

# Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр

Е.В. Бриль<sup>1,2</sup>, А.А. Томский<sup>3</sup>, А.А. Поддубская<sup>3</sup>, А.А. Гамалея<sup>3</sup>, Н.В. Федорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Представлены данные ретроспективного исследования с анализом причин отказа в нейрохирургическом лечении (стимуляции глубоких структур головного мозга — DBS) пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр и далее в центр нейрохирургии на протяжении 10 лет. После проведения скрининга 78,6% пациентам, направленным как кандидаты на нейрохирургическое лечение в экстрапирамидный центр, было отказано в DBS, 21,4% больных были направлены в центр нейрохирургии, где 12% была проведена операция. Основные причины отказа при отборе пациентов на DBS: «раннее направление», «неадекватная медикаментозная терапия», «леводопа-нечувствительные симптомы», «атипичный/вторичный паркинсонизм», «когнитивные причины», «психические причины», «коморбидность», «аномальная МРТ», «низкая реакция на препараты леводопы» и «воздержавшиеся от операции». Также за 10 лет уменьшилось количество самостоятельных обращений, большее число пациентов стали направляться неврологами, уменьшилось количество отказов в DBS при направлении «неподходящих» кандидатов на операцию и увеличилось количество «подходящих» кандидатов, направленных в экстрапирамидный центр. Кроме того, возросло количество направленных и прооперированных больных в центре нейрохирургии, что позволяет предположить большую информированность врачей о критериях отбора, более высокий уровень знаний и опыта неврологов на уровне как первичного звена, так и специализированного центра.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; deep brain stimulation; нейростимуляция; имплантация электродов в головной мозг; причины отказа в операции; критерии исключения; экстрапирамидный центр

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. E-mail: e.brill@inbox.ru. Бриль Е.В.

**Для цитирования:** 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.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.5>

Поступила 16.02.2021 / Принята в печать 26.04.2021

## Analysing the reasons for rejection of neurosurgery intervention in patients with Parkinson's disease referred to an extrapyramidal movement disorders clinic

Ekaterina V. Brill<sup>1,2</sup>, Aleksey A. Tomskiy<sup>2</sup>, Anna A. Poddubskaya<sup>2</sup>, Anna A. Gamaleya<sup>2</sup>, Natalya V. Fedorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

We present findings of a 10-year retrospective study, analysing the reasons for rejection of neurosurgical intervention (deep brain stimulation or DBS) in patients with Parkinson's disease, who were referred to an extrapyramidal movement disorders clinic and then to a neurosurgery centre. It was found that after screening, 78.6% of patients referred as candidates for neurosurgical treatment to an extrapyramidal movement disorders clinic were rejected, while 21.4% of patients were referred to a neurosurgery centre, where 12% underwent surgery. The main reasons for rejecting potential DBS candidates were: "early referral", "inadequate pharmacotherapy", "levodopa-resistant symptoms", "atypical/secondary Parkinsonism", "cognitive reasons", "psychological reasons", "comorbidity", "abnormal MRI", "poor response to levodopa medication" and "declined surgery". Furthermore, the number of self-referrals decreased, the number of patients referred by neurologists increased, the number of rejections of 'unsuitable' DBS candidates decreased, and the number of 'suitable' candidates referred to the extrapyramidal

centre increased during the time period of 10 years. In addition, the number of patients who were referred to the neurosurgery centre and underwent surgery there increased, which suggests greater awareness of the selection criteria among doctors, as well as increased knowledge and experience among neurologists in both primary healthcare and specialized centres.

**Keywords:** Parkinson's disease; deep brain stimulation; neurostimulation; electrode implantation in the brain; reasons for refusal to perform surgery; exclusion criteria; extrapyramidal movement disorders clinic

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 123098, Russia, Moscow, Marshala Novikova str., 23. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: e.brill@inbox.ru. Brill' E.V.

**For citation:** Brill' E.V., Tomskiy A.A., Poddubskaya A.A., Gamaley A.A., Fedorova N.V. [Analysing the reasons for rejection of neurosurgery intervention in patients with Parkinson's disease referred to an extrapyramidal movement disorders clinic]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 43–53. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.5>

Received 16.02.2021 / Accepted 26.04.2021

## Введение

Стимуляция глубоких структур головного мозга (deep brain stimulation — DBS) является высокоэффективным методом лечения пациентов с болезнью Паркинсона (БП), имеющих моторные флуктуации и лекарственные дискинезии. Адекватный отбор пациентов с БП на операцию является одним из важных факторов успеха операции.

Существует несколько проблем при решении вопроса о направлении больных на нейрохирургическое вмешательство. Во-первых, по данным литературы, у 30% пациентов, которым была проведена DBS, результаты были признаны неудачными, что связывают с неправильным отбором на оперативное лечение [1]. Во-вторых, существуют значительные различия в понимании неврологами того, кто является подходящим кандидатом на операцию. Это может помешать направлению на операцию тех пациентов, у которых операция будет эффективной или, наоборот, привести к направлению больных, которые не нуждаются в нейрохирургическом лечении.

Одно из ранних исследований (2004) показало, что только 4,5% пациентов, направляемых в специализированный центр DBS, являются хорошими кандидатами для операции [2, 3]. Такой низкий процент, как считают авторы, отражает сложность в выборе процедуры из-за новизны вмешательства (метод был одобрен FDA в 2002 г., исследование опубликовано в 2004 г.). Этот показатель может улучшиться по мере увеличения знания врачей о хирургическом методе лечения БП.

Скрининг пациента — кандидата на нейростимуляцию может занимать много времени. Так, в исследовании G.D. Pal [4] только нейропсихологическая оценка согласно протоколу CAPSIT [5] занимала 90–120 мин, а в некоторых центрах и до 180 мин [6], что может приводить к значительной утомляемости пациента. В данной работе было показано, что только 40% пациентов выдерживают полную батарею тестов при обследовании.

В настоящее время не существует стандартизированного международного или российского протокола скрининга пациентов на DBS несмотря на то, что различными группами осуществлялись попытки разработки такого инстру-

мента [2, 7]. Междисциплинарная команда специализированного центра принимает решение о выборе шкал и протокола индивидуально. При этом следует отметить, что такие инструменты не могут заменить полноценного междисциплинарного предоперационного обследования. Кроме того, существует необходимость в коротких скрининговых тестах или опросниках, которые в условиях ограниченного времени позволяли бы общим неврологам принимать быстрые решения о направлении пациента в центр DBS. Как один из примеров можно привести электронный ресурс STIMULUS (<https://www.earlystimulus.com/>) [7].

**Целью** данного ретроспективного исследования являлся анализ основных причин отказа от DBS на протяжении 10 лет (с 2008 по 2018 г.) при направлении в специализированный экстрапирамидный центр (ЭЦ) и далее в центр DBS.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты, которые были направлены в Центр экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии РМАНПО, с 2016 г. — в Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ им А.И. Бурназяна для решения вопроса о нейрохирургическом лечении.

В ЭЦ проводился скрининг пациента, который включал:

- осмотр невролога (уточнение диагноза, оценку адекватности медикаментозной терапии);
- оценку двигательных симптомов в периоде включения и выключения (по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона, The Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS);
- магнитно-резонансную томографию головного мозга (для исключения структурных изменений);
- нейропсихологическую оценку по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) либо Шкале деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS), тест на семантическую и фонетическую речевую активность, тест на зрительную память, батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Batter, FAB);
- психиатрическую оценку (Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale,

HADS), шкала депрессии Гамильтона, шкала тревожности Спилбергера);

- интервью-опрос для выявления импульсивно-компульсивных расстройств и психопродуктивной симптоматики.

Если пациент удовлетворял критериям отбора для DBS и не имел противопоказаний к операции, он направлялся в центр DBS (НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко) для оценки мультидисциплинарной командой. В междисциплинарную команду центра DBS входили невролог, нейрохирург, нейропсихолог, при необходимости привлекался психиатр. Анализировались причины отказа от операции как на уровне ЭЦ, так и на уровне нейрохирургического центра.

Было решено не включать в анализ причин отказа от операции на уровне ЭЦ тех пациентов, которые явно не подходили для операции, например, не получавших препараты леводопы либо с только что установленным диагнозом БП.

### Результаты исследования

С 2008 по 2018 гг. в ЭЦ 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 или в интернете), остальные 569 (85,2%) были направлены неврологами.

Были проанализированы и классифицированы основные причины отказа от операции как на уровне ЭЦ (первичный скрининг), так и на уровне центра DBS (специализированная оценка междисциплинарной команды).

Причины отказа были классифицированы следующим образом:

- *раннее направление* — пациенты, которые являлись возможными кандидатами на DBS в будущем, но не в момент осмотра;
- *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;
- *леводопа-нечувствительные симптомы* — 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 приёме леводопы;
- *атипичный/вторичный паркинсонизм* — пациенты, у которых при обследовании были диагностированы другие формы паркинсонизма;
- *когнитивные причины* — пациенты, у которых определялись выраженные когнитивные нарушения;
- *психические причины* — пациенты, которые имели очень высокий уровень тревожности или депрессии;
- *коморбидность* — пациенты, которые имели онкологические, сердечно-сосудистые либо другие заболевания, которые потенциально могли отрицательно повлиять на результаты DBS;
- *аномальная МРТ* — группа, имеющая структурные изменения на МРТ головного мозга, например, большое количество лакунарных очагов либо диффузное поражение

Таблица 1. Распределение пациентов ( $n = 668$ ) по основным причинам отказа в DBS на уровне ЭЦ

Table 1. Distribution of patients ( $n = 668$ ) according to the main reasons for rejecting a referral for DBS at the extrapyramidal movement disorders clinic

Причины отказа Reasons for rejection	Количество больных с отказами Number of patients rejected	
	<i>n</i>	%
Раннее направление Early referral	152	29,0
Неадекватная медикаментозная терапия Inadequate pharmacotherapy	118	22,5
Когнитивные причины Cognitive reasons	73	13,9
Атипичный/вторичный паркинсонизм Atypical/secondary parkinsonism	45	8,6
Коморбидность Comorbidities	39	7,4
Психические причины Psychological reasons	32	6,1
Леводопа-нечувствительные симптомы Levodopa-resistant symptoms	28	5,3
Аномальная МРТ Abnormal MRI	17	3,2
Низкая реакция на препараты леводопы Poor response to levodopa medications	17	3,2
Воздержавшиеся (направленные в центр DBS, но не посетившие его) Abstained (patients referred to the DBS centre but never attended)	4	0,8
<b>Всего Total</b>	<b>525</b>	

Таблица 2. Распределение пациентов, направленных в DBS-центр из ЭЦ ( $n = 143$ ), по основным причинам отказа от операцииTable 2. Distribution of patients referred to the DBS centre from the extrapyramidal movement disorders clinic ( $n = 143$ ), according to the main reasons for rejecting a surgery referral

Причины отказа Reasons for rejection	Количество больных с отказами Number of patients rejected	
	$n$	%
Воздержавшиеся (посетившие центр DBS, но отказавшиеся от операции на момент исследования) Abstained (referred to the DBS centre but refused surgery at the time of the study)	25	39,7
Когнитивные причины Cognitive reasons	10	15,9
Раннее направление Early referral	7	11,1
Неадекватная медикаментозная терапия Inadequate pharmacotherapy	5	7,9
Психические причины Psychological reasons	5	7,9
Потеря контакта Loss of contact	11	17,5
<b>Всего</b> Total	<b>63</b>	

ние белого вещества, сопровождающееся соответствующей клинической симптоматикой, перенесённый инсульт в базальных ганглиях, новообразование головного мозга, кальцификация базальных ганглиев (по данным компьютерной томографии);

- *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;
- *воздержавшиеся* — пациенты, которые имели показания к DBS, были направлены в центр DBS, однако в тот момент отказались от операции.

Необходимо отметить, что часть пациентов могла иметь несколько характеристик, которые являлись причиной отказа от оперативного вмешательства, однако для удобства анализа мы постарались более чётко сформулировать описание каждой группы, и классификация пациента основывалась на преобладании признаков, характерных именно для этой категории.

После проведения скрининга 525 (78,6%) пациентам было отказано в DBS (табл. 1), 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 (табл. 2).

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 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?



#### Общая тенденция по количеству направляемых пациентов, количеству «подходящих» и «неподходящих» для DBS кандидатов за 10 лет.

The overall trend in the number of referred patients, the number of suitable and unsuitable candidates for DBS over 10 years.

- стало ли меньше отказов от нейрохирургического лечения ввиду совершенствования отбора как на уровне ЭЦ, так и на уровне DBS-центра?

Для этого мы разделили 10-летие на два отрезка: 2008–2012 и 2013–2018 гг. и провели сравнение по ряду показателей (рисунок).

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.

## Обсуждение

В данном исследовании количество прооперированных больных от общего числа направленных на DBS составило 12%. Много это или мало?

В настоящее время нам удалось найти всего несколько работ, посвящённых анализу этих показателей. Так, в исследовании М. Окуп с соавт. [2], где анализировались только пациенты, направленные в центр DBS, было показано, что 67% пациентов не подходят для этой процедуры (в нашем исследовании при направлении в ЭЦ эта цифра составила 78,6%).

В крупных исследованиях с другим дизайном, где анализировались популяции пациентов БП по разным факторам, приводятся следующие цифры:

- в исследовании А.В. Willis в США (2014) ретроспективно анализировались 665 765 получателей Medicare, имеющих БП, и оказалось, что DBS была проведена 8420 пациентам (приблизительно 1%) [8];
- в международном многоцентровом проспективном обсервационном исследовании «NPF-QII study» (1835 пациентов) системы для нейростимуляции были имплантированы в 22,4% случаев [9].

Показания для DBS постоянно расширяются. Так, группой EARLYSTIM показано, что DBS субталамического ядра привела к уменьшению нейропсихиатрических немоторных флуктуаций и позволила лучше контролировать гипердофаминергическое поведение без существенных неблагоприятных проявлений апатии, депрессии или тревоги по сравнению с оптимальной фармакотерапией [10]. Эти результаты позволили авторам сделать заключение о том, что необходимо изменить фундаментальные установки при отборе пациентов на DBS. Если раньше все типы поведенческих расстройств считались противопоказаниями к хирургическому вмешательству, то сейчас наличие инвалидизирующего гипердофаминергического поведения и нейропсихиатрических немоторных флуктуаций, скорее, следует рассматривать как аргумент в пользу стимуляции субталамического ядра.

В работе А. Hesham и соавт. также анализировались причины отказа от операции [11]. На первом месте были больные с когнитивными нарушениями (32,7%); далее следовала группа, которая, в отличие от нашего исследования, была объединена и включала пациентов либо рано обратившихся, либо имеющих ещё определённое окно для корректировки фармакотерапии (29,5%), 3-е место занимали больные с психическими и поведенческими нарушениями (21,3%). На 4-м месте среди причин отказа от нейрохирургического вмешательства были случаи вторичного/атипичного паркинсонизма (13,1%); 5-е место заняли пациенты с низким ответом на леводопу (11,4%). Авторы исследования выделили отдельно 6-ю группу больных с нереалистичными ожиданиями от операции (9,8%), 7-е место заняли пациенты с преобладанием аксиальных симптомов (6,5%), 8-е — имеющие коморбидные заболевания (6,5%), 9-е — группа с аномальной МРТ (3,2%).

В нашем исследовании при направлении в ЭЦ первое место по частоте причин отказа от операции занимали пациенты, которые являлись возможными кандидатами на DBS в будущем, но не в момент осмотра (29%). При этом группа, которую мы выделили как «неадекватная медикаментозная терапия», включала пациентов, которые имели флуктуации и дискинезии, но имели ещё временное окно для корректировки противопаркинсонической терапии. Этим она отличалась от группы «раннее направление», куда включались пациенты, у которых не требовалось коррекции фармакотерапии.

С тех пор как в 2013 г. были опубликованы результаты исследования EARLYSTIM, в котором на DBS направлялись пациенты с продолжительностью заболевания в среднем 7,5 года и средней длительностью флуктуаций 1,7 года [12], стало ясно, что группа «раннее направление» могла бы быть пересмотрена. При этом в нашем исследовании при направлении в центр DBS из ЭЦ данная причина отказа была на 2-м месте (если исключить группу отказавшихся от операции — 11,1%).

В одной из предыдущих статей [13] мы обсуждали, что количество выделяемых квот на DBS в нашей стране недостаточно, и интеграция такого раннего направления на DBS в условиях дефицита оправдана в случаях, когда пациент, например, трудоспособен. Тем не менее ещё остаётся предметом дискуссий, у каких пациентов потенциальная польза от операции будет выше — у пациента с более или менее тяжёлыми моторными симптомами? Возможно, на этапе центра DBS предпочтение отдавалось пациентам, имеющим более инвалидизирующие симптомы БП. Именно поэтому каждый пациент, которому было отказано на уровне центра DBS по причине раннего направления, активно обсуждался нами с мультидисциплинарной командой центра.

При отборе пациентов на нейрохирургическое лечение необходимо учитывать не только общий стаж заболевания и наличие осложнений дофаминзаместительной терапии, но и возраст пациента. Более пожилой возраст ассоциирован не только с большим риском соматических и интраоперационных осложнений, но и с большей представленностью аксиальных симптомов (постуральные нарушения, застывания при ходьбе, дизартрия) и дефицитностью когнитивных функций, что может ограничивать для таких пациентов улучшение качества жизни после операции в долгосрочной перспективе. В исследовании Н.С. Dafsari с соавт. было показано, что пациенты моложе 59 лет оценивают изменения в своей жизни более значительно и по большему количеству аспектов, чем пациенты старше 60 и 69 лет [14].

Когнитивные нарушения как причина отказа в DBS при направлении в ЭЦ занимали 3-е место. Анализ литературы показывает большое разнообразие используемых нейрокогнитивных шкал для оценки умеренного когнитивного расстройства (УКР) и деменции при БП при отборе на операцию. Нет единой шкалы или теста, которые бы отражали весь профиль когнитивных нарушений при БП. Наиболее часто в исследованиях для общей оценки когнитивных расстройств при скрининге использовались MMSE, MDRS, рейтинговая шкала деменции, в последние годы — MoCA и FAB [15–18].

Недостатки MMSE включают ограниченность тестов, недостаточную чувствительность в отношении УКР и демен-

ции при БП (регуляторные и нейродинамические функции), а также лёгкой когнитивной дисфункции. Кроме того, MMSE не учитывает влияние на показатели возраста и образования [19].

S. Hoops с соавт. (2009) обнаружили, что MoCA обладает большими соответствующими психометрическими свойствами в качестве инструмента скрининга для выявления УКР и деменции при БП, чем MMSE [20]. MDRS также обладает высокой диагностической точностью для исследования когнитивных функций у пациентов с БП, однако для её выполнения требуется больше времени [19].

При оценке когнитивного профиля пациента с БП необходимо учитывать не только суммарные баллы шкал, но и проводить качественный анализ. БП связана с нейродегенеративным процессом, который в большинстве случаев формирует определённый нейропсихологический синдром и часто может приводить к деменции как к крайней степени когнитивного дефицита. Данный синдром является мультидоменным и включает недостаточность регуляторных функций, памяти, внимания, темповых характеристик психических процессов и зрительно-пространственных функций. В случае деменции при БП затрагиваются, как правило, все домены в той или иной степени. Поэтому мультидоменный характер поражения при нейропсихологическом тестировании должен больше настораживать в отношении скорого развития деменции, чем непосредственные баллы по тестам. Также наличие комплексного нейропсихологического синдрома с распространённым поражением различных когнитивных функций является отрицательным предиктором для возможного улучшения качества жизни прооперированных пациентов [21]. Это важно не только для исключения пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, но и для определения тактики выбора структуры-мишени для пациентов с УКР. Более безопасной структурой в отношении возможного влияния на психические функции является внутренний сегмент бледного шара, тогда как стимуляция субталамического ядра, напротив, чаще всего может ухудшать когнитивные функции в долгосрочной перспективе [22].

В нашей работе в первые годы для выявления неподходящих кандидатов использовались MMSE и MDRS; в последующем — шкала MoCA как наиболее удобный скрининговый тест. Кроме того, дополнительно проводились тесты на семантическую и фонематическую речевую активность, зрительную память. Метаанализы результатов влияния DBS различных структур на когнитивный профиль пациента показывают относительно небольшое отрицательное влияние на показатели рабочей памяти, внимания и вербальной беглости (при стимуляции субталамического ядра), однако эти показатели сильно зависят от возраста и предварительного когнитивного статуса пациента [23, 24].

В нашей практике мы рекомендуем проведение MMSE и MoCA как общих скрининговых тестов, дополняющих друг друга, а также, при наличии дополнительного времени на приёме у невролога, проведение FAB [25] и теста рисования часов для прицельного изучения регуляторных и зрительно-пространственных функций.

В большинстве исследований для оценки нейропсихологического профиля больных БП при отборе мультидисципли-

нарной командой используется большая батарея тестов [15], которую при первичном скрининге мы не проводили. На этапе отбора на уровне ЭЦ большая часть пациентов была исключена из кандидатов для оперативного вмешательства по причине наличия деменции или УКР с мультидоменным поражением когнитивных функций и неблагоприятным прогнозом в отношении развития деменции. На уровне центра DBS когнитивные нарушения как причина отсева занимали первое место. Это, возможно, объясняется тем, что MMSE, MoCA и MDRS имеют 65% точности в отношении диагностики УКР при БП [26, 27], и после расширенного нейропсихологического тестирования были выявлены более грубые расстройства в отдельных доменах именно на уровне УКР.

Для определения расстройств настроения пациенты были обследованы с помощью шкалы тревожности Спилберга и шкалы депрессии Гамильтона. В последние годы чаще при скрининге использовался опросник HADS. Меньшая чувствительность и специфичность этого теста для пациентов с БП компенсировалась возможностью быстрого скрининга с оценкой как тревоги, так и депрессии. При выявлении нарушений по HADS или в ходе клинической беседы проводилось более расширенное тестирование. Все эти шкалы и опросник одобрены для использования у пациентов с БП [15].

В исследовании F. Mondolo и соавт. показано, что пороговый балл 10/11 шкалы HADS позволяет определить пациентов с депрессией [28]. Однако подшкала тревожности HADS не позволяет достоверно различить тревогу и депрессию у пациентов с БП [29]. Расстройства настроения распространены при БП и могут значительно уменьшаться с улучшением двигательных симптомов после операции [30]. Остаётся неясным, какой уровень расстройств настроения должен использоваться как абсолютное противопоказание для DBS. В нашем исследовании доля отказа при направлении в ЭЦ по причинам наличия психических расстройств составляла 6,1%, при направлении в центр DBS — 7,9%, что гораздо меньше, чем в исследовании A. Nesham и соавт., где этот показатель составил 21,3% [11].

Импulsивно-компульсивные нарушения и дофаминовый дизрегуляционный синдром не являлись причинами отказа в DBS в связи с тем, что данные по влиянию стимуляции подкорковых структур на их выраженность неоднозначны. Поэтому эта группа пациентов обследовалась отдельно и продолжала наблюдаться и после операции [31].

В последние годы для определения релевантной психопродуктивной симптоматики (галлюцинации, бредовые нарушения, импульсивно-компульсивные расстройства), а также для верификации аффективных нарушений, изменений сна, аппетита, возможного наличия пандинга применяется нейропсихиатрический опросник (Neuropsychiatric Inventory, NPI) [32], который представляет собой структурированное интервью. При выявлении на этапе данного анкетирования какой-либо психопатологии дополнительно привлекался психиатр.

Пациенты с атипичным/вторичным паркинсонизмом, которые были исключены из кандидатов на DBS, составили 8,6%, чаще всего у них диагностировались мультисистемная атрофия и сосудистый паркинсонизм. Известно, что у 10–20% пациентов с мультисистемной атрофией могут

быть асимметричное начало паркинсонизма и положительный ответ на леводопу, а также флуктуации и дискинезии [33]. Эти особенности клинической картины приводили к ошибочному диагнозу БП и неэффективной операции у этой категории пациентов [34].

Отдельно была выделена группа пациентов с низкой реакцией на препараты леводопы (3,2%), однако у них присутствовали другие признаки идиопатической БП, и они не были подозрительны на атипичный паркинсонизм. В исследовании V. Pitz с соавт. анализировался ответ на леводопу у 445 пациентов с патоморфологически подтвержденной БП и оказалось, что у 12,1% пациентов отмечался умеренный ответ, а у 4,6% — ответ отсутствовал или был незначительным [35].

Известно, что хороший ответ на леводопу является предиктором эффективности DBS [36, 37], именно поэтому при отборе пациентов на оперативное вмешательство проводится проба с леводопой, оценивается состояние включения/выключения и разница между показателями UPDRS.

Что считается хорошим ответом на леводопу? До появления критериев БП Международного общества расстройств движений (Movement Disorder Society, MDS) определение «отличного ответа на леводопу» варьировалось. Например, в критериях Банка головного мозга отличным ответом считался ответ от 70 до 100% [38]. Однако в последних критериях MDS хорошим ответом считается ответ, выражающийся в уменьшении количества баллов более чем на 30% III части шкалы UPDRS после приема леводопы [39].

При направлении в ЭЦ или центр DBS общими неврологами, не имеющими возможности на приеме считать баллы шкалы UPDRS, в критериях MDS прописаны следующие характеристики четкого отличного положительного ответа: «во время начала терапии пациент вернулся к нормальному или почти нормальному уровню функций».

Первоначальный выраженный ответ на леводопу можно классифицировать как:

- а) заметное улучшение моторных функций с увеличением дозы или заметное ухудшение с уменьшением дозы;
- б) однозначные и заметные моторные флуктуации периода включения и выключения, предсказуемое снижение продолжительности действия [39].

Провокационная (острая) проба с леводопой была описана и регламентирована еще в критериях Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies (CAPSIT) в 1999 г. при отборе больных для нейрохирургического вмешательства [5]. Она должна проводиться следующим образом: используют обычную или субпороговую утреннюю дозу леводопы либо апоморфина (в странах, где он доступен) после 12-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов. Если пациент не переносит такой длительный промежуток отмены препаратов, комитет рекомендует определить максимально допустимую продолжительность вымывания и сохранить этот период для всех последующих оценок. Тест должен вызвать как минимум 33% снижение баллов по II и III частям шкалы UPDRS [40].

Также необходимо учитывать, что шкала MDS-UPDRS, разработанная в 2008 г., имеет некоторые различия в оценке

III части (моторная часть). В последующих исследованиях, анализирующих корреляцию баллов этой шкалы со старой шкалой UPDRS, было показано, что 30% ответ на леводопу по шкале UPDRS эквивалентен 24% улучшению по шкале MDS-UPDRS [41].

В последней публикации G. Saranza и соавт. (2020) четко описан регламент проведения теста с леводопой: 120% утренней дозы леводопы рекомендуется принять при первичной оценке кандидата на нейрохирургию, при повторной оценке эффективности леводопы можно использовать более высокие дозы (150% и 200% утренней дозы) [37].

В нашей работе при направлении в центр DBS группа с низким ответом была исключена из кандидатов на операцию на этапе ЭЦ. При этом использовалась полуторная доза леводопы. В последние годы в НМИЦ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко чаще используется также полуторная либо, при недостаточном эффекте, двойная доза леводопы, а критерием эффективности считается 50% снижение тяжести двигательных нарушений по III части UPDRS в связи с четкой корреляцией между выраженностью ответа на леводопу и результатом хирургического лечения [42].

Необходимо иметь в виду, что могут встречаться пациенты БП, которым не удастся достичь 30% улучшения при приеме однократной дозы леводопы, но у которых есть альтернативные и потенциально эффективные показания для DBS (например, выраженный тремор). Каждый из этих случаев должен быть индивидуально рассмотрен междисциплинарной командой DBS, чтобы определить возможность хирургического лечения и подбора альтернативных вариантов, например, деструктивного вмешательства или фокусированного воздействия ультразвуком [43]. В случае типичной картины БП без преобладания аксиальных нарушений или других признаков атипичного паркинсонизма и низким ответом на леводопу целесообразно рекомендовать пациентам дополнительное подтверждение диагноза при помощи нейровизуализационных методик — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с переносчиком дофамина или позитронно-эмиссионной томографии с флуородопой, при их недоступности — транскраниальную доплерографию черной субстанции.

В данном исследовании мы выделили отдельную группу с леводопа- нечувствительными симптомами (4,8%), в которую включили пациентов БП, преимущественно с тяжелыми аксиальными симптомами (грубая постуральная неустойчивость, нарушения речи, глотания, застывания), а также пациентов с выраженными вегетативными нарушениями (гиперактивный мочевого пузыря, ортостатическая гипотензия, запоры), которые также вследствие ошибочного понимания показаний к операции направлялись на нейрохирургическое лечение. Количество таких пациентов было сопоставимо с исследованием A. Nesham и соавт. (6,5%) [11].

Наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний, которые могут влиять на выживаемость и качество жизни пациентов, являлось противопоказанием у 7,4% больных БП, что сопоставимо с другими исследованиями [12, 44, 45]. Чаще всего причиной были онкологические заболевания с метастазированием, декомпенсированная сердечная недостаточность и неконтролируемая, рефрактерная

к лечению артериальная гипертензия, а также перенесённый геморрагический инсульт.

Интересные данные появляются относительно имплантации водителя ритма при заболеваниях сердца у пациентов, которые уже имеют систему DBS, и наоборот, случаи проведения DBS у пациента с водителем ритма. Несмотря на то, что ранее это являлось противопоказанием к DBS, последние работы не выявили неблагоприятных взаимодействий между системами [46–49], тем не менее следует учитывать возможность неблагоприятного влияния одного устройства на другое. И хотя временное отключение стимуляции головного мозга вряд ли сразу приведёт к тяжёлым последствиям, выключение кардиостимулятора может вызвать обморок и внезапную сердечную смерть.

M.Elliott с соавторами рекомендуют запрограммировать оба устройства на биполярную конфигурацию, обеспечить достаточное расстояние между генераторами DBS и кардиологическими устройствами (на противоположных сторонах на расстоянии не менее 20 см); а также устанавливать DBS на минимальную частоту 60 Гц. Таким образом, кардиологические устройства можно безопасно имплантировать пациентам, получающим глубокую стимуляцию мозга, при условии соблюдения определённых мер предосторожности [50].

В исследовании A. Hesham и соавт. была выделена группа больных БП с нереалистичными ожиданиями от хирургического вмешательства (9,8%), которые получили отказ в операции [11]. В нашей практике также встречались такие пациенты, однако мы не выделяли их в отдельную группу. Как правило, после разъяснения всех плюсов и минусов оперативного вмешательства они направлялись в центр DBS, где с ними работала междисциплинарная команда.

В нашей группе наблюдения отмечался высокий процент воздержавшихся от операции пациентов (39,7%), часть из которых в дальнейшем всё-таки была прооперирована. Беспокойство, связанное с нейрохирургической процедурой, приводит к отказу от лечения у 56,8% подходящих кандидатов (данные CARE Monitor study) [51]. В исследовании, проведённом в Швеции, было показано, что пациенты с умеренно выраженной БП, которые могли быть потенциальными кандидатами на DBS, хорошо были информированы о плюсах и минусах этого метода лечения. Но они не были готовы воспринять новую концепцию «ранней DBS» и рассматривали операцию как средство, которое следует использовать в качестве последнего этапа лечения, когда все другие варианты исчерпаны [52]. В связи с этим становится понятно, что при отборе пациентов на операцию 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.

## Список источников

1. Okun M.S., Tagliati M., Pourfar M. et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1250–1255. DOI: 10.1001/archneur.62.8.noc40425. PMID: 15956104.

## Заключение

Таким образом, первичный скрининг больных БП, направленных в ЭЦ, привёл к уменьшению доли неподходящих кандидатов, направленных в центр DBS, которые имели чёткие противопоказания к операции (структурные изменения на МРТ головного мозга, тяжёлые коморбидные заболевания, атипичный/вторичный паркинсонизм, низкий ответ на леводопу, выраженные когнитивные и психические нарушения), а также тех пациентов, которых ещё рано оперировать.

В отношении DBS существует понятие «окно терапевтических возможностей», которое означает, что задержка в направлении пациента может привести к упущенным возможностям.

При отборе пациентов удобно для дальнейшей оценки в динамике использовать разделение пациентов на три группы:

- подходящие кандидаты;
- неподходящие кандидаты;
- пациент требует дальнейшей оценки в динамике.

Разработка удобного быстрого инструмента скрининга для невролога является важной задачей. По данным международной литературы, в настоящее время существуют только два подобных инструмента — Флоридский хирургический опросник по болезни Паркинсона (FLASQ-PD) [2], который недавно был валидизирован в Китае [53], и разработанная компьютерная программа «Stimulus» [7]. Показано, что у пациентов, прошедших скрининг с помощью этого инструмента и направленных в центр DBS, показатель приемлемости для операции составляет 77%. Этот показатель значительно выше, чем у пациентов, которых отправляли неврологи без соответствующего инструмента (48%) [54]. В настоящее время появляются работы по использованию более объективных инструментов, отражающих тяжесть моторных симптомов, например, носимых большим датчиков движения [55]. Однако пока это скорее научные работы в рамках специализированных центров.

Для неврологов-паркинсологов, которые проводят отбор пациентов с БП для направления в центры DBS, также должно быть выделено дополнительное время приёма. Такие пациенты требуют более пристального сбора анамнеза, включающего как моторные, так и немоторные аспекты заболевания, осмотра по шкале UPDRS в OFF- и ON-медикаментозных состояниях, проведения нейропсихологического скрининга и анкетирования с использованием психологических тестов (шкалы депрессии и тревоги, выявление импульсивно-компульсивных нарушений и т.д.).

Расширенное обследование на этом этапе сокращает поток нерелевантных пациентов, направляемых в центр DBS, и позволяет проводить отбор более эффективно, что увеличивает доступность более раннего получения нейрохирургического лечения.

## References

1. Okun M.S., Tagliati M., Pourfar M. et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1250–1255. DOI: 10.1001/archneur.62.8.noc40425. PMID: 15956104.

2. Okun M.S., Fernandez H.H., Pedraza O. et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004;63(1):161–163. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133122.14824.25. PMID: 15249630.
3. Morgante L., Morgante F., Moro E. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:528–531. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2006.12.013. PMID: 17347021
4. Pal G.D., Persinger V., Bernard B. et al. The Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD): tolerability of preoperative neuropsychological testing for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(4):379–383. DOI: 10.1002/mdc3.12213. PMID: 30363547.
5. Defer G.L., Widner H., Marié R.M. et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999;14:572–584. DOI: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c. PMID: 10435493.
6. Okun M.S., Rodriguez R.L., Mikos A. et al. Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *Clin Neuropsychol*. 2007;21:162–189. DOI: 10.1080/13825580601025940. PMID: 17366283.
7. Moro E., Allert N., Eleopra R. et al. A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(1):83–88. DOI: 10.1007/s00415-009-0069-1. PMID: 19221846.
8. Willis A.W., Schootman M., Kung N. et al. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(2):163–171. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000974. PMID: 25349276.
9. Hassan A., Wu S.S., Schmidt P. 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 Relat Disord*. 2012;18(Suppl 3):S10–S14. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2012.06.014. PMID: 22776044.
10. Lhommée E., Wojtecki L., Czernecki V. et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):223–231. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30035-8. PMID: 29452685.
11. Hesham A., Mehanna R., Machado A. et al. Comprehensive, multidisciplinary deep brain stimulation screening for Parkinson patients: no room for "short cuts". *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(4):336–341. DOI: 10.1002/mdc3.12090. PMID: 30363983.
12. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.
13. Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А. и др. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):10–15. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.2.
14. Dafsari H.S., Reker P., Stalinski L. et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord*. 2018;33(1):99–107. DOI: 10.1002/mds.27222. PMID: 29150860.
15. Romann A.J., Dornelles S., Maineri N.L. et al. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(1):2–11. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06010002. PMID: 29213766.
16. Barbosa E.N.B.E., Charchat-Fichman H. Systematic review of neuropsychological instruments used in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(2):162–171. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-020004. PMID: 31285790.
17. Fengler S., Kessler J., Timmermann L. et al. Screening for cognitive impairment in Parkinson's disease: improving the diagnostic utility of the MoCA through subtest weighting. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159318. Doi: 10.1371/journal.pone.0159318. PMID: 27437705.
18. Nazem S., Siderowf A.D., Duda J.E. et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):304–308. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x. PMID: 19170786.
19. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М., 2014. 192 с.
20. Hoops S., Nazem S., Siderowf A.D. et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738–1745. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47. PMID: 19933974.
21. Rothlind J.C., York M.K., Carlson K. et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):622–629. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308119. PMID: 25185211.
22. Rughani A., Schwab J.M., Sidiropoulos C. 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;82(6):753–756. DOI: 10.1093/neuros/nyy037. PMID: 29538685.
2. Okun M.S., Fernandez H.H., Pedraza O. et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004;63(1):161–163. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133122.14824.25. PMID: 15249630.
3. Morgante L., Morgante F., Moro E. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:528–531. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2006.12.013. PMID: 17347021
4. Pal G.D., Persinger V., Bernard B. et al. The Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD): tolerability of preoperative neuropsychological testing for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(4):379–383. DOI: 10.1002/mdc3.12213. PMID: 30363547.
5. Defer G.L., Widner H., Marié R.M. et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999;14:572–584. DOI: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c. PMID: 10435493.
6. Okun M.S., Rodriguez R.L., Mikos A. et al. Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *Clin Neuropsychol*. 2007;21:162–189. DOI: 10.1080/13825580601025940. PMID: 17366283.
7. Moro E., Allert N., Eleopra R. et al. A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(1):83–88. DOI: 10.1007/s00415-009-0069-1. PMID: 19221846.
8. Willis A.W., Schootman M., Kung N. et al. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(2):163–171. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000974. PMID: 25349276.
9. Hassan A., Wu S.S., Schmidt P. 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 Relat Disord*. 2012;18(Suppl 3):S10–S14. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2012.06.014. PMID: 22776044.
10. Lhommée E., Wojtecki L., Czernecki V. et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):223–231. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30035-8. PMID: 29452685.
11. Hesham A., Mehanna R., Machado A. et al. Comprehensive, multidisciplinary deep brain stimulation screening for Parkinson patients: no room for "short cuts". *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(4):336–341. DOI: 10.1002/mdc3.12090. PMID: 30363983.
12. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.
13. Tomskiy A.A., Bril' E.V., Gamaley A.A. Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(4):10–15. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.2. (In Russ.)
14. Dafsari H.S., Reker P., Stalinski L. et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord*. 2018;33(1):99–107. DOI: 10.1002/mds.27222. PMID: 29150860.
15. Romann A.J., Dornelles S., Maineri N.L. et al. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(1):2–11. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06010002. PMID: 29213766.
16. Barbosa E.N.B.E., Charchat-Fichman H. Systematic review of neuropsychological instruments used in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(2):162–171. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-020004. PMID: 31285790.
17. Fengler S., Kessler J., Timmermann L. et al. Screening for cognitive impairment in Parkinson's disease: improving the diagnostic utility of the MoCA through subtest weighting. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159318. Doi: 10.1371/journal.pone.0159318. PMID: 27437705.
18. Nazem S., Siderowf A.D., Duda J.E. et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):304–308. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x. PMID: 19170786.
19. Levin O.S. [Algorithms for the diagnosis and treatment of dementia]. Moscow, 2014. 192 p. (In Russ.)
20. Hoops S., Nazem S., Siderowf A.D. et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738–1745. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47. PMID: 19933974.
21. Rothlind J.C., York M.K., Carlson K. et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):622–629. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308119. PMID: 25185211.
22. Rughani A., Schwab J.M., Sidiropoulos C. 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;82(6):753–756. DOI: 10.1093/neuros/nyy037. PMID: 29538685.

23. Smeding H.M., Speelman J.D., Koning-Haanstra M. et al. Neuro-psychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830–1836. DOI: 10.1212/01.wnl.0000234881.77830.66. PMID: 16801645.
24. Funkiewiez A., Ardouin C., Caputo E. et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834–839. DOI: 10.1136/jnnp.2002.009803. PMID: 15145995.
25. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.
26. Chou K.L., Lenhart A., Koeppe R.A. et al. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1076–1080. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.008. PMID: 25085750.
27. Wyman-Chick K.A., Martin P.K., Barrett M.J. et al. Diagnostic accuracy and confidence in the clinical detection of cognitive impairment in early-stage Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2017;30(3):178–183. DOI: 10.1177/0891988717701001. PMID: 28351200.
28. Mondolo F., Jahanshahi M., Granà A. et al. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav. Neurol*. 2006;17(2):109–115. DOI: 10.1155/2006/136945. PMID: 16873922.
29. Leentjens A.F.G., Lousberg R., Verhey F.R.J. The psychometric properties of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatrica*. 2001;13(4):83–85.
30. Accolla E.A., Pollo C. Mood effects after deep brain stimulation for Parkinson's disease: an update. *Front Neurol*. 2019;10:617. DOI: 10.3389/fneur.2019.00617. PMID: 31258509.
31. Омарова С.М., Федорова Н.В., Томский А.А. и др. Синдром дофаминовой дисрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):27–32. DOI: 10.17116/jnevro201711712127-32.
32. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *J Neurol*. 1994;44(12):2308–2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
33. Gilman S., Low P.A., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):94–98. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00304-9. PMID: 10223419.
34. Thavanesan N., Gillies M., Farrell M. et al. Deep brain stimulation in multiple system atrophy mimicking idiopathic Parkinson's disease. *Case Rep Neurol*. 2014;6(3):232–237. DOI: 10.1159/000368571. PMID: 25473395.
35. Pitz V., Malek N., Tobias E.S. et al. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(2):218–222. DOI: 10.1002/mdc3.12885. PMID: 32071945.
36. Machado A.G., Deogaonkar M., Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. *Cleveland Clin J Med*. 2012;9(Suppl S2):S19–S24. DOI: 10.3949/ccjm.79.s2a.04. PMID: 22761265.
37. Saranza G., Lang A.E. Levodopa challenge test: Indications, protocol, and guide. *J Neurol*. 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09810-7. PMID: 32333167.
38. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
39. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
40. Benabid A.L., Benazzouz A., Hoffmann D. et al. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord*. 1998;13(Suppl S3):119–125. DOI: 10.1002/mds.870131321. PMID: 9827607.
41. Merello M., Gerschovich E.R., Ballesteros D., Cerquetti D. 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 Relat Disord*. 2011;17(9):705–707. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.002. PMID: 21784692.
42. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S290–S304. DOI: 10.1002/mds.20962. PMID: 16892449.
43. Morishita T., Rahman M., Foote K.D. et al. DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: alternative and important indications. *Neurologist*. 2011;17(5):263–268. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31822d1069. PMID: 21881468.
44. Katz M., Kilbane C., Rosengard J. et al. Referring patients for deep brain stimulation: an improving practice. *Arch Neurol*. 2011;68(8):1027–1032. DOI: 10.1001/archneurol.2011.151. PMID: 21825238.
45. Lopiano L., Rizzone M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):167–70. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00008-4. PMID: 11897249.
46. Ooi Y., Falowski S., Wang D. et al. Simultaneous use of neurostimulators in patients with a preexisting cardiovascular implantable electronic device. *Neuromodulation*. 2010;14(1):20–26. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2010.00314.x. PMID: 21992157.
23. Smeding H.M., Speelman J.D., Koning-Haanstra M. et al. Neuro-psychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830–1836. DOI: 10.1212/01.wnl.0000234881.77830.66. PMID: 16801645.
24. Funkiewiez A., Ardouin C., Caputo E. et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834–839. DOI: 10.1136/jnnp.2002.009803. PMID: 15145995.
25. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1621. PMID: 11113214.
26. Chou K.L., Lenhart A., Koeppe R.A. et al. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(10):1076–1080. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.008. PMID: 25085750.
27. Wyman-Chick K.A., Martin P.K., Barrett M.J. et al. Diagnostic accuracy and confidence in the clinical detection of cognitive impairment in early-stage Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2017;30(3):178–183. DOI: 10.1177/0891988717701001. PMID: 28351200.
28. Mondolo F., Jahanshahi M., Granà A. et al. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav. Neurol*. 2006;17(2):109–115. DOI: 10.1155/2006/136945. PMID: 16873922.
29. Leentjens A.F.G., Lousberg R., Verhey F.R.J. The psychometric properties of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatrica*. 2001;13(4):83–85.
30. Accolla E.A., Pollo C. Mood effects after deep brain stimulation for Parkinson's disease: an update. *Front Neurol*. 2019;10:617. DOI: 10.3389/fneur.2019.00617. PMID: 31258509.
31. Omarova S.M., Fedorova N.V., Tomskiy A.A. et al. Синдром дофаминовой дисрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):27–32. DOI: 10.17116/jnevro201711712127-32. (In Russ.)
32. Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *J Neurol*. 1994;44(12):2308–2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
33. Gilman S., Low P.A., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1999;163(1):94–98. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00304-9. PMID: 10223419.
34. Thavanesan N., Gillies M., Farrell M. et al. Deep brain stimulation in multiple system atrophy mimicking idiopathic Parkinson's disease. *Case Rep Neurol*. 2014;6(3):232–237. DOI: 10.1159/000368571. PMID: 25473395.
35. Pitz V., Malek N., Tobias E.S. et al. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(2):218–222. DOI: 10.1002/mdc3.12885. PMID: 32071945.
36. Machado A.G., Deogaonkar M., Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. *Cleveland Clin J Med*. 2012;9(Suppl S2):S19–S24. DOI: 10.3949/ccjm.79.s2a.04. PMID: 22761265.
37. Saranza G., Lang A.E. Levodopa challenge test: Indications, protocol, and guide. *J Neurol*. 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09810-7. PMID: 32333167.
38. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476.
39. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
40. Benabid A.L., Benazzouz A., Hoffmann D. et al. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord*. 1998;13(Suppl S3):119–125. DOI: 10.1002/mds.870131321. PMID: 9827607.
41. Merello M., Gerschovich E.R., Ballesteros D., Cerquetti D. 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 Relat Disord*. 2011;17(9):705–707. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.002. PMID: 21784692.
42. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S290–S304. DOI: 10.1002/mds.20962. PMID: 16892449.
43. Morishita T., Rahman M., Foote K.D. et al. DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: alternative and important indications. *Neurologist*. 2011;17(5):263–268. DOI: 10.1097/NRL.0b013e31822d1069. PMID: 21881468.
44. Katz M., Kilbane C., Rosengard J. et al. Referring patients for deep brain stimulation: an improving practice. *Arch Neurol*. 2011;68(8):1027–1032. DOI: 10.1001/archneurol.2011.151. PMID: 21825238.
45. Lopiano L., Rizzone M., Bergamasco B. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):167–70. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00008-4. PMID: 11897249.
46. Ooi Y., Falowski S., Wang D. et al. Simultaneous use of neurostimulators in patients with a preexisting cardiovascular implantable electronic device. *Neuromodulation*. 2010;14(1):20–26. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2010.00314.x. PMID: 21992157.

47. Capelle H., Simpson R.K.Jr., Kronenburger M. et al. Long-term deep brain stimulation in elderly patients with cardiac pacemakers. *J Neurosurgery*. 2005;102(1):53–59. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0053. PMID: 15658096.
48. Ozben B., Bilge A., Yilmaz E., Adalet K. Implantation of a permanent pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a preexisting bilateral deep brain stimulator. *Int Heart J*. 2006;47(5):803–810. DOI: 10.1536/ihj.47.803. PMID: 17106151.
49. Ashino S., Watanabe I., Okumura Y. et al. Implantation of a pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a pre-existing bilateral deep brain stimulator. *Europace*. 2009;11(6):834–835. DOI: 10.1093/europace/eup117. PMID: 19447809.
50. Elliott M., Momin S., Fiddes B. et al. Pacemaker and defibrillator implantation and programming in patients with deep brain stimulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):138–142. DOI: 10.15420/aer.2018.63.2. PMID: 31114689.
51. Dinkelbach L., Möller B., Witt K. et al. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):36. DOI: 10.1186/s12883-017-0820-7. PMID: 28222691.
52. Mathers J., Rick C., Jenkinson C. et al. Patients' experiences of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a qualitative systematic review and synthesis. *BMJ Open*. 2016;6(6):e011525. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011525. PMID: 27338883.
53. Wang T., Zhang Y., Pan Y. et al. Development and initial validation of the Chinese version of the Florida Surgical Questionnaire for Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:8811435. DOI: 10.1155/2020/8811435. PMID: 33381295.
54. Wächter T., Minguez-Castellanos A., Valdeoriola F. et al. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(4):641–646. DOI: 10.1007/s00415-010-5814-y. PMID: 21088849.
55. Khodakarami H., Farzanehfar P., Horne M. The use of data from the Parkinson's KinetiGraph to identify potential candidates for device assisted therapies. *Sensors (Basel)*. 2019;19(10):2241. DOI 10.3390/s19102241. PMID: 31096576.

47. Capelle H., Simpson R.K.Jr., Kronenburger M. et al. Long-term deep brain stimulation in elderly patients with cardiac pacemakers. *J Neurosurgery*. 2005;102(1):53–59. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0053. PMID: 15658096.
48. Ozben B., Bilge A., Yilmaz E., Adalet K. Implantation of a permanent pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a preexisting bilateral deep brain stimulator. *Int Heart J*. 2006;47(5):803–810. DOI: 10.1536/ihj.47.803. PMID: 17106151.
49. Ashino S., Watanabe I., Okumura Y. et al. Implantation of a pacemaker in a patient with severe Parkinson's disease and a pre-existing bilateral deep brain stimulator. *Europace*. 2009;11(6):834–835. DOI: 10.1093/europace/eup117. PMID: 19447809.
50. Elliott M., Momin S., Fiddes B. et al. Pacemaker and defibrillator implantation and programming in patients with deep brain stimulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):138–142. DOI: 10.15420/aer.2018.63.2. PMID: 31114689.
51. Dinkelbach L., Möller B., Witt K. et al. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):36. DOI: 10.1186/s12883-017-0820-7. PMID: 28222691.
52. Mathers J., Rick C., Jenkinson C. et al. Patients' experiences of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a qualitative systematic review and synthesis. *BMJ Open*. 2016;6(6):e011525. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011525. PMID: 27338883.
53. Wang T., Zhang Y., Pan Y. et al. Development and initial validation of the Chinese version of the Florida Surgical Questionnaire for Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:8811435. DOI: 10.1155/2020/8811435. PMID: 33381295.
54. Wächter T., Minguez-Castellanos A., Valdeoriola F. et al. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(4):641–646. DOI: 10.1007/s00415-010-5814-y. PMID: 21088849.
55. Khodakarami H., Farzanehfar P., Horne M. The use of data from the Parkinson's KinetiGraph to identify potential candidates for device assisted therapies. *Sensors (Basel)*. 2019;19(10):2241. DOI 10.3390/s19102241. PMID: 31096576.

## Информация об авторах

*Бриль Екатерина Витальевна* — к.м.н., доц. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, рук. Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6524-4490

*Томский Алексей Алексеевич* — к.м.н., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-2120-0146

*Поддубская Анна Александровна* — нейропсихолог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5776-3442

*Гамалея Анна Александровна* — врач-невролог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-6412-8148

*Федорова Наталья Владимировна* — д.м.н., проф. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-2168-2138

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Ekaterina V. Bril'* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; Head, Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

*Aleksey A. Tomskiy* — Cand. Sci. (Med.), Head, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-2120-0146

*Anna A. Poddubskaya* — neuropsychologist, neurologist, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5776-3442

*Anna A. Gamaleyeva* — neurologist, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-6412-8148

*Natalya V. Fedorova* — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-2168-2138

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.