

Хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона: долгосрочное влияние на моторные и немоторные нарушения

И.Г. Смоленцева¹, М.Р. Нодель², Н.А. Амосова¹, **Е.В. Онопченко³**

¹ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва,

³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

Chronic stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a long-term effect on motor and non-motor disorders

I.G. Smolentseva¹, M.R. Nodel², N.A. Amosova¹, **E.V. Onopchenko³**

¹Clinical Hospital, Russian, Moscow,

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian, Moscow,

³Rehabilitation center Ministry of Health, Russian, Moscow

Аннотация

Эффективность частотной стимуляции глубинных структур головного мозга (СГС) в отношении основных двигательных симптомов болезни Паркинсона достоверно установлена, однако влияние на немоторные симптомы недостаточно изучено. В результате 2-летнего исследования у 12 пациентов с болезнью Паркинсона было показано, что хроническая нейростимуляция субталамического ядра привела к существенному стойкому уменьшению выраженности двигательных нарушений, тогда как ее положительное влияние на немоторные проявления преходящее – первоначальное улучшение может смениться нарастанием их выраженности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, хроническая нейростимуляция субталамического ядра, моторные и немоторные нарушения.

Abstract

The effectiveness of deep brain stimulation (DBS) in relation to the basic motor symptoms of Parkinson's disease has been reliably established, but the effect on non-motor symptoms has not been sufficiently studied. As a result of a 2-year study in 12 patients with Parkinson's disease, it was shown that chronic neurostimulation of the subthalamic nucleus resulted in a significant sustained improvement in motor disorders, while its positive effect on non-motor manifestations is transient, their initial improvement may be replaced by an increase in their severity.

Key words: Parkinson's disease, chronic neurostimulation of the subthalamic nucleus, motor and non-motor symptoms.

Одним из методов хирургического лечения болезни Паркинсона (БП) является частотная стимуляция глубинных структур головного мозга (СГС). В настоящее время во всем мире, несмотря на сложность процедуры, необходимость совместной работы специалистов (неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов) и ее высокую стоимость, СГС активно применяется при болезни Паркинсона.

Стимуляция отдельных участков головного мозга с помощью высокой частоты по сравнению с деструктивными методиками обладает *следующими преимуществами*: (1) не сопровождается повреждением структур головного мозга; (2) при двусторонней стимуляции ниже риск развития нарушений глотания и речи, характерный для двусторонних деструкций; (3) возможно изменение параметров стимуляции после выполнения операции с целью улучшения эффективности лечения и снижения выраженности побочных действий; (4)

метод не исключает возможности использования других видов лечения, которые требуют сохранности базальных ганглиев [1-4].

Осложнения при использовании СГС могут быть связаны с хирургическим вмешательством, использованием устройства или действием стимуляции. Для выполнения процедуры требуется проведение электрода через мозговую ткань, что сопровождается риском кровоизлияния (около 1%) и повреждения соседних мозговых структур. Осложнения при использовании устройства могут носить механический (например, поломка или смещение электрода, эрозия кожи) или инфекционный характер, что может потребовать переустановки электрода или временного удаления стимулятора у 2% больных. Побочные эффекты, связанные со стимуляцией, возникают достаточно часто, но в большинстве случаев носят транзиторный характер и устраня-

ются с помощью коррекции параметров стимуляции или выключения стимулятора [5].

Недостатки стимуляционных методик: 1) необходимость введения электрода в ткань головного мозга с риском развития осложнений; 2) механические и инфекционные осложнения, связанные с имплантацией устройства; 3) необходимость периодической замены источника питания; 4) оптимальная мишень для стимуляции не установлена; 5) механизм действия неясен; 6) высокая стоимость метода.

Основными мишенями СГС являются субталамическое ядро (СТЯ) или внутренний сегмент бледного шара. Из применяемых стимуляционных методик предпочтение отдается стимуляции СТЯ.

Эффект нейростимуляции СТЯ сходен по действию с эффектом леводопы, но не превосходит его. Основное показание для применения СГС – коррекция моторных флуктуаций и дискинезий при исчерпании ресурсов медикаментозного подхода. СГС обеспечивает непрерывное 24-часовое действие, с сохранением эффективности и в ночное время. Кроме того, позволяет уменьшить суточную дозу препаратов леводопы до 50% и тем самым уменьшить выраженность побочных эффектов, связанных с высокими дозами дофаминергических препаратов [1-4, 6-8]. Механизм действия СГС остается не до конца изученным. В качестве возможных причин рассматриваются блокада депполяризации, высвобождение тормозных нейромедиаторов, подавление патологической импульсации нейронов и торможение посредством активации тормозных нейронов других церебральных структур [3].

Эффективность СГС в отношении основных двигательных симптомов болезни Паркинсона достоверно установлена, однако влияние на немоторные симптомы еще предстоит выяснить, хотя результаты проведенных исследований являются многообещающими [9-13]. Так, было доказано, что СГС может влиять на немоторные симптомы за счет снижения их распространенности, выраженности и на немоторные флуктуации [10]. Однако влияние СГС на разные моторные и немоторные симптомы не однозначно, учитывая, что по мере прогрессирования болезни Паркинсона происходит нарастание аксиальных двигательных и немоторных нарушений с развитием деменции. Долгосрочные исследования СГС по эффективности влияния на моторные и немоторные проявления имеют решающее значение для оценки риска или пользы от этого метода на поздней стадии заболевания.

Таким образом, изучение долгосрочного влияния СГС на моторные и немоторные симптомы является актуальным.

Материалы и методы

Основную группу составили 12 пациентов БП, которым проводилась двусторонняя хроническая нейростимуляция субталамического ядра (ХСТ СТЯ) (4 женщины и 8 мужчин), из них 3 больных с акинетико-ригидной и 9 больных со смешанной формой заболевания в возрасте от 52 до 70 лет с длительностью заболевания от 7 до 14 лет. Средний возраст больных составил $57,9 \pm 6,7$ года, стадия заболевания – $2,9 \pm 0,2$, длительность заболевания – $10,5 \pm 2,6$ года. Хирургическое лечение больных БП осуществлялось в ФГАУ «Лечебно-диагностический центр Росздрава» Федеральный центр нейрохирургии боли, ультразвуковой, лазерной нейрохирургии. Операции проводились в 2008–2010 гг. Срок катамнестического наблюдения составил от 6 до 24 мес. 5 больных БП были прооперированы в 2008 г., 7 больных – в 2009 г. В группе ХСТ СТЯ через 1, 3, 6 мес после операции наблюдались все 12 пациентов, через 12 мес – 7 пациентов, через 24 мес – 5 пациентов. В контрольной группе наблюдались все 10 пациентов в течение всего срока исследования.

Контрольную группу составили 10 больных с БП, средний возраст $59,2 \pm 7,1$ года, средняя продолжительность заболевания $9,6 \pm 2,7$ года, стадия заболеваний от 3 до 4. Длительность наблюдения в контрольной группе составила 2 года, и коррекция противопаркинсонической терапии проводилась по потребности.

Статистически значимых различий по возрасту, стадии и длительности заболевания между группами не было.

Методы исследования включали клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений по следующим шкалам: унифицированная шкала болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS), 3-я версия (S.Fahn и соавт., 1987), шкала равновесия и двигательной активности M.Tinetti (Tinetti Balance and Mobility Scale – TBMS, Tinetti и соавт., 1986); исследование повседневной активности по шкале повседневной активности (Schwab&England, 1967), II части унифицированной шкалы болезни Паркинсона; оценку моторных и немоторных флуктуаций по шкале оценки тяжести моторных флуктуаций и дискинезий BSF (T.E. Eichhorn и соавт., 1995), IV части унифицированной шкалы болезни Паркинсона (осложнения лечения), дневнику больного с БП для оценки длительности и тяжести периодов «включения» и «выключения» и дискинезий (R.A. Hauser и соавт., 2000); исследование когнитивных функций по шкале оценки когнитивных функций при БП (SCOPA-Cog) (J. Marinus и со-

авт., 2003); исследование других немоторных проявлений проводилось с помощью шкалы немоторных симптомов при болезни Паркинсона PD NMS (K.R. Chaudhuri и соавт., 2004); исследование качества жизни проводилось с помощью шкалы качества жизни при БП PDQ-39 (V. Peto и соавт., 1995).

Критерии выбора кандидата для хирургического лечения БП: 1) наличие болезни Паркинсона, соответствующей критериям Банка головного мозга Общества БП Великобритании; 2) длительность заболевания более 5 лет; 3) снижение эффективности адекватной схемы медикаментозной терапии; 4) наличие моторных флуктуаций и/или дискинезий и/или выраженного тремора; 5) хороший ответ на препараты леводопы (уменьшение выраженности двигательных расстройств на 50% и более во время теста с леводопой); 6) отсутствие выраженных функциональных расстройств в периоде «выключения», 3-4-я стадии заболевания.

Критерии, исключающие хирургическое лечение: 1) возраст пациентов 70 лет и старше; 2) наличие выраженных когнитивных нарушений; 3) наличие психотических расстройств; 4) наличие тяжелой депрессии, диагностированной по DSM IV; 5) наличие тяжелой соматической патологии, являющейся противопоказанием для оперативного вмешательства.

Алгоритм оценки пациента до операции: 1) двигательные расстройства в периоде «включения» и «выключения»; 2) когнитивные и аффективные нарушения в периоде «включения»; 3) функциональные расстройства в периоде «выключения»; 4) эффективность препаратов леводопы; 5) проведение МРТ головного мозга.

Дизайн исследования

Для оценки эффективности ХСТ СТЯ количественное исследование двигательных нарушений по двигательной III части (UPDRS) проводилось до операции и через 1, 3, 6, 12, 24 мес после операции. Оценка выраженности двигательных нарушений проводилась в периоде «включения»

и «выключения» по II, III части шкалы UPDRS в до- и послеоперационном периодах.

Изучение влияния ХСТ СТЯ на немоторные симптомы, включая когнитивные и аффективные, а также качества жизни осуществлялось до операции и через 1, 6, 12, 24 мес после операции.

Результаты исследования

Влияние ХСТ СТЯ на моторные симптомы болезни Паркинсона

В динамике отмечено статистически достоверное снижение оценки по двигательной III части UPDRS в периоде «включения» после ХСТ СТЯ через 1 мес на 48,5%, через 3 мес на 49,5%, через 6 мес на 46,1%, через 12 мес на 44,7%, через 24 мес на 40,9% по сравнению с данными до операции.

Также отмечено достоверное снижение оценки по двигательной III части UPDRS и в периоде «выключения» после ХСТ СТЯ через 1 мес на 16,1%, через 3 мес на 16,0%, через 6 мес на 19,0%, через 12 мес на 19,0%, через 24 мес на 16,0% по сравнению с данными до операции (см. таблицу).

Динамика в группе с ХСТ СТЯ в виде снижения оценки по двигательной III части UPDRS в периоде «включения» и «выключения» статистически достоверно сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, до 24 мес. Тогда как в контрольной группе в течение периода наблюдения отмечено постепенное нарастание двигательных нарушений в сравнении с первичным осмотром (статистически достоверное увеличение оценки по двигательной III части UPDRS, полученной в периоде «выключения»).

В группе с ХСТ СТЯ по данным двигательной III части шкалы UPDRS выраженность тремора уменьшилась через 1 мес на 95,8%, через 3 мес на 95,8%, через 6 мес на 95,8%, через 12 мес на 72,9%, через 24 мес на 64,5%; гипокинезии – на 16,6%, 15,4%, 15,3%, 16,6% 16,6% соответственно и ригидности – на 44,4%, 48,1%, 44,4%, 44,4%, 44,4% соответственно по сравнению с данными до операции.

Выраженность нарушений ходьбы и поструральной неустойчивости достоверно уменьшилась че-

Таблица

Динамика средних показателей по моторной III части UPDRS через 1, 3, 6, 12, 24 мес в группе с ХСТ СТЯ

Общая оценка по III части UPDRS	Моторная III часть UPDRS, баллы (M±δ)					
	сроки наблюдения					
	до операции	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	24 мес
Период «включения»	21,0±5,9	10,8±5,2**	10,6±5,9**	11,3±4,9**	11,6±3,1**	12,4±2,7**
Период «выключения»	48,4±8,8	40,0±11,6*	40,1±11,7*	39,2±11,2*	39,1±11,6*	40,1±11,4*

Различия статически достоверны: *p<0,05; ** - p<0,005.

рез 1 – 3 мес после операции, а затем вернулась к исходному дооперационному уровню.

Продолжительность действия разовой дозы леводопы в среднем увеличилась в течение дня на 19%, а длительность периода «выключения» в среднем сократилась на 29,8%.

Тяжесть симптомов периода «выключения» снизилась в среднем на 30%. Тяжесть сложных флуктуаций: непредсказуемых «выключений» (феномен «включения - выключения») снизилась на 60,3%, а феномена «застывания» – на 34,1% в первые полгода после операции, и этот эффект сохранялся в течение всего 2-летнего послеоперационного периода наблюдения.

На фоне лечения значительно (на 50%) уменьшилась выраженность дискинезии «выключения», и этот эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения. Уменьшение степени выраженности дискинезий пика дозы на 38% отмечалось только в течение 1 года наблюдения, затем выраженность дискинезий незначительно выросла, но не вернулась к дооперационным показателям.

ХСТ СТЯ позволила в динамике статистически достоверно снизить суточную дозу препаратов леводопы через 1 мес на 50%, через 3 мес на 49,7%, через 6 мес на 49,6%, через 12 мес на 37,8%, через 24 мес на 47,7% по сравнению с данными до операции. В контрольной группе в ходе наблюдения отмечалось постепенное нарастание суточной дозы препаратов леводопы, достигающее достоверных значений через 24 мес от исходного.

Влияние ХСТ СТЯ на повседневную активность при болезни Паркинсона

Динамика в группе с ХСТ СТЯ – улучшение оценки повседневной активности по II части UPDRS и шкале Шваба-Ингланда, полученной в периоде «включения» и «выключения», статистически достоверно сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, до 24 мес. В контрольной группе с течением периода наблюдения была

отмечена обратная динамика – постепенное достоверное снижение повседневной активности через 24 мес после операции по сравнению с первичным осмотром (увеличение оценки повседневной активности по II части UPDRS и шкале Шваба-Ингланда, полученной в периоде «выключения» и «включения»).

Влияние ХСТ СТЯ на когнитивные функции

Динамика результатов нейропсихологических субтестов по шкале SCOPA-Cog после ХСТ СТЯ изучалась через 1, 6, 12 и спустя 24 мес. Через 6 мес улучшились показатели нейропсихологических субтестов на память и вербальную активность ($p < 0,05$). Тенденция к улучшению выполнения субтестов на память, статистически значимая, сохранялась и после 12-месячного наблюдения. Однако через 24 мес после ХСТ СТЯ по сравнению с показателями до операции статистически достоверных изменений результатов выполнения нейропсихологических тестов не отмечено. И кроме того, показатели вербальной активности снизились по отношению к дооперационным. В контрольной группе по сравнению с группой ХСТ СТЯ отмечено некоторое ухудшение результатов выполнения субтестов по шкале SCOPA-Cog через 12 и 24 мес, но статистически незначимое.

Влияние ХСТ СТЯ на другие немоторные симптомы

Динамика немоторных симптомов по шкале NMS в группе с ХСТ СТЯ показала уменьшение выраженности вегетативных (желудочно-кишечные расстройства, нарушения мочеиспускания, гипергидроз), аффективных (депрессия, тревога), когнитивных (память, внимание), диссомнических проявлений и утомляемости ($p < 0,05$) (рис. 1). Однако большинство немоторных проявлений к 24-му месяцу либо вернулись к исходному уровню до операции, либо их выраженность выросла (рис. 2).

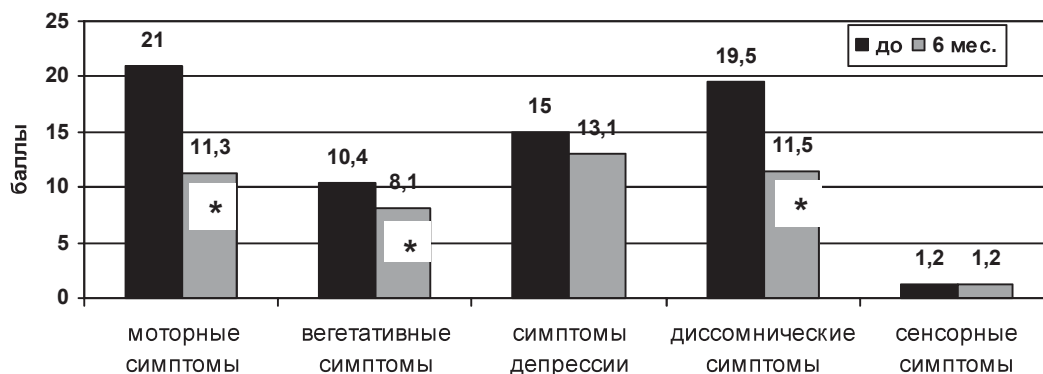


Рис. 1. Динамика долгосрочного влияния ХСТ СТЯ на моторные и немоторные нарушения. Различия статически достоверны: * $p < 0,05$.

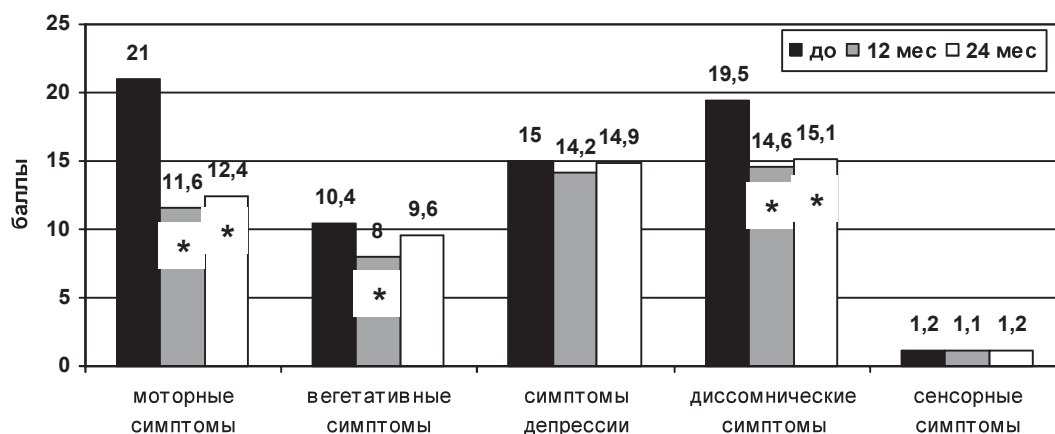


Рис. 2. Динамика долгосрочного влияния ХСТ СТЯ на моторные и немоторные нарушения. Различия статически достоверны: * $p < 0,05$.

Побочные эффекты ХСТ СТЯ

У 8 из 12 больных отмечались побочные эффекты после ХСТ СТЯ: у 2 выросли симптомы депрессии/тревоги, у 2 ухудшились показатели нейропсихологических тестов на внимание и вербальную активность, у 1 отмечалась гиперсексуальность, у 2 — дизартрия, у 1 усилилась постуральная неустойчивость, у 1 — нарушения ходьбы, у 1 — инсомния, у 1 отмечалось укорочение периода «включения».

Влияние СТМС на качество жизни больных БП

Отмечено положительное влияние ХСТ СТЯ на качество жизни у больных по данным опросника PDQ-39 за счет улучшения мобильности ($p < 0,005$), социальных контактов ($p < 0,05$), уменьшения эмоциональных нарушений ($p < 0,05$), стигматизации ($p < 0,05$). А к концу 24 мес по сравнению с исходными данными сохранялось улучшение мобильности ($p < 0,005$) и уменьшение стигматизации ($p < 0,05$).

Коррекция противопаркинсонической терапии и параметров стимуляции в ходе наблюдения

В процессе наблюдения за больными при необходимости проводилась коррекция противопаркинсонической терапии и параметров стимуляции.

Важным послеоперационным периодом наблюдения являются первые 6 мес, когда больным чаще всего требуется коррекция противопаркинсонической терапии и параметров стимуляции.

Через 1 мес после операции 11 из 12 больных была проведена коррекция лечения: 3 больным — коррекция противопаркинсонической терапии, 8 больным — изменение параметров стимуляции. Через 3 мес 10 из 12 больных проводилась коррекция лечения: 1 больному — коррекция противопаркинсонической терапии, 9 больным — изменение параметров стимуляции. Через 6 мес после операции из наблюдаемых 12 больных

6 больным проводилась коррекция лечения: 3 больным — коррекция противопаркинсонической терапии, 3 — изменение параметров стимуляции. Через 12 мес из наблюдаемых 7 больных одному не потребовалось коррекции лечения. Через 24 мес из наблюдаемых 5 больных только 1 больному проведена коррекция противопаркинсонической терапии.

Обсуждение

В результате исследования было показано долгосрочное положительное влияние ХСТ СТЯ на основные симптомы болезни Паркинсона: тремор, гипокинезию и ригидность. Эффективность ХСТ СТЯ в отношении аксиальных двигательных недофаминергических симптомов была краткосрочной и сохранялась в течение первых 3 мес наблюдения, а затем показатели вернулись к исходному уровню до операции. При оценке влияния на моторные флуктуации установлено, что ХСТ СТЯ позволила не только увеличить продолжительность периода «включения», но и уменьшить тяжесть симптомов простых и сложных моторных флуктуаций. На фоне ХСТ СТЯ удалось снизить суточную дозу препаратов леводопы в среднем на 50% и тем самым значительно (на 50%) уменьшить выраженность дискинезий.

Однако положительное влияние ХСТ СТЯ на когнитивные функции было преходящим, а к 24-му месяцу даже отмечено ухудшение регуляторных функций (за счет вербальной активности). Динамика других немоторных симптомов по шкале NMS показала уменьшение выраженности вегетативных (желудочно-кишечные расстройства, нарушения мочеиспускания, гипергидроз), аффективных (депрессия, тревога), диссомнических проявлений и утомляемости, но либо большинство из них к 24-му месяцу наблюдения вернулись к исходному уровню до операции, либо их выраженность выросла.

Результаты различных исследований, посвященных оценке влияния стимуляции СТЯ на когнитивные функции, противоречивы [10, 14-16]. Большинство авторов указывают на отсутствие ухудшений со стороны психических функций [14-17]. Другие авторы говорят об улучшении настроения, поведенческих и когнитивных функций [10]. Однако часть исследователей отмечают ухудшение когнитивных функций, особенно у лиц пожилого возраста с наличием когнитивных нарушений или апатии до операции [18]. Наличие деменции является противопоказанием к оперативному вмешательству. Требуется осторожность и наличие депрессии. Описаны случаи самоубийства у больных при стимуляции СТЯ, у которых до операции отмечалась выраженная депрессия [19].

В сравнении с другими долгосрочными исследованиями ХСТ СТЯ продолжительностью от 2 до 9 лет также было продемонстрировано положительное влияние на основные дофаминергические симптомы болезни Паркинсона и моторные флуктуации и дискинезии [4, 13]. Однако 9-летнее наблюдение после ХСТ СТЯ показало, что, несмотря на долгосрочный эффект в отношении моторных симптомов и моторных флуктуаций, больные отметили заметное ухудшение их повседневной активности по сравнению с 1- и 5-летним наблюдением, что, вероятно, было связано с дальнейшим прогрессированием заболевания [13].

Патологический процесс при болезни Паркинсона включает в себя дегенерацию в первую очередь дофаминергических нейронов, затем с течением заболевания в нейродегенеративный процесс включаются холинергические нейроны базального ядра Мейнерта, норадренергические нейроны голубого пятна и серотонинергические нейроны ядер шва, нейронов обонятельной луковицы, полушарий головного мозга, спинного мозга и периферической вегетативной нервной системы. Именно расширение области нейродегенерации, вероятно, объясняет развитие аксиальных двигательных симптомов и деменции, которые не поддаются коррекции с помощью как дофаминергической терапии, так и СГС. Однако существует гипотеза, что нейростимуляция СТЯ может влиять на недофаминергические симптомы в виде нарушения ходьбы и когнитивных функций, блокируя гиперактивные глутаматергические нейроны субталамического ядра, приводящие к эксайтотоксичности и процессу нейродегенерации и восстанавливая более физиологические паллидарные связи, через педункулопонтинное ядро и полушария головного мозга [3]. Тем не менее, по данным исследований, за исключением тремора,

СГС не влияет на симптомы, которые не реагируют на дофаминергические препараты [20]. Одним из установленных показаний для проведения СГС обычно является длительность заболевания около 10 лет, однако не исключено, что лучший долгосрочный эффект может быть достигнут у больных с меньшей длительностью заболевания. Кроме того, существуют противопаркинсонические препараты, эффективные и безопасные на ранней стадии, и нет достаточных данных о долгосрочном эффекте СГС, сравнимом с медикаментозным лечением. Предикторами эффективности ХСТ СТЯ являются более молодой возраст, длительность заболевания не более 10 лет, хороший эффект препаратов леводопы.

Возможные достижения в терапевтическом направлении, связанные с непрерывной дофаминергической стимуляцией, скорее всего будут способствовать эффективности медикаментозного лечения и дальнейшему сокращению применения более инвазивных хирургических методов лечения. А разработка новых хирургических мишеней при БП направлена в первую очередь на аксиальные двигательные, когнитивные и аффективные нарушения, которые в большей степени инвалидизируют больных на поздних стадиях заболевания.

Заключение

Таким образом, при наличии моторных флуктуаций и дискинезий методом выбора может стать хроническая нейростимуляция субталамического ядра, которая приводит к существенному стойкому уменьшению выраженности двигательных нарушений, тогда как ее положительное влияние на немоторные проявления преходящее — первоначальное улучшение может смениться нарастанием их выраженности. В связи с этим нейрохирургическое вмешательство представляется наиболее целесообразным у пациентов с выраженными моторными флуктуациями, но относительно мягкими немоторными проявлениями.

Литература

1. Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P. et al. A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 896–908.
2. Hariz M.I., Rehncrona S., Quinn N.P. et al. Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation Group. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov. Disord.* 2008; 23: 416–421.
3. Hauser R.A., Freeman T.B., Olanow C.W. Surgical Therapies for Parkinson's Disease. In: Kurlan R. Ed. *Treatment of Movement Disorders*. Philadelphia: JB Lippincott.

4. Ostergaard K., Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov. Disord.* 2006; 21: 624–631.
5. Lyons K.E., Wilkinson S.B., Overman J., Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology.* 2004; 63: 612–616.
6. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21(suppl 14): S290–S304.
7. Томский А.А., Федорова Н.В., Шабалов В.А., Гамалея А.А., Бриль Е.В. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона. Пожилой пациент. 2016; 6 (2): 31–34 [Tomskiy A.A., Fedorova N.V., Shabalov V.A., Gamaley A.A., Bril E.V. Neurosurgical treatment of Parkinson's disease. Elderly patient. 2016; 6 (2): 31–34 in Russian].
8. Zibetti M. et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur. Neurol.* 2007; 58: 218–223.
9. Reich M.M. et al. Changes in the non-motor symptom scale in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Basal Ganglia.* 2011; 1: 131–133.
10. Dafsari H.S. et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2016; 9: 78–85.
11. Krack P., Batir A., Van Blercom N. et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1925–1934.
12. Witjas T., Kaphan E., Régis J. et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1729–1734.
13. Schupbach M., Gargiulo M., Welter M.L. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J. Neurol.* 2005; 76(12): 1640–1644.
14. Parsons T.D., Rogers S.A., Braaten A.J. et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 578–588.
15. Voon V., Kubu C., Krack P. et al. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov. Disord.* 2006; 21(suppl. 14): S305–S327.
16. Morrison C.E., Borod J.C., Perrine K. et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2004; 19: 165–181.
17. Омарова С.М., Федорова Н.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Бриль Е.В., Губарева Н.Н., Поддубская А.А. Синдром дофаминовой дисрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (12): 27–32 [Omarova S.M., Fedorova N.V., Tomskiy A.A., Gamaley A.A., Bril E.V., Gubareva N.N., Poddubskaya A.A. Dopamine dysregulation syndrome and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 117 (12): 27–32 in Russian].
18. Kaiser I., Kryspin-Exner I., Brücke T. et al. Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurol.* 2008; 8: 43.
19. Higuchi M. et al. Predictors of the emergence of apathy after bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Neuromodulation.* 2015; 18: 113–117.
20. Kurtis M.M., Rajah T., Delgado L.F., Dafsari H.S. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis.* 2017; 3: 16024.

Для корреспонденции/Corresponding author
Смоленцева Ирина Геннадьевна /Smolentseva Irina
smolik_71@mail.ru