

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
**ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»**

*Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису*

**ЛОМАДЗЕ ВІКТОР ЛЕВАНОВИЧ**

УДК 616-089 : 615.03 : 616.8-009.2 : 616.858

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ  
ЛЕВОДОПА-ІНДУКОВАНИХ РУХОВИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ  
З ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА**

14.01.05 — нейрохірургія

Подається на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В.Л.Ломадзе

Науковий керівник:

Костюк Костянтин Романович

доктор медичних наук

**Київ – 2019**

## АНОТАЦІЯ

*Ломадзе В.Л.* Диференційоване хірургічне лікування леводопа-індукованих рухових розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.05 — нейрохірургія. — Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» — Київ, 2019 р.

Дисертаційна робота присвячена актуальним питанням хірургічного лікування хвороби Паркінсон (ХП), перебіг якої був ускладнений тривалою леводопа-замісною терапією. У дослідження включено 90 хворих із ХП, віком від 31 до 77 років (у середньому –  $58,1 \pm 0,9$  роки). Критерії включення у дослідження були наступні: наявність у хворих ХП, прийом препаратів леводопи, наявність побічних рухових ефектів від леводопа-замісної терапії у вигляді моторних флуктуацій та леводопа-індукованих дискінезій. Залежно від виду хірургічного втручання хворі були розділені на п'ять груп, яким проведені наступні стереотаксичні операції: група Vim - 31 (34,4 %) хворий - одностороння таламотомія; група GPi - 18 (20,0 %) хворих - одностороння паллідотомія; група Vim-GPi 15 (16,7 %) хворих - таламотомія та контрлатеральна паллідотомія, група Vim-STN 12 (13,3%) хворих - таламотомія та деструкція контрлатерального субталамічного ядра (STN); група DBS-STN 14 (15,6 %) хворих - імплантація системи для двобічної стимуляції STN. Післяопераційний катамнез простежений у термін від 6 місяців до 10,5 років (у середньому  $5,8 \pm 1,1$  роки).

Всі хворі мали тяжку форму ХП, яка супроводжувалась додатковими руховими розладами, пов'язаними з використанням леводопа-замісною терапією. Тривалість захворювання на момент хірургічного втручання в середньому становила  $9,8 \pm 0,5$  роки. Вона була найвищою у хворих групи GPi

( $11,6 \pm 0,6$  роки) і найменшою у хворих групи Vim – STN ( $8,8 \pm 1,0$ ). Відмінність між цими групами була статистично достовірною  $p = 0,03$

Хірургічні втручання виконувалися на стереотаксичній системі CRW Radionics (США) з використанням прямого та непрямого методів розрахунку координат мішеней нейрохірургічного втручання. Під час імплантації внутрішньомозкових електродів у 6 (42,9 %) випадках була проведена інтраопераційна реєстрація електричної активності підкоркових ядер за допомогою мікроелектродів.

З метою аналізу ефективності хірургічного лікування використовувались загальноприйняті неврологічні шкали оцінки тяжкості стану хворих на ХП, а саме, шкала Хен-Яра, Уніфікована рейтингова шкала оцінки проявів паркінсонізму (UPDRS), шкала денної активності Шваб-Інгланда.

У переважній більшості хворих (58,9 %) встановлена тремтливо-ригідна форма, у 25,6 % - тремтливо-акінетико-ригідна форма. Ізольована тремтлива та змішана акінетико-ригідна були виявлені відповідно у 8,9 % та 6,7 % хворих.

Основним критерієм включення хворих у дослідження була наявність в клінічній картині перебігу захворювання побічних ефектів леводопа-замісної терапії. У 82 (91,1 %) хворих мали місце моторні флуктуації, у 58 (64,4 %) – леводопа-викликані дискінезії. У 55 (61,1 %) випадках мали місце як моторні флуктуації, так і леводопа-викликані дискінезії. Установлено фактори, які сприяють виникненню та прогресуванню леводопа-індукованих рухових розладів, а саме: ранній дебют захворювання – молодий вік: 25 - 44 роки, тривалий перебіг ХП – більше 6 років, тривала леводопа-замісна терапія - більше 4 років, високі дози препаратів леводопи - більше 839 мг на добу.

Продемонстрована висока ефективність та безпечність однобічних радіочастотних деструкцій. Однобічна таламотомія призвела до покращення показників UPDRS в період максимальної дії леводопи (період ON) – на 53,0 %, в період мінімальної дії леводопи (період OFF) – на 47,4 %, призвела до

усунення в протилежних кінцівках тремору у 96,8 %, ригідності - у 88,0 % хворих. Після однобічної паллідотомії встановлено покращення показників UPDRS в період ON – на 55,0 %, в період OFF – на 50,2 %, припинення тремору відмічено у 75,0 %, регрес ригідності – у 88,9 % спостереженнях. Встановлено, що моторні флуктуації та леводопа-індуковані дискінезії припинилися в 61,3 % та у 41,2 % після однобічної таламотомії та у 63,6 % та 88,9 % після однобічної паллідотомії.

Зменшення вираженості моторних флуктуацій та леводопа-індукованих дискінезій після таламотомії відбулося внаслідок можливості зменшення на 29 % дози леводопа-замісної терапії. Зменшення або припинення тремору та нормалізація м'язового тону також позитивно вплинули на регрес моторних флуктуацій. Регрес леводопа-індукованих дискінезій пов'язаний як з можливістю зменшення дози леводопа-замісної терапії, так і з усуванням патологічної нейрональної активності ядра GPi та нормалізації таламо-кортикальної нейрорегуляції за рахунок деструкції задньовентральної сенсомоторної частини внутрішнього сегменту блідої кулі.

Стереотаксична однобічна таламотомія рекомендується хворим похилого віку, у котрих переважає тремтлива форма захворювання, особливо однобічна. Стереотаксична однобічна паллідотомія може бути застосована хворим різних вікових груп з тривалим перебігом захворювання та прогресуванням побічних ефектів леводопа-замісної терапії.

Стереотаксична таламотомія та наступна контрлатеральна паллідотомія призвели до припинення тремору та нормалізації м'язового тону більш ніж у 70,0 % хворих, а регрес гіпокінезії спостерігався у 60,0 % спостереженнях. Операційні ускладнення виникли у 2 (13,3 %) хворих. Таламотомія і контрлатеральна субталамотомія зумовили припинення тремору і нормалізацію м'язового тону відповідно в 91,7 % та 80,0 % хворих. У даній групі регрес гіпокінезії спостерігався у 50,0 % хворих. Моторні флуктуації припинилися у 83,3 % хворих. Після субталамотомії гемібалізм виник у 2 (16,7 %) хворих. Встановлені несприятливі фактори, які збільшували ризик

виникнення даного ускладнення, а саме великий об'єм деструкції та короткий інтервал часу між двома операціями - менше 4 років.

Стереотаксична радіочастотна деструкція підкіркових ядер є ефективним і безпечним методом хірургічного лікування ХП, за умови ретельного підбору хворих до даного виду хірургічного втручання. До переваг методу радіочастотної деструкції можна віднести коротку тривалість операції, відсутність необхідності регулярного, позитивного спостереження за хворими, незначними фінансовими витратами. За нашими даними повторну операцію перенесли краще ті хворі, у яких проміжок між двома хірургічними втручаннями був більшим. Слід зауважити, що більшість таких хворих були гарними кандидатами для двобічної глибокої мозкової стимуляції. Питання двобічних деструкцій може бути актуальним у випадках неможливості проведення глибокої мозкової стимуляції за різних причин.

Найкращі результати були отримані після імплантації внутрішньомозкових електродів для двобічної стимуляції STN. У всіх 100,0 % хворих вдалось досягти припинення тремору, регресу ригідності та гіпокінезії. Після операції встановлено покращення показників UPDRS в період ON – на 81,7 %, в період OFF – на 74,5 % та показнику якості життя за шкалою Шваб–Інгланда на 68,4 %. В порівнянні з іншими групами після імплантації нейростимулюючої системи вдалось найбільш істотно зменшити дозу леводопи - на 51,2 %. В даній групі моторні флуктуації припинилися в 92,3 %, а ЛІД – у 91,7 % спостереженнях. Додатковий електрофізіологічний контроль – мікроелектродрекордінг сприяв збільшенню ефективності нейростимуляції, що відобразалось у покращенні показників UPDRS на 14,4 % у порівнянні з хворими, яким імплантація внутрішньомозкових електродів була проведена без використання даної методики. Операційні ускладнення, а саме міграція та розрив електроду, розвиток сероми в місці імплантації нейрогенератора після повторних хірургічних втручань були усунені і не вплинули на позитивний результат.

Отримані результати є підставою для впровадження диференційованого підходу до визначення виду хірургічного лікування ХП залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання, віку, загальносоматичного стану хворого, а також характеру психоемоційних розладів. Вибір хірургічної тактики має базуватися на індивідуальному підході, враховуючи вік хворого, характер перебігу захворювання, домінування певної неврологічної симптоматики, в структуру якої входять моторні флуктуації та леводопавикликані дискінезії.

*Ключові слова:* хвороба Паркінсона, моторні флуктуації, леводопавиндуковані дискінезії, стереотаксичні втручання, глибинна мозкова стимуляція.

## SUMMARY

*Lomadze V.L.* Differentiated surgical treatment of levodopa-induced motor disturbances in patients with Parkinson's disease. – Qualifying scientific thesis copyrighted as a manuscript.

Thesis for degree of candidate of medical sciences in the specialty 01.14.05 – Neurosurgery. – State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”- Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to topical issues of surgery for levodopa treatment motor complications of Parkinson's disease (PD). 90 patients with PD aged 31 to 77 years (average –  $58,1 \pm 0,9$  years) were enrolled in study. Study's inclusion criteria were following: confirmed diagnosis of PD, history of treatment with levodopa, adverse effects from levodopa therapy, such as motor fluctuations and levodopa induced dyskinesias. Depending on the type of stereotactic interventions patients were divided into five groups: group Vim - 31 (34,4 %) patients underwent unilateral thalamotomy, group GPi - 18 (20,0 %) patients underwent unilateral pallidotomy, group Vim-GPi - 15 (16,7 %) patients underwent thalamotomy and contralateral pallidotomy, group Vim-STN - 12 (13,3 %) patients underwent thalamotomy and contralateral subthalamotomy; group DBS-STN of 14 (15,6 %) patients underwent implantation systems for bilateral neurostimulation of the subthalamic nuclei (STN). Postoperative follow-up ranged from 6 months to 10,5 years (mean  $5,8 \pm 1,1$  years).

All patients had severe PD, which was accompanied by additional motor disturbances associated with the use of levodopa therapy. Mean duration of the disease at the moment of surgery was  $9,8 \pm 0,5$  years. That duration was highest in group GPi ( $11,6 \pm 0,6$  years) and lowest in patients of group Vim-STN ( $8,8 \pm 1,0$  years). The difference between these groups was statistically significant:  $p = 0,03$ .

Surgical interventions performed on CRW Radionics (USA) stereotaxic system, using direct and indirect methods of targeting. In 6 patients (42,9%), during

implantation of intracerebral electrodes phase, intraoperative microelectrode recording was performed.

Neurological and psychological status assessed before and after treatment by: Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), Hoehn and Yahr scale, Schwab and England scale, Beck's Depression Inventory, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale.

In the vast majority of patients (58,9 %) was defined tremor-rigidity form of PD, in 25,6 % cases - tremor-akinetic-rigidity form. Isolated tremor and combined forms of PD were defined in 8,9 % and 6,7 % patients respectively.

The main hallmark for enrolling the patients in the study was the presence in clinical manifestation of disease the motor side effects of levodopa therapy. 82 (91,1 %) patients had motor fluctuations and 58 (64,4 %) – levodopa-induced dyskinesias. Predictive factors of levodopa-induced motor disturbances have been identified as following: younger age at clinical onset 25 – 44 years, long-term disease duration – over 4 years, increased dosage of levodopa prescription – over 839mg per day.

The high efficiency and safety of unilateral ablative interventions have been demonstrated. Unilateral thalamotomy improved UPDRS score by 53,0 % in ON period, by 47,4 % in OFF period, eliminated tremor in 96,8 % and rigidity in 83,3 % cases. After pallidotomy UPDRS score improved by 55,0 % in ON period and by 50,2 % in OFF period, tremor eliminated in 75,0 % and rigidity in 88,9 % cases. Motor fluctuations and levodopa-induced dyskinesias abolished in 61,3 % and 41,2 % patients after unilateral thalamotomy and in 63,6 % and 88,9 % patients after unilateral pallidotomy correspondingly.

The regression of motor fluctuations and levodopa-induced dyskinesias had happened because of reduction levodopa on 29 %. Tremor's abolished and normalization of muscle tone led to regression of motor disturbances. Destruction of internal segment of globus pallidus allows to decrease due to an improvement of neuronal activity in pallido-cortico-thalamic circuits.

Stereotactic unilateral thalamotomy recommended for older patients with dominant tremor, particularly unilateral. Stereotactic unilateral pallidotomy can be



applied to patients of different age groups with a long duration of the disease and progression of side effects of levodopa therapy.

Stereotactic thalamotomy and subsequent contralateral pallidotomy eliminated tremor and rigidity in over 70,0 % cases, regression of akinesia was observed in 60,0 % of patients. In this group levodopa-induced dyskinesias have stopped in 81,8 % and motor fluctuations - in 73,3 % cases. Surgical complications occurred in 2 (13,3 %) patients. Stereotactic thalamotomy and subsequent contralateral subthalamotomy eliminated tremor and rigidity in 91,7 % and 80,0% cases correspondingly. In this group hypokinesia did not regress, but motor fluctuations abolished in 83,3 % patients. After subthalamotomy hemiballism occurred in 2 (17,0 %) patients. Predictive factors of development hemiballism have been identified. They include extensive volume of lesion and short term between two interventions (less than 4 years).

Stereotactic radiofrequency ablation of subcortical nucleus is effective and safe methods of treatment of PD in case of careful selection of patients for this type of surgery. Surgeries allowed to improve overall motor function, increased patient's mobility and improve quality of life. The advantages of the radio radiofrequency ablation include the short duration of the operation, the absence of the need for regular, life-long monitoring of patients and low financial costs. According to our data better outcome after bilateral staged ablation was observed in patients who had bigger interval between two surgical interventions. It should be noted that most of these patients were good candidates for bilateral deep brain stimulation. The issue of bilateral destruction may be raised in cases where it is impossible to conduct deep brain stimulation treatment for different reasons.

The best results were achieved in patients who underwent deep brain stimulation of STN. Tremor, rigidity and hypokinesia have been eliminated in 100,0 % cases. In this group UPDRS score improved by 81,7 % in ON period and by 74,5 % in OFF period. In compare with other interventions, DBS treatment has been noticed most significant reduction dose of levodopa - by 51,2 %. In this group motor fluctuations eliminated – in 92,3 % and levodopa-induced dyskinesias - in 91,7 %

cases. Additional electrophysiological control - microelectrodecording allowed to increase the efficiency of neurostimulation, which was reflected in improvement UPDRS scores on 14,4 % compared with patients who underwent deep brain stimulation surgery without using this technique. Surgical complications, such as lead migration and rupture, seroma formation in site of implantation of pulse generator were eliminated after additional surgeries and did not worsened outcome.

Obtained results are the basis for introducing a differentiated approach to determining surgical strategy for PD, which should be depended on the features of clinical manifestation of the disease, patient's age, general somatic condition and psychical disturbances.

The choice of surgical strategy should be based on an individual approach, taking into account the patient's age, clinical features, neurological expressions which include motor fluctuations and levodopa-induced dyskinesias.

*Key words:* Parkinson's disease, motor fluctuation, levodopa-induced dyskinesia, stereotactic interventions, deep brain stimulation.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Ефективність диференційованого хірургічного лікування тяжких форм хвороби Паркінсона. Укр. неврол. журнал. 2016;3(40):20–8.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

2. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Стереотаксична таламотомія та контрлатеральна паллідотомія при лікуванні хвороби Паркінсона. Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2016;25: 298–305.

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

3. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильев НС. Стереотаксическая таламотомия и контрлатеральная субталамотомия в лечении болезни Паркинсона. Медицинские новости Грузии. 2017; 11(272):12–7.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів та написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

4. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильев НС. Хирургическое лечение болезни Паркинсона с левадопа-вызванными двигательными расстройствами. Медицинские новости Грузии. 2018; 7-8(280-281):11–6.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, статистичній обробці даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

5. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Досвід застосування глибинної мозкової стимуляції у хворих на хворобу Паркінсона із супутніми психоневрологічними розладами. Міжнародний неврол. журнал. 2018; 5(99):61–66. doi: 10.22141/2224-0713.5.99.2018.142964.

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, підборі ілюстративного матеріалу, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

6. Костюк КР, Медведев ЮМ, Попов АА, Шевелев МН, Чебурахин ВВ, Дичко СН, Ломадзе ВН, Васылив НС. Эффективность хирургического лечения экстрапирамидных двигательных расстройств методом радиочастотной деструкции. В: Материалы Российского конгресса функциональных и стереотаксических нейрохирургов. 2016 март 17-18, Москва; 2016. с.32.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).*

7. Kostiuk K, Medvedev Y, Popov A, Shevelov M, Cheburakhin V, Vasuliv N, Lomadze V, Dichko S. Stereotactic Lesional Interventions for Parkinson's Disease: An Experience of 465 Patients. In Program Book of XXII<sup>nd</sup> Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; 2016 Sept 28 Oct 1; Madrid, Spain. Madrid; 2016, P.13.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів, підготовці тез до друку)*

8. Kostiuk K, Medvedev Yu, Popov A, Vasyliv N, Shevelov M, Cheburakhin V, Lomadze V, Dichko S. Stereotactic thalamotomy and contralateral pallidotomy for Parkinson's disease. Stereotact Funct Neurosurg. 2017; 95 (suppl 1):121. In 17th Quadrennial Meeting of the WSSFN; 2017 June 26-29; Berlin, Germany.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).*

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ СУЧАСНОЇ ПРОБЛЕМАТИКИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	23
1.1. Сучасні погляди на хворобу Паркінсона (епідеміологія, патогенез).....	23
1.2. Клініко-неврологічні прояви хвороби Паркінсона.....	27
1.3. Сучасна тактика медикаментозного лікування хвороби Паркінсона. Ускладнення леводопа-замісної терапії, способи їх корекції .....	30
1.4 Сучасні погляди на методи хірургічного лікування хвороби Паркінсона.....	36
1.4.1 Історичний аспект хірургічного лікування хвороби Паркінсона.....	36
1.4.2 Аблятивні методи хірургічного лікування хвороби Паркінсона.....	37
1.4.3 Нейростимулюючі методи хірургічного лікування хвороби Паркінсона.....	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	66
2.1 Загальна характеристика хворих. Клініко-інструментальні методи обстеження.....	66
2.2 Методика проведення стереотаксичних втручань.....	70
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ .....	80
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕВОДОПА-ІНДУКОВАНИХ РУХОВИХ РОЗЛАДІВ.....	90
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ СТЕРЕОТАКСИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ.....	97

5.1 Результати стереотаксичної однобічної радіочастотної таламотомії.....	103
5.2 Результати стереотаксичної однобічної радіочастотної паллідотомії.....	108
5.3 Результати двобічних стереотаксичних аблятивних втручань	115
5.4 Результати імплантації нейростимулюючої системи для двобічної стимуляції субталамічних ядер.....	123
<b>РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ (УЗАГАЛЬНЕННЯ).....</b>	<b>135</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>148</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>151</b>
<b>СПИСОК ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ</b>	<b>153</b>
Додаток А.....	187
Додаток Б .....	211
Додаток В.....	215

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АХ	–	ацетилхолін
ГМС	–	глибинна мозкова стимуляція
ДА	–	дофамін
ДОФА	–	диоксифенілаланін
КОМТ	–	катехол-О-метилтрансфераза
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛІД	–	леводопа-індуковані дискінезії
ЛІРР	–	леводопа-індуковані рухові розлади
ЛЗТ	–	леводопа-замісна терапія
МАО	–	моноамінтрансфераза
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МФ	–	моторні флуктуації
ППП	–	протипаркінсонічні препарати
ТГ	–	тиразингідроксилаза
ТД	–	торсійна дистонія
ТЕЛА	–	тромбоемболія легеневої артерії
УЗ	–	ультразвук
ХП	–	хвороба Паркінсона
ЦНС	–	центральна нервова система
GPi	–	внутрішній сегмент блідої кулі
GPe	–	зовнішній сегмент блідої кулі
PPN	–	педункуло-понтінне ядро
STN	–	субталамічне ядро
Vim	–	вентролатеральне інтермедіальне ядро таламусу
UPDRS	–	уніфікована рейтингова шкала оцінки клінічних симптомів хвороби Паркінсона

## ВСТУП

**Актуальність** проблеми лікування хворих на паркінсонізм обумовлюється зростаючою частотою даної патології та незадовільними результатами лікування. Хвороба Паркінсона (ХП) є одним із найбільш поширених нейродегенеративних захворювань [1, 2, 3]. За даними статистики біля 2% населення планети старше 65 років страждають на це захворювання [4, 5]. ХП складає майже 80% всіх випадків паркінсонізму. Поняття "паркінсонізм" застосовується до будь-якого синдрому, при якому спостерігаються характерні для ХП неврологічні порушення. Сучасні літературні дані вказують, що в світі поширеність ХП складає в середньому 150 випадків на 100 тис. населення, а щорічна захворюваність коливається від 5 до 20 випадків на 100 тис. населення [1, 3, 6]. Використовуючи сучасні епідеміологічні дані можна стверджувати, що в Україні на паркінсонізм страждає близько 70000 людей, і ще у 9000 пацієнтів щорічно вперше діагностується ця недуга.

Сучасна лікувальна тактика ХП передбачає призначення патогенетичної терапії з одночасною профілактикою побічних дій, які виникають при тривалому вживанні специфічних протипаркінсонічних препаратів (ППП). Незважаючи на їх високу ефективність у 70% хворих через 2 – 5 років після початку дофамінергічної леводопа-замісної терапії (ЛЗТ) розвиваються передбачені побічні ефекти, які розділяють на рухові та нерухові. До рухових побічних ефектів відносяться різноманітні моторні флуктуації (МФ), леводопа-індуковані дискінезії (ЛІД), акінетичний криз. До нерухомих відносяться ортостатична гіпотензія, дисфагія, закрепи, порушення сечовиділення, когнітивні та психоемоційні розлади [7, 8]. Всі вищенаведені розлади, в поєднанні із прогресуючою з часом симптоматикою захворювання значно знижують якість життя хворих і призводять до їх соціальної та побутової дезадаптації [9].



В дослідженні Politis M. із співавторами (2010) відмічено, що 15% опитаних хворих вказали, що найбільш значущим симптомом, який погіршує якість їх життя є флуктуації, пов'язані з прийомом медикаментів, в той час як наявність тремору лише у 8% опитаних викликала дискомфорт. На проміжній та пізній стадіях захворювання неврологічні симптоми, котрі виникли внаслідок побічної дії ППП, можуть відігравати провідну роль у зниженні якості життя хворих. За даними епідеміологічних досліджень дискінезіями страждає від 1,2 до 2,4 мільйони населення [11]. Таким чином проблема лікування побічних ефектів ЛЗТ є актуальним завданням, вирішення котрого сприятиме значному покращенню якості життя хворих, повернення їх до функціональної незалежності та соціальної адаптації.

У разі проградієнтного перебігу захворювання, низької ефективності специфічної протипаркінсонічної терапії та розвитку побічних явищ від терапії використовують хірургічне лікування.

На теперішній час найефективнішими видами хірургічного лікування ХП вважають глибинну мозкову стимуляцію (ГМС) та стереотаксичну деструкцію. Кожна із операцій має переваги та недоліки. Найефективнішими видами хірургічного лікування ХП вважають глибинну мозкову стимуляцію (ГМС) і стереотаксичну деструкцію. Кожна із операцій має переваги та недоліки. Пріоритетним напрямом хірургічного лікування ХП є хронічна електростимуляція за допомогою імплантації внутрішньомозкових електродів [12, 13]. Показано, що ГМС сприяє значному регресу моторних виявів ХП і поліпшенню якості життя хворих [14, 15, 16]. Недоліками операції є висока складність і велика тривалість хірургічного втручання, необхідність постійного контролю та регуляції параметрів стимуляції, а також висока вартість електростимулювального пристрою. Використовують також стереотаксичні аблятивні втручання, інтерес до яких стрімко зростає протягом останніх років. Загальноприйнятим є метод радіочастотної деструкції. Широкої популярності набувають новітні технології, такі як стереотаксична радіохірургічна операція гамма-ніж, сфокусована ультразвукова та лазерна термічна абляція [17, 18]. До

переваг методу радіочастотної деструкції можна віднести невелику тривалість операції, відсутність необхідності регулярного пожиттєвого спостереження за хворими, невеликі фінансові витрати, пов'язані із хірургічним втручанням.

Стереотаксичні операції надають можливість не тільки усунути основні симптоми захворювання – тремор, ригідність, брадикінезію, а також припинити або зменшити вираженість леводопа-індукованих рухових розладів (ЛІРР) та інших порушень, які виникають у хворих на ХП внаслідок тривалого вживання препаратів леводопи. Крім того, після операції більшість хворих має можливість зменшити добову дозу вживання препаратів леводопи, що також сприяє регресу рухових розладів та призводить до покращення якості життя та поліпшенню соціальної адаптації.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Вивчити особливості психічних розладів у пацієнтів із хворобою Паркінсона та розробити диференційовані підходи до хірургічного лікування» за № держреєстрації 0117U004274 і «Розробити диференційовані методи хірургічного лікування хвороби Паркінсона та торсійної дистонії» за № держреєстрації 0113U007733.

**Мета дослідження** – покращення результатів хірургічного лікування леводопа-індукованих рухових розладів у пацієнтів із хворобою Паркінсона, якості їх життя та соціальної адаптації на основі диференційованого підходу до вибору хірургічного втручання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання:**

1. Уточнити особливості розвитку леводопа-індукованих рухових розладів залежно від віку дебюту, тривалості та форми захворювання.
2. Проаналізувати чинники, які спричиняють розвиток леводопа-індукованих рухових розладів у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

3. Обґрунтувати доцільність диференційованого хірургічного лікування хвороби Паркінсона з урахуванням особливостей перебігу захворювання.

4. Визначити ефективність стереотаксичних операцій у хворих із різними формами хвороби Паркінсона.

5. Провести порівняльний аналіз результатів стереотаксичних операцій залежно від характеру перебігу хвороби Паркінсона та особливостей леводопа-індукованих рухових розладів.

6. Визначити показання до застосування певного виду хірургічного втручання при різних видах леводопа-індукованих рухових розладів і моторних флуктуаціях для досягнення оптимального клінічного результату.

*Об'єкт дослідження:* хвороба Паркінсона з леводопа-індукованими руховими розладами.

*Предмет дослідження:* клінічні вияви хвороби Паркінсона, ускладнення, спричинені леводопа-замісною терапією, диференційовані нейрохірургічні втручання.

*Методи дослідження:*

1. Клініко-анамнестичний: вивчення сімейного анамнезу, встановлення даних щодо можливого перенесення черепно-мозкової травми, нейровірусної інфекції, порушення мозкового кровообігу. Дослідження особливостей дебюту та перебігу захворювання, ефективності медикаментозного лікування. Вивчення особливостей побічних ефектів ЛЗТ.
2. Психо-неврологічний: оцінка неврологічного статусу, яка передбачала використання загальноприйнятої Уніфікованої шкали ХП II (UPDRS), шкали Хен–Яра, шкали денної активності Шваб–Інгланда, короткої шкали оцінки когнітивних функцій (MMSE), шкал депресії Бека (BDI) і Гамільтона (HDRS) та шкали тривожності Гамільтона (HARS).
3. Топографо-анатомічний: магнітно-резонансна (МРТ) і комп'ютерна

томографія (КТ).

4. Статистичний: методи параметричного та непараметричного аналізу, кореляційний і регресійний аналіз.

При виконанні дисертаційного дослідження дотримувалися принципи біоетики.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі науково обґрунтовано підхід до визначення показань для диференційованих стереотаксичних нейрохірургічних втручань при лікуванні ХП з леводопа-індукованими руховими розладами.

На підставі отриманих даних науково обґрунтовані показання до різних видів стереотаксичних втручань залежно від характеру перебігу ХП та наявності додаткових рухових розладів, пов'язаних із леводопа-замісною терапією.

Показано ефективність та безпечність використання стереотаксичних аблятивних втручань у хворих з двобічною формою ХП та супутніми леводопа-індукованими руховими розладами.

Визначено, що стереотаксична радіочастотна таламотомія та контрлатеральна субталамотомія є ефективним і безпечним методом хірургічного лікування хворих на ХП, в клінічній картині яких на перший план виступають тремор і моторні флуктуації.

Проведено поглиблений порівняльний аналіз аблятивних втручань з методом нейростимуляції. Показано, що найефективнішим хірургічним методом лікування ХП та корекції побічних ефектів леводопа-замісної терапії є двобічна глибинна хронічна стимуляція субталамічних ядер (STN).

Показано значний вплив леводопа-індукованих дискінезій на зниження якості життя хворих на ХП. Доведено, що двобічна стимуляція STN та однобічна радіочастотна паллідотомія сприяють припиненню або значному регресу леводопа-індукованих дискінезій.

Проведено теоретичне узагальнення та розроблено наукову концепцію вибору хірургічної тактики лікування ХП з леводопа-індукованими руховими розладами.

Установлено, що зниження дози леводопа-замісної терапії після хірургічних втручань відіграє значну роль у регресі леводопа-індукованих рухових розладів.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

За результатами досліджень, аналізу та систематизації отриманих даних визначено критерії відбору хворих на ХП для певного виду хірургічного лікування.

Визначено чинники, які впливають на появу та прогресування леводопа-індукованих рухових розладів: ранній дебют захворювання, довга тривалість ХП і високі дози леводопа-замісної терапії.

Розроблено методи запобігання розвитку побічних ефектів леводопа-замісної терапії: відтермінований початок леводопа-замісної терапії, використання пролонгованих форм препарату леводопи, поєднання низьких доз леводопи з іншими протипаркінсонічними препаратами, що дає змогу довше застосовувати низькі дози леводопи.

Впроваджено диференційований підхід до вибору нейрохірургічної тактики, що забезпечило високу ефективність хірургічного лікування тяжких форм ХП і сприяло поліпшенню якості життя та соціальній адаптації хворих.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції з рентгеноопераційною та групою лікування хронічного болю Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Разом з науковим керівником дисертант

сформулював мету, основні завдання та дизайн дослідження, обговорив результати та узгодив висновки. Автор брав участь в обстеженні хворих, проведенні хірургічних втручань, спостереженні за хворими у ранній та пізній післяопераційний період. Дисертант самостійно провів аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи, виконав обробку первинної медичної документації, проаналізував результати клініко-інструментального обстеження 90 хворих на ХП, здійснив статистичну обробку та узагальнив отримані результати, оформив ілюстративний матеріал, написав усі розділи дисертації. Автор разом з науковим керівником сформулював практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати дисертаційної роботи оприлюднено на Першому Російському конгресі функціональної та стереотаксичної нейрохірургії (Москва, РФ, 17 – 18 березня, 2016), 22-му Конгресі Європейської асоціації стереотаксичних та функціональних нейрохірургів (Мадрид, Іспанія, 28 вересня – 1 жовтня, 2016), 17-му Конгресі Всесвітньої асоціації стереотаксичних та функціональних нейрохірургів (Берлін, Німеччина, 26 – 29 червня, 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 5 статей, у тому числі 3 статті у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, 4 – у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 2 – у періодичному зарубіжному виданні, 3 – тези доповідей на з'їздах.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертацію викладено на 216 сторінках, проілюстровано 30 рисунками та 20 таблицями. Вона містить вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки. Список використаних літературних джерел містить 268 посилань, з них 14 – кирилицею, 254 – латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### АНАЛІЗ СУЧАСНОЇ ПРОБЛЕМАТИКИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1. Сучасні погляди на хворобу Паркінсона (епідеміологія, патогенез)**

Хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне прогресуюче нейродегенеративне захворювання ЦНС, обумовлене ураженням чорної субстанції і базальних гангліїв, що клінічно проявляється порушенням довільних рухів (тремор, брадикінезія, ригідність і постуральна нестабільність). ХП є одним із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань. За даними статистики близько 2% населення планети старше 65 років страждають на це захворювання [1, 2, 3, 19]. Виділяють первинний ідіопатичний паркінсонізм, тобто саму ХП, а також ідіопатичні «паркінсонізм-плюс» синдроми: прогресуючий над'ядерний параліч, мультисистемна атрофія та інші [5, 20]. Окремо виділяють паркінсонізм, який розвивається при спадкових захворюваннях, таких як хвороба Гантінгтона, гепатоцеребральна дистрофія, сімейна кальцифікація базальних гангліїв, хвороба тілець Леві та ін., а також вторинний паркінсонізм (медикаментозний, судинний, токсичний – після отруєння ціанідами, марганцем, чадним газом) [21, 22].

ХП становить майже 80% всіх випадків паркінсонізму, «паркінсонізм-плюс» синдроми складають більше 10% паркінсонізму, лікарський паркінсонізм – близько 8% паркінсонізму. Поняття "паркінсонізм" застосовується до будь-якого синдрому, при якому спостерігаються характерні для ХП неврологічні порушення [4, 5].

За даними епідеміологічних досліджень загальна поширеність ХП коливається від 65,6 до 187 випадків (в середньому 100 випадків) на 100 тис. населення і становить понад 4 млн. населення планети. Ймовірно, що реальне поширення даного захворювання значно більше, оскільки на ранніх стадіях хвороби буває досить важко відрізнити ХП від деяких інших екстрапірамідних

захворювань, до клінічної картини яких входить паркінсонічний синдром. Загальна захворюваність істотно зростає після 50 років і продовжує зростати надалі зі збільшенням віку. Показано, що поширеність ХП серед людей старше 65 років у середньому становить 950 на 100 тис. населення [19, 23, 24, 25, 26]. Тому цілком аргументованим є прогноз значного зростання загальної захворюваності ХП у майбутньому внаслідок збільшенням тривалості життя людей у більшості країн світу [27].

Етіологія ХП залишається не до кінця вивченою. У якості причини захворювання розглядається поєднання кількох факторів: старіння, спадковість, дія певних токсинів тощо. Той факт, що деякі прояви ХП виникають і при звичайному старінні дає можливість стверджувати, що одним із етіопатогенетичних факторів паркінсонізму може бути вікове зниження кількості мозкових нейронів. За даними досліджень відомо, що кожні наступні 10 років життя людина старше 20 років втрачає близько 8-10% нейронів [28]. Компенсаторні можливості мозку настільки великі, що симптоми паркінсонізму з'являються лише при втраті 80% нейрональної маси чорної субстанції.

В основі патогенезу ХП провідна роль належить порушенню метаболізму в екстрапірамідній системі за рахунок дефіциту ДА, який виникає внаслідок дегенерації нейронів чорної субстанції. Причина дегенерації нейронів чорної субстанції до кінця не встановлена. На теперішній час вважається, що в основі патогенезу ХП є агрегація білків в специфічні протеїнові комплекси, які призводять до загибелі нейронів [29, 30, 31].

Протягом багатьох років обговорюється можливість генетичної схильності до ХП. Генетична мутація, як припускають, може бути викликана дією деяких токсинів навколишнього середовища. Було описано декілька випадків важкого паркінсонізму у молодих наркоманів, які вживали синтетичний героїн. Цей факт свідчить про те, що різні хімічні речовини можуть "запускати" патологічний процес у нейронах головного мозку і викликати прояви паркінсонізму. Іншими причинами паркінсонізму можуть



бути вірусні інфекції, що призводять до розвитку постенцефалічного паркінсонізму; атеросклероз судин головного мозку, тяжка черепно-мозкова травма в анамнезі та повторні черепно-мозкові травми легкого та середнього ступеня тяжкості. Тривалий прийом деяких препаратів, що блокують вивільнення або передачу дофаміну (ДА), таких як нейролептики, може також призвести до появи симптомів паркінсонізму, тому при виборі лікувальної тактики слід детально уточнити анамнез захворювання та життя, а також інформацію щодо медикаментозного лікування, яке отримував хворий до встановлення діагнозу ХП [28, 32, 33].

У 10% спостережень простежується позитивний сімейний анамнез ХП. У разі захворювання одного родича ризик розвитку ХП в інших зростає у 2-2,5 рази. Існують дані, що вибірковість спадковості захворювання пов'язують з наявністю генів «ризик», які підвищують ймовірність розвитку ХП у певного індивідуума. Сучасні дослідження встановили роль мутації декількох генів в патогенезі ХП, а саме SNCA, LRRK2, PRKN, DJ1, PINK1 и АТР13А2 [34, 35].

У другій половині ХХ століття стала можливою розробка специфічних ліків, які дають можливість призупинити розвиток хвороби, істотно зменшити вираженість проявів ХП і покращити якість життя цих хворих. Розробка ліків стала можливою після встановлення основних механізмів патогенезу ХП, передовсім порушення медіаторного балансу в екстрапірамідних структурах мозку, що виникають внаслідок зменшення у них дофаміну ДА, за рахунок дегенерації нігростріарних дофамінергічних нейронів [28, 29, 34].

У даний час ідіопатичний паркінсонізм, або ХП, вважається хронічним прогресуючим захворюванням зі спадковою схильністю, що передається за домінантним типом із неповною пенетрантністю. Основою цієї схильності є знижена або близька до нижньої межі норми активність тирозингідроксилази у мозку. Фактично це прихований дефіцит ферменту, відповідального за трансформацію тирозину у диоксифенилаланін (ДОФА) – попередник медіатора ДА. Зі зменшенням кількості дофамінергічних клітин чорної

субстанції, що виникає внаслідок інволюційних процесів в мозку (при первинному паркінсонізмі) або в результаті ураження цих клітин, обумовленого інтоксикацією, травмою та іншими причинами (при вторинному паркінсонізмі) розвивається прихований дефіцит ТГ, а за нею і дефіцит ДОФА і ДА. Згодом, цей прихований дефіцит трансформується у явний. У «здоровому» мозку клітини чорної субстанції, що синтезують ДА виробляють гальмівний вплив на холінергічні нейрони смугастого тіла. Внаслідок дегенерації клітин чорної субстанції виникає дефіцит ДА, холінергічні нейрони смугастого тіла, медіатором яких є ацетилхолін (АХ) розгальмовує, що призводить до медіаторного дисбалансу, обумовленого відносним переважанням АХ над ДА. У таких випадках надмірна активність холінергічних нейронів стриатума веде до надмірного гальмування структур паллідарної системи, і викликає гіпокінезію і м'язову ригідність. Таким чином, у патогенезі паркінсонізму провідну роль відіграє метаболічний дисбаланс у структурах екстрапірамідної системи, обумовлений дефіцитом ДА при відносному надлишку АХ. Тремор спокою, який виникає при паркінсонізмі є наслідком змінних скорочень м'язів-агоністів та антагоністів. Прояви тремору можуть бути також пов'язані і з дисбалансом між серотоніном та гістаміном, а характерні для паркінсонізму вегетативні розлади ймовірно виникають внаслідок порушення нейроциркуляції між стовбуром головного мозку і гіпоталамусом [36, 37].

Важливо відзначити, що синтез ДА здійснюється не в аксоні, а в тілі ДА-нейрона, розташованого в чорній субстанції, де відбуваються поетапні ферментативні перетворення в ланцюзі «фенілаланін – тирозин – L-ДОФА – дофамін». Саме там ДА «складається» в гранули зберігання і в міру необхідності транспортується у вигляді міковезикул до пресинаптичної мембрани. Під впливом нервового імпульсу відбувається вивільнення ДА в синаптичну щілину і активація ДА-рецепторів постсинаптичної мембрани, спричинюючи деполяризацію. В подальшому біля 80% ДА знову потрапляє в пресинаптичне простір за механізмом зворотного захоплення (Re-uptake), а

частина медіатору інактивується за допомогою ферментів моноаміноксидази Б (МАО) та катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) [20, 34, 38].

Недостатність ДА-трансмисії, що розвивається внаслідок дегенерації значної частини ДА-ергічних нейронів, призводить до підвищення активності ферментів катаболізму ДА - МАО-Б та КОМТ, до зміни функціональних взаємин між ДА і збудливим медіатором глутамат. У свою чергу, гіперактивація глутаматних рецепторів посилює кальцієвий струм і накопичення кальцію в ДА-ергічні нейрони, сприяючи індукції механізмів пошкодження та загибелі нігростріатних нейронів. Один з провідних чинників, які поглиблюють некроз і апоптоз ДА-ергічні нейронів вважають окислювальний стрес. Встановлено, що при ХП посилюється вільнорадикальне окислення. Цитотоксичність вільних радикалів пов'язана з пригніченням сульфгідрильних ферментів, полімеризацією протеїнів, активацією процесу перекісного окислення ліпідів, токсично діє на клітинні мітохондрії, білки, нуклеїнові кислоти і нейрональні мембрани. Високий ризик впливу гідроксильних радикалів на ДА-ергічні нейрони пов'язаний з утворенням гідроксіпероксида при реакції окислення ДА за допомогою МАО-Б. Знання цих деталей синаптичної передачі необхідно для медикаментозного управління окремими етапами метаболізму нейромедіаторів при ХП [20, 34, 39].

## **1.2 Клініко-неврологічні прояви хвороби Паркінсона**

Характерними ознаками первинного ідіопатичного паркінсонізму є дебют захворювання у віці 50 - 65 років; наявність принаймні, двох з трьох основних проявів паркінсонізму – акінезії, м'язової ригідності, тремору спокою, істотна асиметрія виразності симптоматики на початку хвороби, позитивна реакція на лікування препаратами леводопи на початку лікування [40, 41, 42, 43, 44, 45]. У той же час ХП може супроводжуватися розвитком психоемоційних та багатьох інших неспецифічних симптомів [46, 47, 48, 49].

Вторинний паркінсонізм може виникнути у будь-якому віці, але частіше він виявляється у людей, що мають успадковану схильність до хвороби внаслідок наявної в них прихованої недостатності ферменту тирозингідроксилази. Існує багато чинників, які ведуть до ураження дофамінергічних нейронів чорної субстанції і виникнення як наслідок вторинного паркінсонізму, а саме - епідемічний енцефаліт, черепно-мозкова травма (особливо повторна/повторні), судинні і дегенеративні захворювання головного мозку, отруєння чадним газом, сірковуглецем, марганцем, свинцем, солями синільної кислоти, метиловим і етиловим спиртом, фосфорорганічними сполуками, деякими лікарськими препаратами (галоперидолом). Значно рідше розвиток лікарського паркінсонізму можливий при лікуванні метилдопою, нестероїдними протизапальними препаратами, цинаризином, гідрохлорид прометазіну, метаклопраміду, вальпроатом натрію та ін. [5, 21].

Для вторинного або симптоматичного паркінсонізму характерні наступні особливості: гострий початок хвороби і подальша стабілізація її вираженості або "ступінчастий" прогрес захворювання; попередній контакт із токсичними речовинами, а також лікування нейролептиками і деякими іншими ліками, що впливають на дофамінергічні процеси в екстрапірамідній системі, порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкова травма, гіпоксія мозку, перенесений хворими енцефаліт. Особливістю неврологічної симптоматики вторинного паркінсонізму є наявність у хворого також пірамідних, мозочкових симптомів або ознак ураження спінальних мотонейронів, виражені вегетативні і судинні розлади [22, 50].

За даними літератури, судинний паркінсонізм розвивається на фоні хронічної недостатності мозкового кровообігу (дисциркуляторної енцефалопатії), яка найчастіше супроводжується гіпертонічною хворобою, атеросклерозом або їх поєднанням. У таких хворих при проведенні комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) часто виявляються лакунарні інфаркти у ділянці базальних гангліїв і в

структурах середнього мозку [50]. Судинний паркінсонізм можливий також як наслідок перенесеного гострого або підгострого порушення мозкового кровообігу. Іноді розвиток хвороби виникає відразу після перенесеного судинного кризу або інсульту. Уже на ранніх стадіях розвитку судинної патології звертають на себе увагу розлади координації рухів, наявність елементів псевдобульбарного синдрому та інші ознаки пірамідної або мозочкової недостатності. Характерний для ідіопатичного паркінсонізму тремор спокою при цьому відсутній [20, 33].

Токсичний паркінсонізм є результатом гострого або хронічного отруєння організму. Частіше токсичний паркінсонізм виникає внаслідок отруєння чадним газом, сірковуглецем, марганцем, свинцем, метиловим або етиловим спиртом, метилфенілтетрапіридином, який часто міститься в наркотичних засобах. Медикаментозний паркінсонізм при тривалому вживанні препаратів, блокуючих допамінергічні рецептори мозку. Частіше причиною медикаментозного паркінсонізму є нейролептики, рідше препарати з групи раувольфії, метилдофа, а також цинаризин, гідрохлорид прометазину, метоклопрамід, нестероїдні протизапальні засоби, циклоспорин, вальпроат натрію та інші. Особливостями медикаментозного паркінсонізму є швидке наростання його клінічних проявів (дні, години) та зворотній розвиток проявів паркінсонізму після відміни ліків, що викликали їх (протягом 1 – 3 місяців). Для медикаментозного паркінсонізму характерним є поява мимовільних рухів, що рано з'являються, у вигляді блефароспазму, наявність тонічних судом, оральних гіперкінезів Куленкампа-Тарнова, розладів мови, лицьових тиків, тризмів, а також пароксизмальної дистонії м'язів шиї, спини, дихальних м'язів, зокрема діафрагми [20, 50].

Посттравматичний паркінсонізм виникає при безпосередньому механічному пошкодженні екстрапірамідних структур мозку або розвитку в них гіпоксії за рахунок травми. Варіантом посттравматичного паркінсонізму є синдром Мартланда (посттравматична енцефалопатія боксерів). Окрім ознак паркінсонізму, синдром Мартланда супроводжується дизартрією, атаксією,

деменцією. Синдром паркінсонізму можливий також при деяких дегенеративних і спадкових захворюваннях центральної нервової системи (ЦНС), зокрема прогресуючому над'ядерном паралічі, гепатолентикулярній і стріопаллідонігральної дегенерації, синдромі Шая-Дрейджера, первинній паллідарній атрофії Хунта, хворобах Альцгеймера, Спін, Галлервордена-Шпатца, дифузних тілець Леві, хорей Гентінгтона, спиноцеребелярній дегенерації, родинній кальцифікації базальних гангліїв (хвороба Фара) [28, 51].

### **1.3. Сучасна тактика медикаментозного лікування хвороби Паркінсона. Ускладнення тривалої терапії препаратами леводопи, способи корекції цих ускладнень**

Сучасна лікувальна тактика ХП передбачає призначення патогенетичної терапії із одночасною профілактикою побічних ефектів, які виникають при тривалому застосуванні специфічних протипаркінсонічних препаратів (ППП) внаслідок їх можливої токсичності. При лікуванні ХП застосовуються різні групи препаратів [20, 28, 36, 41].

Вибір препарату залежить від віку пацієнта, характеру рухових розладів, тривалості захворювання, наявності супутніх когнітивних і психоемоційних розладів. До основних видів препаратів відносяться інгібітори MAO, агоністи ДА, амантадин і антихолінергічні препарати, а також препарати леводопи, які є основним і найбільш ефективним лікарським засобом. ДА не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому необхідно вводити його попередник, леводопу (L-допу), яка потім перетворюється у ДА під дією ДОФА-декарбоксілази. Ця група препаратів найбільш ефективна при усіх формах захворювання [41, 52]

Однак, в більшості випадків, ефективність леводопа-замісної терапії (ЛЗТ) знижується, зменшується тривалість дії леводопи, що призводить до необхідності збільшення дози препарату, скорочення інтервалу між його прийомами. У більшості випадків це настає через 3-6 років після початку ЛЗТ

[41, 53]. Спочатку призначення леводопа діє впродовж 6 годин після прийому, за два роки цей час скорочується до трьох годин, а за п'ять років складає лише дві години. Це призводить до збільшення дози препарату, що в свою чергу наближає хворих до появи побічних явищ [29, 54].

Згодом у хворих розвиваються прогнозовані побічні ефекти від ППП, які поділяють на моторні і немоторні.

До моторних побічних ефектів відносяться різні моторні флуктуації (МФ), дискінезії, акінетичному кризи. До немоторних – ортостатична гіпотензія, дисфагія, запори, порушення сечовипускання і сну, когнітивні та психоемоційні розлади [7, 8, 55]. Усі вищезазначені розлади, у поєднанні із прогресуючою згодом симптоматикою хвороби, значно знижують якість життя таких пацієнтів і призводять до їх соціальної та побутової дезадаптації [10, 11, 56, 57, 58].

Терапевтична відповідь на ЛЗТ складається із короткочасного та довготривалої відповіді. Причиною розвитку ЛД є послаблення довготривалої відповіді на ЛЗТ. У зв'язку з прогресуванням захворювання втрачається «м'яка» і стійка довготривала відповідь на леводопу, в той час як зростає вплив короткочасного ефекту ЛЗТ, що призводить до залежності хворих від короткочасної дії леводопи та підвищеному ризику розвитку МФ.

Леводопа метаболізується в дофамін за допомогою декарбоксилази у пресинаптичних терміналах дофамінергічних нейронів смугастого тіла. У зв'язку з прогресуванням ХП відбувається загибель дофамінергічних нейронів смугастого тіла і відповідно зменшення кількості пресинаптичних терміналів, що призводить до зменшення накопичення дофаміну та коливання концентрації леводопи в плазмі крові [59].

В патогенезі МФ та ЛД задіяні також і постсинаптичні рецептори базальний гангліїв, нормальне функціонування яких змінюється внаслідок генетичних порушень та порушень обміну протеїну в структурах смугастого тіла, що призводить до внутріклітинних змін, порушень функціонування

рецепторів та зміни міжклітинної взаємодії і функціональної активності базальних ядер [60].

МФ можуть виникати протягом 1 – 2 років від початку лікування. Основний фактор розвитку МФ – прогресуюча дегенерація і зменшення кількості дофамінових нейронів у смуглястому тілі, що призводить до зниження можливості акумуляції дофаміну. До основних видів МФ відносяться феномен «виснаження» дози препарату, який проявляється погіршенням стану, посиленням акінезії в кінці дії дози і пов'язаний з укороченням тривалості дії разової дози леводопи.

У зв'язку із подальшим прогресуванням дегенерації нейронів, пролонгована реакція на одноразовий прийом леводопи змінюється ефектом середньої тривалості і надалі – вкороченою реакцією [60, 61]. Першою ознакою виснаження ефекту дози або передбачуваного феномену «включення-виключення» є погіршення стану вранці після нічної перерви у прийомі ліків або пропуску чергового прийому вдень. За даними літератури, феномен виснаження разової дози прийнято діагностувати, коли тривалість ефекту становить менше трьох годин. При цьому наростання симптомів паркінсонізму в міру виснаження дози проходить поступово. Іншим видом моторних флуктуацій є феномен непередбачуваного «включення-виключення».

За спостереженнями S. Fahn (2006), серед 330 хворих з ХП, що отримували леводопу більш ніж 5 років, феномен виснаження дози відзначався у 172 випадках (52 %), причому у 117 хворих він призводив до виражених коливань рухової активності. Частота цього феномену зростає зі збільшенням тривалості лікування леводопою, а також величини добової дози. У патогенезі даного феномену ключову роль відіграють ряд факторів, а саме здатність захоплювати леводопу, синтезувати і зберігати ДА, виділяти його в синаптичну щілину [62, 63]. В силу неясних причин феномен виснаження дози частіше і швидше настає у хворих більш молодого віку [7].

Феномен «включення-виключення» («on-off») проявляється швидким настанням і, після скороченого періоду «включення», швидким припиненням



ефекту разової дози. При цьому, за даними літератури у 16% хворих можна виявити відтерміноване (від прийому ліків) «включення», різного ступеня вираженості «виключення», наприклад, лише вранці у 24%, вдень – у 16% або увечері – у 14%. У більшості хворих поява феномену пов'язана із кожним прийомом леводопи. Рідше цей феномен виникає поза часом прийому леводопи. Патогенез цього феномену остаточно нез'ясований.

Застигання (freezing) характеризується раптовою втратою рухової активності на кілька секунд або хвилин. S. Fahn (2000) називає цей феномен «раптовим відключенням». Різні варіанти застигання спостерігаються у середньому у 19% хворих, які отримували леводопу понад 5 років, при цьому застигання при початку руху, «старті» спостерігається у 40% хворих, при поворотах – у 21%, при проходженні дверного отвору – у 12%, при прогулянці на відкритій місцевості також у 10-12% хворих. Застигання частіше виникає у період дії чергової дози леводопи, і цей феномен пов'язують із раптовою десенситизацією ДА-рецепторів і блокадою дофамінергічної активності [8, 64].

Розвиток дискінезій пов'язаний з порушенням обміну дофаміну у смуглястому тілі. Найбільш частими є дискінезії «піку дози», які клінічно проявляються хореоподібними гіперкінезами і можуть супроводжуватися різноманітними немоторними розладами, а саме больовим синдромом, поведінковими та когнітивними розладами. Зниження дози леводопи може призвести до регресу дискінезій, проте посилити вираженість симптомів ХП.

Дискінезії при застосуванні леводопи можуть виникнути уже в перші роки лікування [65, 66, 67]. Однак зазвичай їх частота і вираженість наростають з часом лікування і тоді вони поєднуються із описаними вище моторними флуктуаціями. Класифікація ЛД ґрунтується на часі появи дискінезій, залежно від прийому леводопи (в період максимальної або мінімальної дії препарату, двофазні дискінезії) та виду гіперкінезів (хорея, міоклонус, балізм, дистонічні гіперкінези, повторювальні рухи). Показано, що хореоподібні, дистонічні та змішані гіперкінези практично в усіх випадках виникали в період ОН [68].

J.A. Obeso зі співавторами (1989) запропонували виділити наступні варіанти дискінезій: *дискінезія (дистонія) дії* - коли хоресформний гіперкінез виникає при виконанні якихось певних рухових актів, наприклад, ходьби, у той час як усі інші дії виконуються без гіперкінезу; *дискінезії періоду «включення»* – на фоні дії чергової дози, при цьому, якщо дискінезія збігається в часі із максимальним ефектом ліків, її називають «дискінезією піку дози», якщо простежується протягом усього періоду дії препарату – «дискінезія періоду лікувального плато»; *двофазні дискінезії* виникають, які, як правило, виникають безпосередньо на самому початку періоду «включення», після чого зникають з тим, щоб виникнути наприкінці періоду дії дози (DID phenomenon – dystonia-improvement-dystonia, дистонія – покращення – дистонія). Така форма дискінезії проявляється балістичними, хоресформними і повільними дистонічними гіперкінезами ніг [54, 69].

У частини хворих двофазна дискінезія проявляється *дискінезією пози*. Автори також виділяють *дискінезію періоду «виключення»*, яка проявляється патологічною установкою тулуба, шиї, гіперкінезом м'язів обличчя, у деяких випадках вона може бути і генералізованою; дискінезія без рухового поліпшення виникає після прийому ліків при відсутності будь-якого протипаркінсонічного ефекту від них; *дискінезію-паркінсонізм*, яка характеризується появою гіперкінезу в одній частині (зазвичай у верхній половині) тіла одночасно із протипаркінсонічним ефектом у інших частинах тіла і «пароксизмальною», непередбачуваною дискінезією, яка виникає у будь-який час, незалежно від прояву лікувального ефекту леводопи [20, 69].

На теперішній час виявлені фактори ризику появи МФ і ЛІД. До таких факторів відносяться дебют захворювання в молодому віці та доза леводопатерапії [63, 70]. Додатковими факторами сприяння появи МФ і ЛІД вважаються низька вага хворого, жіноча стать і високі первинні показники UPDRS, наявність депресії або збудження, а також генетичні фактори [70, 71, 72]. Вчені із університету м. Ліон на основі дослідження перебігу захворювання більше тисячі

хворих встановили, що ризик появи МФ та ЛД вдвічі більший у хворих яким менше 60 років у порівнянні з пацієнтами старше 65 років [7].

З метою корекції МФ та ЛД у пацієнтів з ХП використовують як медикаментозні, так і хірургічні методи лікування [73].

Перш за все особлива увага приділяється правильній дієті, яка може забезпечити оптимальне засвоєння леводопи у шлунково-кишковому тракті. Харчування повинно бути частим, дрібними порціями з обмеженням на білкові продукти, в той час як харчові жири та клітковина в повній мірі повинні поступати в організм.

За даними літератури, на першому етапі лікування ХП призначають препарати, які подовжують дію леводопи. До таких ліків відносяться агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори КОМТ, амантадини. Також зменшення вираженості або припинення моторних флуктуацій і дискінезій досягається за рахунок збільшення кратності прийому препаратів леводопи, комбінації звичайної леводопи з її пролонгованими і швидкодіючими формами, в рідкісних випадках застосовують антиконвульсанти, міорелаксанти, транквелізатори [29, 41, 50].

До новітніх технологій, які запобігають розвитку МФ та ЛД відносять підшкірне болюсне введення апоморфіну або введення препарату леводопа-карбідоба через спеціально розроблені помпи, а також сублінгвальний прийом апоморфіну [74, 75, 76, 77, 78, 79].

За даними епідеміологічних досліджень дискінезіями страждає від 1,2 до 2,4 мільйоні населення [11]. В багатьох випадках на перших план клінічної картини ХП виступають не класичні симптоми захворювання, а побічні ефекти ЛЗТ, які істотно впливають на погіршення якості життя хворих. Дослідження [10] показали, що під час опитування хворих на ХП 15% вказали, що найбільш значущим симптомом, який погіршує життя є флуктуації, пов'язані з прийомом медикаментів, в той час як наявність тремору лише у 8% опитаних викликала дискомфорт. Таким чином проблема лікування побічних ефектів ЛЗТ є актуальним завданням, вирішення котрого сприятиме значному

покращенню якості життя хворих, поверненню їх до функціональної незалежності та соціальної адаптації.

#### **1.4 Сучасні погляди на методи хірургічного лікування хвороби Паркінсона**

За даним досліджень, питання про хірургічне лікування ХП стає актуальним у разі різкого прогресування ХП, низької ефективності ППП або появі і наростанні побічних ефектів від медикаментозної терапії, при прогресуванні соціально-побутової дезадаптації хворих [80, 81, 82].

##### **1.4.1 Історичний аспект хірургічного лікування хвороби Паркінсона**

Ера хірургічного лікування ХП почалася в 1907 році, коли відомий британський нейрохірург V. Horsley успішно видалив частину моторної кори з метою корекції рухових розладів хворому з атетозом [83, 84]. Лише через два десятиліття в 1939 році нейрохірургом Вису J.C. з метою усунення рухових розладів була використана операція резекція моторної кори хворим паркінсонізмом. Однак цей вид хірургічних втручань не отримав широкого поширення в зв'язку з частим розвитком контрлатерального геміпарезу і розвитком післяопераційної епілепсії [85].

Незважаючи на регрес гіперкінезів після операції, у хворих залишалися інші основні прояви хвороби, а саме ригідність і брадикінезія. У ті ж роки нейрохірурги намагалися лікувати ХП за допомогою інших хірургічних втручань, зокрема застосовували дорсальну шийну ризотомію, мозочкову дентатотомію, перетин спинного мозку, двосторонню кортикоспінальну трактотомію та ін. [86, 87, 88]. Із огляду на низьку ефективність і травматичність подібні операції не знайшли широкого застосування.

Наступний етап хірургічного лікування паркінсонізму розпочався наприкінці сорокових років минулого століття, коли R. Meyers запропонував

проведення відкритих хірургічних втручань на базальних гангліях. Автор показав, що у прооперованих ним хворих повністю зникали тремор і ригідність після комбінованої операції – резекції голівки хвостатого ядра, передньої капсулотомії і хірургічного переривання паллідо-фугальних волокон [89]. У 1953 році I. Cooper під час операції педункулотомії хворому на паркінсонізм, у зв'язку із виникненням кровотечі під час операції, перев'язав передню хороїдальну артерію [90]. Після операції у хворого було відзначено повне припинення тремору і нормалізація м'язевого тонусу. При цьому, у хворого не виник неврологічний дефіцит, незважаючи на поширений інфаркт у блідій кулі. Із того часу базальні ганглії стали основною нейрохірургічної мішенню у лікуванні ХП [91, 92].

Із метою меншої травматизації мозку нейрохірурги почали використовувати стереотаксичну рамку, яку у 1947 році сконструювали E. Spiegel і H. Wycis [93]. Вони удосконалили стереотаксичну систему V. Horsley і R. Clarke, які ще у 1908 році запропонували використовувати мозкові орієнтири для розрахунку координат головного мозку. Із середини 50-х років набули широкого поширення деструкції ядер таламуса, блідої кулі, при цьому використовувалися різні методи деструкції, а саме, хімічна деструкція (алкоголем), кріодеструкція, радіочастотна термодеструкція та ін. За результатами клінічних досліджень було доведено, що найбільш оптимальними мішенями для стереотаксичних втручань були вентролатеральні ядра таламуса, внутрішній сегмент блідої кулі [94, 95, 96, 97, 98].

#### **1.4.2 Аблятивні методи хірургічного лікування хвороби Паркінсона**

Аналізуючи особливості проведення аблятивних методів хірургічного лікування ХП в історичному аспекті слід відзначити важливий внесок вітчизняних вчених у вивчення даної проблеми.

В Україні перша операція на підкіркових ядрах була виконана у 1959 році у Києві в НДІ нейрохірургії директором Інституту нейрохірургії академіком О.І. Арутюновим та О.О. Лапоногим, який в подальшому очолив

даний напрямок у вітчизняній нейрохірургії. Операція полягала у введенні 96% етилового спирту у вентролатеральне ядро таламуса дитини, яка страждала на торсійну дистонію, що можна вважати першою хемоталамотомією в Україні [99]. Удосконалення методики стереотаксичних операцій на головному мозку проводилося в подальші роки передовсім з метою лікування екстрапірамідних гіперкінезів. Оперативні втручання проводились переважно із використанням етилового спирту як деструктивного матеріалу, з часом із метою деструкції був використаний анодний електроліз. У 1962 році у літературі були опубліковані дані про ефективність методу кріодеструкції, у 1964 році були розроблені кріотоми в Інституті фізичних проблем АН СРСР та в Київському інституті нейрохірургії і з 1964 року розпочинається період активного застосування кріохірургії у функціональній нейрохірургії в Україні [100].

Авторами створюється стереотаксичний апарат власної конструкції (О.О. Лапоногов, А.К. Сікорський), який мав ряд переваг серед аналогічних вітчизняних та закордонних аналогів: високу точність, забезпечував нерухому фіксацію голови, що є надзвичайно важливим для рентгенологічного контролю положення кріотому під час операції.

Співробітництво Київського НДІ нейрохірургії із Інститутом фізики низьких температур (м. Харків) надало можливість створити серію удосконалених кріотомів, які давали можливість створювати вогнища кріодеструкції до 50 мм в діаметрі. Одна із перших моделей кріотома, яка була розроблена професором О.О. Лапоноговим та співробітниками Інституту фізики АН України к.мед.н. Т.П. Птухой та А.Б. Ригбергом отримала Золоту медаль на міжнародній виставці у Лейпцизі у 1972 році [100].

Впровадження стереотаксичних операцій і кріогенної апаратури у нейрохірургічну практику надало можливість академіку А.П. Ромоданову обґрунтувати організацію першого на Україні та СРСР відділення функціональної нейрохірургії, яке було відкрите у 1974 році у Київському інституті нейрохірургії. Керівником відділення став професор О.О.

Лапоногов, який у 1977 році разом із академіком А.П. Ромодановим отримав Державну премію в галузі науки та техніки за розробку кріохірургічного методу [100].

У подальшому розпочалося детальне вивчення проблеми хірургічного лікування ХП, зокрема, вивчалась ефективність деструкції вентро-латеральних ядер таламусу у хворих з раннім дебютом ХП. Авторами були визначені особливості перебігу захворювання у даної групи хворих, а саме переважання ригідно-тремтячих форм, переважання постурального та кінетичного тремтіння; поєднання симптоматики паркінсонізму із дистонією; відсутність деменції та інших психічних розладів; виражений позитивний ефект при призначенні леводопи на ранніх стадіях хвороби. Однобічна деструкція вентро-латеральних ядер таламусу була проведена 20 хворим (80%), двобічна деструкція була виконана 5 (20%).

За даними дослідження після стереотаксичної деструкції нормалізація м'язевого тону спостерігалася 92% хворих, припинення тремтіння – у 76%, зниження вираженості тремтіння – у 16%; у 8% пацієнтів вираженість тремтіння після операції не змінилася. Один хворий помер на 8 добу після повторної операції внаслідок крововиливу у вогнище деструкції із тампонадою шлуночкової системи мозку. Авторами було показано, що стереотаксична деструкція вентро-латеральних ядер таламусу є ефективним, малотравматичним та безпечним методом лікування хворих на ХП із раннім дебютом захворювання. Підґрунтям отримання позитивного результату хірургічного лікування хворих паркінсонізмом із раннім дебютом хвороби є переважна відсутність у них вираженої загальної соматичної патології та відсутність когнітивних розладів [101].

Узагальнення проф. О.О. Лапоноговим (2007) 15-річного досвіду хірургічного лікування ХП у відділенні функціональної нейрохірургії Інституту нейрохірургії дало можливість ретроспективно оцінити ефективність передовсім кріохірургічного методу лікування у 715 хворих з ХП віком від 23 до 72 років (серед них 164 хворих були >60 років). Однобічна

кріодеструкція вентролатеральних ядер таламусу була проведена 594(83%) хворим, двобічна – 121(17%) [102].

Автори показали, що після односторонньої операції нормалізація м'язового тонузу спостерігалася у 564 (95 %) хворих, значне його зменшення – у 18 (3 %) випадках. Після двосторонньої операції м'язевий тонус нормалізувався у 105 (87 %) хворих (і зменшився у 8 (7 %) пацієнтів, у 7 (6 %) хворих після операції тонус не змінювався. Припинення тремтіння після односторонньої та двосторонньої операцій відмічалось відповідно у 487 (82%) та у 88 (73 %) хворих, його зменшення – у 65 (11%) та у 18 (15 %) хворих, рецидив тремору мав місце у 42 (7%) та у 15 (12 %).

Рівень післяопераційної летальності склав 1,5 % (11 хворих). Післяопераційні ускладнення у вигляді розладів мови, координації та пам'яті, контрлатерального геміпарезу були виявлені у 42 (5,8 %) хворих. Більшість ускладнень спостерігалася після проведення двосторонніх операцій, а також у хворих похилого віку. У середньому після операції стан хворих за шкалою Шваб-Інгланда покращувався на 20 %. До звичайного способу життя повернулося після односторонньої таламотомії 61 хворий, після двосторонньої – 14 хворих. На основі отриманих даних Лапоногов О.О. зі співавторами прийшли до висновку, що стереотаксична таламотомія є найбільш ефективною у хворих з односторонньою формою хвороби, у пацієнтів відносно молодого віку, у хворих з мінімальними ознаками брадикінезії, які не вживали високі дози препаратів левадопи. Найгірші результати були відзначені у хворих із вираженою брадикінезією, судинною енцефалопатією, неконтрольованою артеріальною гіпертензією, гідроцефалією та цукровим діабетом [102].

З 2008 року у ДУ «Інститут нейрохірургії і. акад. А.П. Ромодановна АМН України» були започатковані операції радіочастотної термодеструкції підкіркових ядер з метою лікування ХП, торсійної дистонії та деяких інших екстрапірамідних порушень. Під час цих операцій проводяться програмно-комп'ютерні розрахунки координат мішені та інтраопераційна тестова



електростимуляція підкіркових ядер головного мозку пацієнтам. Дана методика набула стрімкого розвитку і протягом десяти років було прооперовано більше тисячі хворих, переважна більшість яких були пацієнти з ХП. У порівнянні із операціями кріодеструкції, операції термодеструкції є більш ефективними та безпечними. Інтраопераційна тестова електростимуляція надає можливість чітко визначитись із локалізацією підкоркових ядер, уникнути розвитку операційних ускладнень та скоротити тривалість післяопераційної реабілітації [103, 104].

За даними літератури, невдовзі після відкриття в 1968 році препарату леводопи загальна кількість операцій хворим на паркінсонізм значно зменшилася. Однак, на початку вісімдесятих років минулого століття відновилося широке використання нейрохірургічних втручань. Оскільки, як показала практика, тривале використання препаратів леводопа призводило до розвитку різних рухових флуктуацій і дискінезій. Ризик виникнення яких зумовлений патогенетичними особливостями рухових розладів [98; 105].

Відомо, що в основі патогенезу паркінсонізму лежить порушення балансу гальмівних і активуючих процесів між структурами стріопаллідоталамічної системи. Ці зміни призводять до розгальмовування субталамічного ядра (STN), викликають його надмірний активуючий вплив на медіальний сегмент блідої кулі. Результатом такого дисбалансу є надмірне гальмування активності ядер таламуса, а також педункуло-понтінного ядра, що лежить в основі таких проявів ХП як ригідність і брадикінезія. Тому основними структурами-мішенями при нейрохірургічному лікуванні хворих на ХП є вентролатеральні ядра таламуса (VOa., VOp, Vim.), медіальний сегмент блідої кулі (GPi), субталамічне ядро (STN), а також педункуло-понтінне ядро (PPN). Метою деструкції або хронічної електростимуляції зазначених структур є зміна цих патологічних взаємин шляхом блокування паллідо-таламічних і (або) таламо-кортикальних сполучень [106, 107].

Найбільш широко у даний час застосовують стереотаксичну деструкцію ядер вентрооральної групи таламуса (переважно вентроінтермедіального ядра

Vim). Операція ефективна при тремтливій і тремтливо-ригідній формі паркінсонізму. За даними G.Selby (1984) і R.R.Tasker (1998), у 80% хворих після вентрооральної таламотомії повністю відсутні тремор і ригідність у контрлатеральних кінцівках. Слід підкреслити, що у більшості хворих з ХП після таламотомії підвищувалася чутливість до препаратів леводопи і знижувалася вираженість медикаментозних дізкінезій [108, 109]. Ускладнення у вигляді помірного геміпарезу, латеропульсії при ходьбі, легкої дизартрії і дизфазії (у випадках операції на домінантній півкулі) виникають у перші дні після операції менш ніж у 1% хворих і, як правило, повністю регресують впродовж декількох тижнів після операції.

Вентролатеральні ядра таламусу отримують аферентні волокна від чорної субстанції, смугастого тіла, мозочку, ядра PPN і після обробки даних надсилають інформацію до премоторної ділянки кори головного мозку, яка відповідає за рухову активність, переважно через пірамідний тракт. Тому деструкція вентролатеральних ядер таламусу сприяє нормалізації м'язевого тону та регресу тремору.

Таламотомія проводиться з 50-х років минулого століття, коли низка хірургів повідомила про значне зниження інтенсивності тремору після однобічної таламотомії у порівнянні із переднедорсальною паллідотомією. Hassler R. та Riechert T. (1954) повідомили про успішне лікування хворого шляхом проведення деструкції у вентролатеральній частині таламусу, пізніше ряд вчених також підтверджував, що ця зона є оптимальною мішенню для деструкції [110, 111, 112]. Вентролатеральна область таламуса містить щонайменше три важливі рухові ядра. Згідно з класифікацією Hassler R. у передньозадньому напрямку це переднє вентрооральне ядро (Voa), заднє вентрооральне ядро (Vop) і вентральне проміжне (Vim). У більш новітній номенклатурі ядра Voa і Vop згруповані як переднє VL (VLa) ядро, а Vim – як заднє VL ядро (VLp). Згодом Hassler R. запропонував ядро Vop як мішень для зменшення тремору, а ядро Voa – як мішень для зменшення ступеню ригідності. На теперішній час загально визнано, що оптимальною мішенню для

зменшення ступеню тремору ядро Vim, яке регулюється передовсім мозочком. Хоча більшість хірургів нині зараз розглядають Vim ядро як основну мішень, інші субталамічні ділянки, такі як зона incerta та поля Фореля, на які були основними мішенями у минулому, знову вивчаються [113]. Методика проведення таламотомії в цілому аналогічна методиці проведення палідотомії, однак має безперечно контролюватися електрофізіологічно. Враховуючи обмежені можливості прямих методів візуалізації ядер таламусу зазвичай використовується їх непряма візуалізація, із врахуванням орієнтирів шлуночків хворих, отриманих за допомогою КТ або МРТ головного мозку. Інтраопераційна електрофізіологічна оцінка, мікроелектрореєстринг, а також реєстрація потенціалів ядер можуть використовуватися для вирахування похибки координат мішені хірургічного втручання. Вони можуть правильно ідентифікувати «клітини тремору» та допомогти уникнути пошкодження сусідніх структур, таких як внутрішня капсула [114, 115]. Слід зауважити, що розміри ураження, як правило, менші (приблизно 60 мм<sup>3</sup>) [116] у порівнянні із палідотомією (близько 220 мм<sup>3</sup>) [117].

Повідомлень про оцінку результатів проведення таламотомії у лікуванні ХП було небагато. Kelly P.J. та Gillingham F.J. (1980) повідомив про 10-річне спостереження за 60 пацієнтами з ХП, яким була проведена таламотомія у 1965-1967 рр. і у яких було виявлено стійке зниження тремору та ригідності, але утримувалася брадикінезія. Пізніше було проаналізовано результати лікування 12 пацієнтів, у яких відзначено значне зниження або припинення контралатерального тремору [118]. Більш широка серія із 103 пацієнтів, прооперованих у 1964-1969 рр., а також протягом 10 років, показала, що 87 пацієнтів мали «гарний» ефект, і лише у семи хворих тремор або ригідність повністю не регресували. У останніх серіях, проведених у 1984-1989 рр. усім 36 пацієнтам була проведена вентролатеральна таламотомія під КТ та мікроелектродним контролем. Було встановлено повне припинення тремору у 86 % пацієнтів, у 5 % значний регрес до 68 місяців спостереження [119]. У іншому дослідженні був проведений аналіз результатів таламотомії у 42

хворих на ХП. У 86 % було виявлено припинення або значний регрес контрлатерального тремору, який утримувався впродовж 13 років. Середня добова доза леводопи була зменшена на 156 мг, мішенню було Vim ядро. Після цього ступінь ригідності знизився на 30%, іпсилатерально тремор погіршився, в той час як інші ознаки паркінсонізму помітно не змінилися.

Після однобічної таламотомії ускладнення у вигляді спутаної свідомості відмічені у 10% оперованих хворих і у вигляді парезу або оніміння обличчя - у 8% спостережень [120]. Із них 58 % ускладнень були транзиторними та 23% стійкими, у вигляді контрлатерального геміпарезу, порушення положення тіла та блефароспазму [121]. У серії Fox et al. у 22 із 36 хворих (61 %) виникли ускладнення. Половина ускладнень регресували впродовж першого тижня після операції і лише у 6% хворих вони були стійкими, зокрема дизартрія, диспраксія або когнітивні порушення [119, 122].

Порушення мовлення та вербальної пам'яті, у вигляді дизартрії, гіпофонії, афазії, були відзначені після однобічної таламотомії. Було відмічено, що вищевказані ускладнення були більш поширеними після лівобічної таламотомії [123].

Schuurman PR із співавторами (2000) порівняв найближчі результати та ефективність таламотомії Vim із стимуляцією Vim. Покращення або регрес тремору було виявлено у 79 % прооперованих пацієнтів основної групи після таламотомії у порівнянні із 90 % хворих, яким була проведена глибинна стимуляція мозку. Ці результати не були статистично значущими, але лише 23 % хворих основної групи мали кращий функціональний стан у порівнянні із 53 % хворих, яким була проведена глибинна стимуляція мозку. Крім того, частота ускладнень для групи, у якій була проведена стимуляція становила 17 % у порівнянні із 47 % у групі, у якій була проведена деструкція, однак у групі стимуляції був один летальний випадок. Вищезазначені дані, щодо позитивних та негативних наслідків таламотомії та глибинної стимуляції таламусу подібні до результатів ретроспективного дослідження щодо порівняння результатів двох методів лікування, у якому було показано, що

рецидив тремору виявлявся у 15 % хворих після таламотомії і лише у 5 % спостережень після нейростимуляції. Крім того, 15% хворих, яким була виконана таламотомія потребували повторної операції для досягнення гарного клінічного результату. Ці дослідження показують очікувано кращі результати стимуляції у порівнянні із незворотною деструкцією. Однак тривалий катамнез (до 66 місяців) хворих після стимуляції виявив можливість розвитку технічних післяопераційних ускладнень, зокрема перелом електроду, ерозію або міграцію електроду, інфекційні ускладнення, лікворею, коротке або відкрите замикання та деякі інші несправності системи [124, 125]. У одному із досліджень технічні ускладнення зазвичай виникали пізно, через 12 місяців після операції або ще пізніше. За попередніми підрахунками, значній кількості хворих, яким була проведена глибинна стимуляція мозку може знадобитися наступна операція щодо корекції технічних характеристик електродів [126]. Необхідні подальші тривалі клінічні та економічні порівняльні дослідження, щоб визначити, чи клінічна ефективність глибинної стимуляції мозку переважають більш високі витрати на обслуговування у порівнянні із аблятивними втручаннями.

Одним із факторів, що перешкоджає усебічній оцінці ефективності операцій є вибір різних мішеней у різних серіях. Це більш проблематично, ніж з проведенням досліджень, щодо ефективності паллідотомії, оскільки межі таламічних ядер анатомічно не так добре розмежовані, як у паллідарному комплексі, а також номенклатура ядер таламусу змінюється у різних дослідженнях, як клінічних, так і експериментальних у приматів. Atkinson J.D. із співавторами (2002) повідомив про чіткий вибір 31 мішені для подальших оперативних втручань у пацієнтів із тремором, як провідним симптомом. Значного регресу тремору вдалося досягти при впливі на Vim, а також його задню межу із сенсорним ядром *ventralis posterior*, що було зумовлено залученням пропріоцептивного таламусу до формування паркінсонічного тремору [127].

Ці дослідження підтверджують роль таламотомії Vim у хворих, у яких є фармакорезистентний асиметричний тремор, при якому глибинна стимуляція мозку не показана, у зв'язку із технічними складнощами у використанні стимулятора пацієнтами. Однак у більшості хворих з ХП розвивається прогресуюча брадикінезія, навіть якщо її немає на момент операції. Цей симптом не регресує після таламотомії Vim, тому таламотомія (та стимуляція Vim) при лікуванні ХП значною мірою замінена альтернативними видами лікування.

Клінічна ефективність двобічної таламотомії з точки впливу на двобічний тремор є настільки ж високою, як і однобічна таламотомія для однобічного тремору (87). При цьому виявлена значна частота порушень мови в кількох серіях досліджень (наприклад, 18% (29), 44% (28) та 60% [112]). Високий рівень дефіциту мови та когнітивних функцій після двобічних таламічних деструкцій зумовив пошук альтернативних двобічній таламотомії методів лікування.

На початку 90-тих років минулого сторіччя шведський нейрохірург L. Laitinen відродив метод радіочастотної абляції при лікуванні ХП. Автор удосконалив техніку стереотаксичної паллідотомії свого вчителя L. Leksell, показав її високу ефективність і безпечність. З моменту відновлення стереотаксичної паллідотомії дана операція стала найбільш поширеним хірургічним втручанням до моменту впровадження глибинної мозкової стимуляції [128].

До теперішнього часу опубліковані результати лише двох коротких, рандомізованих, одиночних сліпих досліджень, які вивчали ефективність стереотаксичної паллідотомії. Останнє дослідження показало регрес дискінезій у протилежних кінцівках у 75% оперованих хворих та в іпсілатеральних кінцівках – у 36% спостережень. Загалом покращення стану було досягнуто в 45% хворих, у яких виникли ускладнення ЛЗТ. У цьому дослідженні було показано, що через 6 місяців після операції у 36% хворих відмічено покращення, на відміну від групи хворих, яким була продовжена

лише медикаментозна терапія. Слід відмітити, що в другій групі хворих мало місце проградієнтне погіршення стану [129, 130].

В іншому рандомізованому дослідженні 37 хворих, однакових за віком і тяжкістю перебігу ХП були розділені на дві групи. Першу групу становили 19 хворих, яким була проведена однобічна паллідотомія; другу групу становили 18 хворих, яким була призначена максимально ефективна медикаментозна терапія протягом шести місяців. Відмічено покращення показників моторної активності за шкалою UPDRS на 31 % і показників дискінезії на 50 % оперованих хворих, в той час як у хворих, які приймали лише медикаментозну терапію показники моторної активності знизилися на 8%, а показники дискінезії лишилися незмінними [131]. В подальшому цими ж вченими було показано, що однобічна паллідотомія була менш ефективною у порівнянні двобічною стимуляцією STN [132].

Як було вказано вище різні відділи блідої кулі надзвичайно сильно інтегровані у регуляцію рухової активності. Дефіцит дофаміну в смугастому тілі викликає патологічну гіперактивність ядра GPi, що призводить до блокування тривалості рухів та пригнічення ініціації рухів шляхом інгібіції таламо-кортикальної нейроциркуляції. Таке блокування є причиною розвитку акінезії, ригідності і тремору при ХП. Слід зазначити смугасте тіло направляє свої імпульси до ядра GPi, спричинюючи його гіперактивність за допомогою ГАМК-ергічних прямих сполучень та ГАМК-ергічних та глутамінергічних непрямих сполучень через ядро зовнішнього сегменту блідої кулі (GPe) та STN. Дискінезія, пов'язана з тривалим прийомом ЛЗТ, також може бути спровокована блокуванням гальмуваних властивостей STN, що, в свою чергу, призводить до зниження гальмівної активності GP та ініціації хореоатетозних та дистонічних рухів, тобто дискінезій. Тому деструкція задньовентральної сенсомоторної частини GPi призводить до усунення патологічної нейрональної активності GPi, нормалізації таламо-кортикальної активності та регресу симптоматики.

Було лише два нерандомізовані дослідження, у яких вивчалися результати паллідотомії у порівнянні із групою пацієнтів, які лікувалися медикаментозно, причому кожне дослідження підтверджувало результати попередніх рандомізованих сліпих досліджень. У багатьох інших відкритих нерандомізованих дослідженнях в цілому результати були подібні, що свідчить про те, що найбільш типовим віддаленим позитивним результатом є зменшення контрлатеральної дискінезії, який відмічається у 80–95%, і цей позитивний ефект може утримуватися до 5,5 років [133]. Загалом показник UPDRS в період «виключення» покращується від 24% до 37% і знижується у подальші 5,5 років до 18% [133, 134]. Окремі елементи контрлатерального тремору, ригідності та акінезії зазвичай відображають цю реакцію, хоча величина антитреморного ефекту (до 65%) виглядає більш стійкою, ніж ригідність (43%) чи акінезія (падає з 46% впродовж перших півроку до 17% впродовж 5,5 років). Незважаючи на такі стійкі відмінності у підсумкових показниках UPDRS, початкове покращення щоденної діяльності на 37% було достатньо стійке [133], проте результати самооцінки пацієнтів означають, що пацієнти суб'єктивно відчують покращення [134]. На відміну від симптомів на контрлатеральній стороні, іпсилатерально симптоми суттєво не регресують, хоча можливе початкове покращення до 27-30%. Цей ефект також зменшується з часом і не є значним через 12 місяців після операції. Однак вплив паллідотомії на ступінь дискінезії та ходу відрізняються.

Комплексний аналіз постурографії показав, що поліпшення ходи та постави може зберігатися протягом 12 місяців [135]. Припускається, що покращення ходи є наслідком зменшення ступеню дискінезії. Тривимірний аналіз функції ходи надає можливість допустити, що ефект в основному пояснюється покращенням показника швидкості ходи. Однак, більш традиційні показники нестабільності ходи та постуральної нестабільності показують лише початкове помірне покращення показників (26 – 37%), що не спостерігається впродовж наступних років [133, 134]. Не виключено, що вплив паллідотомії на ходу може бути частково опосередкованим за рахунок



зменшенням патологічного впливу на стовбур мозку, а також висхідний впливу на таламо-кортикальні ланцюги, однак ці дані потребують подальшого підтвердження [135].

Частота важких ускладнень паллідотомії становить приблизно 5%, при цьому найчастіше виникає транзиторний парез обличчя та кінцівок. Геміанопсія або квадрантанопсія є найбільш частими симптомами ураження зорового тракту, що знаходиться поблизу. Спостерігається також порушення мовної функції, здебільшого після лівобічної односторонньої паллідотомії. Чітких даних щодо частоти виникнення когнітивних порушень впродовж чотирьох років післяопераційного спостереження не виявлено [136]. У літературі наведені дані збільшення ваги у 23% хворих після операції [137]. Частота виникнення надмірної ваги корелює із покращенням показників моторних показників UPDRS, але не зі змінами ступеню дискінезії. У деяких дослідженнях відзначається більш висока загальна частота основних ускладнень. У контрольованому дослідженні de Vie із співаторами частота післяопераційних ускладнень після паллідотомії склала 47% (9 випадків) (у двох випадках – тяжкі, у чотирьох – прогресуючі, у трьох – незначні транзиторні). Висока частота післяопераційних ускладнень після паллідотомії відзначена також двома іншими незалежними групами, що може вплинути на пошук оптимальної мішені для хірургічного втручання.

У літературі описані дослідження, присвячене вивченню кореляції між частотою післяопераційних ускладнень і місцем деструкції [138]. Так, автори вивчали ефект впливу на різні ділянки вентральної частини блідої кулі у 33 пацієнтів з ХП. Зони внутрішньої частини блідої кулі, що вивчалися, не були розподілені випадково, а були розподілені по лінії, що проходить антеромедіально-постеріюлатерально, паралельно бічній межі заднього коліна внутрішньої капсули. У цій когорті досліджень деструкція передньомедіальної частини блідої кулі призводила до регресу дискінезій, тоді як деструкція центральної зони призводила до покращення показників акінезії та ходи ї [138]. Цей результат може частково пояснити неоднакові

результати, щодо вираженості регресу дискінезії та акінезії між різними нейрохірургічними центрами та актуалізує необхідність більш виваженого вибору точки-мішені для проведення паллідотомії.

Враховуючи, що більшість хворих мали двобічні симптоми захворювання, проводилися клінічні дослідження, направлені на аналіз результатів двобічної паллідотомії. Laitinen L.V. (1995) повідомив про гарні післяопераційні результати у 12 та 10 пацієнтів відповідно після двобічного впливу. Однак є неоднозначні дані, щодо стійких когнітивних та бульбарних побічних ефектів двосторонньої паллідотомії, які були підтверджені у дослідженні чотирьох хворих, яким було проведено двобічну паллідотомію. Незважаючи на поліпшення на 40% моторних показників UPDRS та усунення дискінезії, у одного пацієнта виникли дизартрія, дисфагія та апраксія, у іншого виникла абулія, у третього - психічний автоматизм. Scott R. із співавторами (1998) наголошував, що двобічна одночасна паллідотомія призводить до розвитку гіпофонії, посиленого слиновиділення та знижена моторика мови. Дослідження, направлені на порівняння результатів двобічної одночасної паллідотомії та однобічної паллідотомії з глибинною стимуляцією мозку довелося перервати на ранніх етапах дослідженнях, оскільки у всіх трьох хворих з двобічними ураженнями спостерігалось погіршення мови, ковтання, слиновиділення, депресія, апатія, «застигання» та падіння [140]. У іншій серії поетапна двобічна паллідотомія була пов'язана із дефіцитом мови у чотирьох хворих: у одному випадку спостерігалось зниження пам'яті, в трьох були виявлені судинні порушення [141]. Ці результати схожі на дослідження De Vie із співавторами (2002), у яких показано, що у 7 із 13 хворих розвилася дизартрія, а у одному спостереженні порушення мозкового кровообігу. Крім того, у невеликої кількості пацієнтів, як перенесли двобічну поетапну паллідотомію була виявлена знижена реакція на леводопу [141].

В іншій серії із 14 хворих, яким була проведена двобічна паллідотомія не було виявлено негативного впливу операції на мовну чи когнітивну функцію впродовж півроку після хірургічного втручання, однак у п'яти випадках

спостерігалася легка гіпофонія, у двох - транзиторна дизартрія, у двох - погіршення ходи, а в одному спостереженні - погіршення існуючої дизартрії [143]. У 17 хворих із більш широкої серії в 53 спостереження катамнез простежений впродовж 12 місяців після двобічної паллідотомії [144]. Значне погіршення мови (визначається як зниження в два бали за підсумком UPDRS) відмічено у 8 % хворих із двобічною паллідотомією у порівнянні із 4 % хворих із однобічними операціями. Посилене слиновиділення спостерігалася у 13 % та 10 % хворих, які були проведені двобічні та однобічні паллідотомії, відповідно. «Застигання» під час роботи та письма прогресували із частотою 11 % у двобічно прооперованих пацієнтів, а медикаментозна апраксія спостерігалася у 6 % спостереженнях. Випадків дисфагії не відмічено. Автори зробили припущення, що ці відносно низькі показники ускладнень можуть бути пов'язані із наявністю меншого об'єму деструкції (100 мм<sup>3</sup>) у медіальній частині блідої кулі, у порівнянні із більшим об'ємом деструкції медіальної частини блідої кулі (до 150 мм<sup>3</sup>), що викликає більш тяжкі рухові порушення у одній половині тіла. Ускладнення визначалися лише відповідно до їх виникнення згідно зі шкалою UPDRS, а не за результатами опитування. Окрім того не враховувалися точна зона деструкції та когнітивні порушення. За даними літератури, питання безпечності та терміни проведення двобічної паллідотомії наразі залишаються спірними, тому таке втручання багатьма фахівцями не проводилася. Цілком ймовірно, що в подальшому перспективи проведення двобічних паллідотомій вкрай низькі, враховуючи сучасні можливості двобічної мозкової стимуляції.

Розвиток когнітивного дефіциту, який відмічається після таламотомії та паллідотомії і низька ефективність таламотомії щодо впливу інші окрім тремору симптоми зумовили інтерес до пошуку інших мішеней для двосторонніх деструкцій у хворих, яким не підходить глибинна стимуляція мозку [104, 145].

На початку 90-х років минулого століття вивчення експериментальної МРTP (1-methyl, 4-phenyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridine) моделі паркінсонізму на

мавпах дозволило встановити провідне значення гіперактивності субталамічного ядра у патогенезі паркінсонізму і запропонувати деструкцію субталамічного ядра з метою усунення рухових розладів, викликаних захворюванням. Перші операції були проведені на тваринах з МРТР моделлю паркінсонізму. Позитивний клінічний ефект був доповнений електрофізіологічними дослідженнями, які демонстрували зниження нейрональної активності нейронів чорної субстанції і внутрішнього сегмента блідої кулі [146, 147].

Впродовж останніх десятиліть було проведено багато досліджень, у яких вивчалися моторні та когнітивні ефекти субталамотомії у хворих на ХП [148]. Дослідження виявили, що субталамотомія ефективно знижує моторні симптоми захворювання, при цьому визначено ефективність і безпечність двобічної деструкції STN [149, 150, 151].

Опубліковані результати стереотаксичної деструкції субталамічного ядра двох незалежних груп нейрохірургів, які використовували сучасний підхід до визначення координат мішені ядра і методу деструкції [152]. Незважаючи на незначну кількість оперованих хворих, автори продемонстрували ефективність і безпеку радіочастотної субталамотомії, що дозволило більш широко використовувати даний вид операції в практиці. Подальші дослідження показали, що одностороння субталамотомія призводить до поліпшення показників якості життя хворих у періоді «включення» у середньому на 50 %. У більшості випадків поліпшення стану проявлялося припиненням тремору у протилежних кінцівках, а також зниженням дози добового прийому леводопи більш ніж на 50 % [153, 154]. Двостороння субталамотомія також застосовувалася, проте кількість таких спостережень невелика. L. Alvarez з співавторами (2005) показали, що двобічна субталамотомія поліпшила показники рухової функції, згідно з Єдиною шкалою рейтингу ХП (UPDRS) частиною III на 47,5 % і 32 % відповідно в період «виключення» і «включення» через 2 роки після операції і дозволила зменшити добову дозу леводопи на 72 % [155].

Вивчення того, що нейрони субталамічного ядра (STN) мавп із паркінсонізмом є надмірно активними, зумовило інтерес до данного ядра як можливої мішені у лікуванні ХП [156]. Раніше хірурги уникали впливу на STN, враховуючи дані про те, що вплив в експерименті на незмінене STN у приматів без паркінсонізму, а у людей на фоні інфарктів та крововиливів у цьому регіоні призводить до формування гемібалізму [156, 157]. І навпаки, було показано, хімічна деструкція та термокоагуляція STN, а також прилеглих внутрішньої капсули, *ansa lenticularis* та блідої кулі у приматів може полегшити симптоми паркінсонізму. Тому клінічна ефективність у цих випадках не могла бути зумовлена виключно дезактивацією STN, а її вивчення було утруднене анатомічною складністю цієї ділянки. Після того, як STN стало достатньо поширеною мішенню при хірургічному лікуванні ХП, ризик розвитку хореї або гемібалізму зумовив необхідність надавати перевагу у застосуванні глибинної стимуляції мозку, а не електрокоагуляції цієї ділянки, враховуючи не лише ефективність першої, а й її зворотність. Однак відносно високі технологічні вимоги та значні витрати на проведення глибинної стимуляції мозку зумовлюють достатньо активне вивчення і деструкції STN [158].

У літературі описано кілька відкритих повідомлень щодо використання однобічної субталамотомії в лікуванні ХП. Мішенню в одному із досліджень була сенсомоторна ділянка STN, визначена електрофізіологічним методом, а також за допомогою тестової стимуляції [150]. Автори показали стійке зниження моторних показників UPDRS на 50% у 10 із 11 хворих, і цей ефект зберігався у 4 із 11 спостереженнях протягом двох років. Іпсілатерально брадикінезія покращилася на 20%, але цей ефект не утримувався впродовж 12 місяців. Показники ходи та постуральної нестабільності також покращилися. Дискінезія спостерігалася у контралатеральних кінцівках у п'яти хворих під час операції та до 12 годин у післяопераційному періоді, а потім повністю регресувала. У одного хворого розвилася транзиторна хорея, ще у одному випадку - ішемічні порушення у зоні STN та вентральному таламусі. Це призвело до тяжкої контралатеральної дискінезії, яка зберігалася, незважаючи

на припинення прийому леводопи, і врешті-решт потребувала проведення паллідотомії на тій же гемісфері, де була проведена субталамотомія. Окрім цього хворого, базову дозу медикаментозного лікування підтримували протягом 12 місяців, на відміну від випадків двобічної стимуляції STN, при яких дозу ліків можна значно зменшити.

У другій серії досліджень, із 9 хворих мішенню деструкції була центральна зона STN, деструкція якої здійснювалася під контролем макростимуляції. Позитивного ефекту після такого втручання не було відмічено. Лише у одного хворого після операції розвилась хорея, яка з часом частково регресувала. Четверо хворих даної групи змогли значно зменшити дозу леводопа-терапії. У серії Gill S. та Heywood P. (1998) у 5 хворим була проведена однобічна субталамотомія, ще п'яти - двосторонні невеликі субталамотомії, результатом яких було зменшення симптомів паркінсонізму і лише в одному випадку спостерігалася легка дискінезія. Результати дослідження ефективності однобічної субталамотомії на фоні вираженого тремору, показали її непогану ефективність у лікуванні ХП і дозволити зменшити дозу допамінергічних препаратів на 50% [154]. Подібні результати отримав також Su P.C. із співавторами (2003).

За даними літератури також відомо, що деструкція субталамічного ядра може викликати гемібалізм, який проявляється насильницьким, нерегулярним, і мимовільними рухами в протилежних кінцівках. Визначають декілька причин розвитку вторинного гемібалізму, а саме велике вогнище деструкції, інфаркт або геморагію в субталамічній ділянці [161]. У випадку розвитку стійкого гемібалізму може бути рекомендована стереотаксична паллідотомія.

У одному із досліджень було також проаналізовано результати деструкції дорсолатерального STN та палідофугального волокна (поле H2 Forel). Післяопераційна хорея була транзиторною, за винятком одного хворого, у якого мішенню було лише STN і регресу хореї вдалося досягти шляхом подальшої глибинної стимуляції мозку волокон поля H2 та зони incerta.

Подібний ефект був також описаний Chen C.C. із співавторами (2002) при порівнянні двох спостережень. В одному з них субталамотомія також включала деструкцію дорсальних поза ядерних волокон *zona incerta*, в другому випадку була проведена ізольована субталамотомія. Було встановлено, що ізольована субталамотомія має більший ризик появи дискінезії, ніж деструкція STN та дорсальних позаядерних волокон *zona incerta*. Tseng H.M. із співавторами (2003) описав хворого, якому була виконана велика деструкція, в зону якої входили STN, зону *incerta* та *lenticular fasciculus*. Після операції у хворого виник відтермінований але стійкий гемібалізм, який врешті став причиною смерті. Оптимальна мішень для деструкцій у субталамічній ділянці потребує уточнення, так як було виявлено, маленькі пошкодження, обмежені STN можуть швидше призвести до формування хореї, тоді як невеликі пошкодження дорсолатерального STN і паралельне поширення зони деструкції дорсально (тобто, субталамотомія з додатковим блокуванням нейроціркуляції між *ansa lenticularis*, *zocer incerta* та *lenticular fasciculus*) може зумовити меншу ймовірність розвитку хореї, оскільки будь-який потенціал індукування хореї може протидіяти одночасному перериванню цих еферентних волокон із внутрішньої частини блідої кулі.

До рідкого побічного ефекту односторонньої субталамотомії є нахил тіла у протилежну сторону від зони ураження, це може бути відповіддю на дофамінергічні препарати, але в одному із досліджень був показаний регрес постуральної асиметрії після додаткової контрлатеральної субталамотомії [163]. Це спостереження підтверджує переваги двобічних операцій, передовсім двобічної глибинної стимуляції STN, враховуючи високий ризик розвитку акінетично-ригідних симптомів. Нині визначення оптимальної мішені для одnobічного впливу на субталамічні структури залишається актуальною проблемою.

Дані літератури щодо віддалених результатів двобічної субталамотомії з'явилися раніше, ніж результати одnobічної субталамотомії. У одному із повідомлень було зазначено, що невеликі двобічні ураження дорсолатеральної

частини STN можуть знизити немоторні показники UPDRS більше ніж на 68 %, не викликаючи розвиток дискінезії [164]. Було відмічено, що в обох хворих вдалося досягти позитивного ефекту, відмінити медикаментозну терапію, при цьому операційних ускладнень не було. У подальших дослідженнях також повідомлялось про успішну двобічну субталамотомію у 5 хворих [164]. Більше за кількістю спостережень дослідження включало 7 хворих, яким була виконана поетапна двобічна деструкція STN та 11 хворих, яким проведена одночасна субталамотомія. Післяопераційний трирічний катамнез дозволив встановити зниження симптомів захворювання на 50 %, зокрема на 50 % зниження вираженості дискінезії та на 47 % зниження рівня дози леводопи. У трьох хворих даної групи була виражена довготривала дизартрія, а в 11 із 18 хворих спостерігалася інтраопераційна або транзиторна післяопераційна хорея. У трьох випадках хорея тривала 3-6 місяців, перш ніж повністю регресувати [155]. Merello із співавторами [165] описали двох хворих, які до операції мали ЛД. Дискінезії ефективно контролювалися додаванням до терапії амантадину. У ранньому періоді після двобічної субталамотомії розвилася одnobічна хорея, яка не регресувала, незважаючи на припинення вживання леводопи. Додавання амантадину до терапії не впливало на вираженість дискінезії в перший місяць після операції. Дискінезія регресувала спонтанно впродовж шести місяців. Це спостереження свідчить про те, що патофізіологія леводопа індукованої дискінезії та дискінезії, спричиненої проведенням субталамотомії, відрізняються.

Складність в оцінці даних літератури щодо ефективності аблятивних методів також полягає у тому, що для узагальнення результатів хірургічних втручань різні центри використовують різні методики клінічної оцінки стану хворих, застосовують для деструкції різні ділянки ядер та підкіркових зон, формуючи при цьому різний об'єм деструкції [166].

Важливим є також коректне визначення фізіологічних параметрів, так як деякі центри використовують мікроелектродні записи, в той час як інші покладаються на макростимуляцію для перевірки на несприятливі ефекти, які



найчастіше проявляються як скорочення обличчя, руки або стопи, сенсорні зміни, відхилення очей, порушення мови, тощо. Обов'язково уточнювати післяопераційний об'єм та локалізацію зони деструкції із використанням сучасних комп'ютерних програм на основі зображень МРТ.

Аналіз даних літератури, щодо використання стереотаксичних аблятивних втручань надає можливість стверджувати, що основною перевагою однобічної паллідотомії є зменшення контралатеральної дискінезії, тому даний метод лікування може бути операцією вибору для невеликої кількості пацієнтів із асиметричною інвалідизуючою дискінезією, у яких зменшення дози препаратів зумовлює посилення симптомів паркінсонізму [167б 168]. У цілому таламус як основна мішень при хірургічному лікуванні паркінсонізму втратила своє домінуюче значення.

Одностороння таламотомія може бути операцією вибору у невеликої кількості пацієнтів із асиметричним тремором, що зберігається впродовж тривалого періоду і який не регресує у відповідь на максимально переносимі дози препаратів; у хворих, які мають незначні або непрогресуючі ознаки паркінсонізму, а також у пацієнтів, які потребують повторної заміни батареї після однобічної стимуляції ядра Vim. Слід зазначити, що ці групи хворих складають невеликий відсоток від загальної кількості хворих із прогресуючою ХП, у яких симптоми захворювання зазвичай двобічні та прогресуючі. За результатами сучасних досліджень, при такому, найбільш типовому перебігу ХП, оптимальною є двобічна глибинна стимуляція мозку субталамічного ядра чи внутрішньої частини блідої кулі, хоча зазвичай стимуляції субталамічного ядра є достатньо для досягнення позитивного ефекту. Білатеральна паллідотомія та таламотомія проводяться в рідких випадках із-за частих ускладнень мовлення та зниження когнітивної функції. Переваги та недоліки одно- та двобічних деструкцій субталамічної ділянки потребують подальшого дослідження.

Донині існує мало досліджень щодо тривалого післяопераційного катамнезу, вибору розміру, місця мішені, включення до зони впливу

зовнішньої частини блідої кулі, ansa lenticularis, Voa/Vop, STN, пери-STN структур, а також необхідності записів мікроелектродів. Безпека та ефективність двобічних уражень залишаються важливими і суперечливими питаннями в галузі хірургії ХП. Впродовж останніх років відновлюється зацікавленість нейрохірургів до використання аблятивних нейрохірургічних втручань з метою лікування ХП, есенційного тремору, торсійної дистонії та деяких інших екстрапірамідних розладів. На сучасному етапі розвитку технологій фахівці акцентують увагу на впровадженні неінвазивних нейрохірургічних методів, зокрема стереотаксичної радіохірургії, фокусованої ультразвукової (УЗ) абляції [169, 170, 171, 172]. Проведена перше рандомізоване мультицентральне дослідження, під час якого доведено ефективність і безпечність фокусованої УЗ абляції у лікуванні есенційного тремору та ХП, позитивний ефект якої підтверджений іншими дослідженнями [173, 174, 175]. На великій кількості хворих показана висока ефективність Гамма-ніж таламотомії та паллідотомії у лікуванні ХП [176, 177, 178, 179].

#### **1.4.3 Нейростимулюючі методи хірургічного лікування хвороби Паркінсона**

Незважаючи на поширеність і достатньо високу ефективність аблятивних методів лікування ХП, на сучасному етапі розвитку функціональної нейрохірургії паркінсонізму пріоритетним є хронічна високочастотна електростимуляція глибоких структур головного мозку [180, 181, 182, 183]. Передумовою впровадження цієї методики було отримання при виконанні діагностичної інтраопераційної електростимуляції підкіркових структур клінічного ефекту у вигляді припинення тремору і зниження ригідності в контрлатеральних кінцівках. На думку авторів, метод не тільки успішно конкурує із деструктивними операціями, а й може ефективно поєднуватися з ними, а також застосовуватися з двох сторін при наявності двосторонньої симптоматики [193, 247; 246].

Слід зазначити, що історія методу нейростимуляції головного мозку бере свій початок із середини минулого сторіччя. Спочатку дану методику використовували під час лікування психічних захворювань. Пізніше її почали використовувати при лікуванні епілепсії та екстрапірамідних гіперкінезах. Вперше використання глибинної мозкової стимуляції при лікуванні ХП було проведено академіком Бехтєревою Н.П. у Інституті експериментальної медицини у Ленінграді (СРСР) у 1963 році [184]. Сучасна ера нейростимуляції розпочалася наприкінці минулого сторіччя, коли французький нейрохірург Venabid AL із співавторами (1987) опублікував результати хронічної мозкової стимуляції проміжного ядра таламусу при лікуванні ХП [185, 186].

В Україні метод глибинної мозкової стимуляції (ГМС) був впроваджений у клінічну практику ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у 2012 р. Авторами показана висока ефективність та безпечність нейростимуляції при лікуванні ХП, чітко визначені переваги даної методики в порівнянні з аблятивними втручаннями. На жаль недостатність державного фінансування значно обмежує кількість хірургічних втручань у хворих з ХП [187, 188].

Показання до застосування хронічної електростимуляції глибинних структур головного мозку у хворих на ХП не відрізняються від показань до деструкції цих утворень, а саме прогресуванні ХП, неефективності або тяжких побічних ефектах від ППП, погіршенні якості життя хворих та ін. [189, 190]. Застосування хронічної електростимуляції глибинних структур мозку дозволяє запобігти багатьом перманентним ускладненням, які можуть бути викликані деструкцією. Практично всі автори відзначають значно меншу травматичність і більшу ефективність [191, 192]. Це дозволяє вважати метод хронічної електростимуляції підкіркових структур методом вибору у пацієнтів із ХП, резистентних до медикаментозного лікування; у хворих, яким раніше було проведено стереотаксична деструкція на контрлатеральній півкулі, а також у хворих молодше 80 років [193, 194]. Важливе значення має можливість неінвазійної зміни параметрів і режимів стимуляції, що дозволяє

підібрати індивідуальну оптимально ефективну і комфортну для хворого програму лікування [195, 196].

Недоліками хронічної ГМС вважаються: наявність стороннього тіла в організмі, неможливість перебування в умовах інтенсивного магнітного поля, обмежений термін роботи батареї імпульсного генератора (що передбачає його заміну через 5–7 років роботи), ймовірність інфекційного ураження та механічного пошкодження системи, а також її висока вартість [183, 197]. Сучасні дослідження показали, що тривала нейростимуляція істотно впливає на усунення симптомів захворювання, однак це не завжди покращує якість життя із-за того, що хворі стикаються з певними обмеженнями в соціально-побутовій сфері, у зв'язку з наявністю в їх тілі складної технологічної системи, необхідності періодичної корекції параметрів стимуляції підготовленими фахівцями, а також повторних операцій, пов'язаних із заміною нейрогенератора [198]. Іншим стримуючим фактором широкого використання нейростимуляції є той факт, що сама по собі тривала нейростимуляція змінює характер перебігу захворювання і, в певних випадках, призводить до появи нових неврологічних та психологічних розладів, які, в свою чергу, потребують корекції [199, 200].

Методика стереотаксичної імплантації електродів для хронічної стимуляції мозку відрізняється від деструктивних стереотаксичних операцій тільки останнім етапом: замість деструкції необхідної структури-мішені в неї імплантують електрод для хронічної електростимуляції. Після цього електрод фіксують до кістки черепа, а його позамозкові частини з'єднують із тонким кабелем, який виводять під шкіру голови. Протягом 4 – 7 післяопераційних днів за допомогою зовнішнього імпульсного генератора підбирають оптимальні параметри електростимуляції (полярність контактів і їх комбінацію, частоту, амплітуду, тривалість імпульсів, тривалість одного сеансу електростимуляції, кратність сеансів). Після завершення цього періоду, якщо клінічний ефект електростимуляції є стабільним, проводять імплантацію другої частини системи для хронічної електростимуляції – з'єднують

внутрішньомозковий електрод із підшкірним імпульсним генератором, що програмується за спеціальними параметрами [201]. У випадку впевненості в стабільному ефекті хронічної стимуляції, імплантацію підшкірного генератора і з'єднання його з внутрішньомозковим електродом можна провести в один етап [197, 202].

Механізми дії хронічної електростимуляції у хворих на паркінсонізм до кінця не відомі. Із огляду на високу частоту електростимуляції (130 Hz - 150Hz) і зворотність ефектів, можна припустити, що вона викликає гальмівну дію на таламо-фронтальні нейрональні кола і субкортико-спінальну систему, які відіграють провідну роль в генерації тремору [203, 204, 205, 206].

За даними J. Siegfried (1994) двостороння електростимуляція блідої кулі приводила майже до повного регресу ригідності і медикаментозних дискінезій у пацієнтів із ХП. Вважають, що хронічна електростимуляція паллідума більше впливає на вираженість медикаментозних дискінезій і моторних флуктуацій [208]. Однак, за даними низки авторів, хронічна стимуляція паллідума у хворих із акінетико-ригідною формою ХП, медикаментозними дискінезіями і моторними флуктуаціями призводить до покращення ходьби, зменшення брадикінезії і ригідності, збільшення сумарної тривалості періоду «включення» більш ніж в 3 рази [209].

З 1994 року з'явилися повідомлення щодо використання хронічної електростимуляції субталамічного ядра (STN) хворим з акінетико-ригідною формою ХП [210, 211, 212]. Попередні результати свідчили про виражений позитивний вплив високочастотної електростимуляції цього ядра на симптоми брадикінезії, ригідності і порушення ходи. У наступних дослідженнях було показано позитивний вплив хронічної електростимуляції субталамусу на всю тріаду симптомів ХП: брадикінезію, ригідність і тремор.

Протягом останнього десятиріччя під час імплантації внутрішньомозкових електродів все більш широко використовується метод реєстрації функціональної активності глибоких мозкових структур за допомогою мікроелектродів – мікроелектрореєстринг. Дана методика є

надзвичайно чутливою і надає можливість визначити найбільш оптимальне місце імплантації електродів для ГМС на основі електрофізіологічного картування підкіркових ядер. Інтраопераційне використання мікроелектрореєстрування дозволяє хворому перебувати під загальним наркозом під час операції, що є надзвичайно бажаним при проведенні хірургічного втручання хворим похилого віку або хворим будь-якого віку, які страждають на генералізовану торсійну дистонію [213, 214, 215].

Більшість сучасних досліджень вказують на те, що в близько 20 – 25 % випадках первинно визначені координати імплантації внутрішньомозкових електродів потребували корекції [216, 217, 218].

На теперішній час мікроелектрореєстрування вважається загальноприйнятим стандартом під час імплантації внутрішньомозкових електродів. Оскільки досягнення оптимального лікувального ефекту та мінімальний ризик розвитку побічних ефектів нейростимуляції залежить від коректного розміщення електродів. Зниження ризику розвитку геморагії досягається шляхом удосконаленням сучасних мікроелектродів, формуванням правильної траєкторії їх введення у мозок, яка запобігає проходженню мікроелектродів через шлуночки головного мозку, а також використанням мінімальної кількості електродів. Слід акцентувати увагу на важливу роль мікроелектрореєстрування у проведенні наукових досліджень, оскільки даний метод надає можливість реєструвати електричну активність будь якої глибинної мозкової структури [213, 218]

Щодо питання переваг та недоліків між аблятивними методами та глибинною стимуляцією мозку у лікуванні ХП, то на це існує багато поглядів [219, 220]. Аналіз проведених досліджень показав, що паллідотомія, а також двобічна стимуляція ядер GPi та STN є найбільш ефективними у лікуванні рухових розладів. Зокрема, підтверджено, що паллідотомія у 20-35% випадків забезпечує зменшення вираженості рухових розладів у перші 2 роки після операції [132, 198].

У рандомізованому дослідженні щодо вивчення ефективності паллідотомії було виявлено зниження вираженості контрлатеральних дискінезій на 75% та 78% на 6 та 24 місяцях відповідно [129]. Є дані щодо зменшення проявів дискінезій іпсилатерально щодо проведеної паллідотомії. Однак двосторонні як паллідотомії так і двосторонні субталамотомії корелюють з високим ризиком когнітивних порушень, на чому наголошують автори [221].

На жаль, необхідність у прийомі високих доз леводопи залишається і після проведення паллідотомії. Цікавими є результати дослідження, які виявили, що після односторонньої субталамотомії знижується потреба у леводопі, тоді як після односторонньої паллідотомії доза препарату залишається без змін [129]. Так, автори стверджують, що при проведенні однобічної глибинної стимуляції субталамічного ядра можна досягти не лише зниження проявів моторних дискінезій у 36,9 % хворих, а і суттєвого зниження дози ППП.

Цікавими є дані щодо впливу паллідотомії на функції ходи, передовсім її швидкості у хворих на ХП. Так, комплексний аналіз постурографії показав, що поліпшення ходи і постави може зберігатися до 12 місяців після операції.

У літературі також наголошується на тому, що нерідко на вибір методу хірургічного лікування ХП впливає економічна складова і у країнах з низьким економічним рівнем частіше виконуються аблятивні методи, тоді як у країнах із високим економічним рівнем перевагу надають глибинній електростимуляції мозку. Очевидним є те, що медичні ресурси як фізичної особи, так і постачальника медичних послуг є обмеженими і зазвичай застосовується більш економічний варіант. Хірургічне втручання (таламотомія, субталамотомія, паллідотомія) дозволяє уникнути витрат на обладнання, потенційні витрати на заміну імплантованих генераторів імпульсів внаслідок відмови батареї або витрат, пов'язаних з програмуванням стимуляторів. Тому аблятивні втручання є оптимальними для хворих, які живуть у віддалених до спеціалізованих нейрохірургічних центрів населених

пунктах. Слід зауважити, що з часом можуть виникати ускладнення глибинних стимуляторів, що взаємодіють з іншими електричними системами навколишнього середовища. Слід враховувати також, потенційне механічне пошкодження електроду, інфекційне ураження системи, відносно короткий період функціонування батареї, можливі трофічні зміни шкіри у місці імплантації електроду тощо [222-227].

Таким чином, аналіз сучасних літературних даних щодо проблеми ведення пацієнтів із ХП виявив, що ХП є одним із найбільш поширених нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи. Незважаючи на сучасні досягнення науки і медицини, на теперішній час не існує ефективного лікування, яке дало б можливістьвилікувати дане захворювання. Використання новітніх мініінвазивних хірургічних втручань забезпечує значне покращення якості життя хворих з ХП за рахунок усунення моторних симптомів захворювання, леводопа-викликаних дискінезій та моторних флуктуацій, а впровадження мультидисциплінарного підходу у визначенні показань та виду хірургічного лікування ХП в залежності від особливостей перебігу захворювання може забезпечити ефективне лікування хворих.

Однак, низка положень потребує детального вивчення:

- ✓ залишаються не з'ясованими особливості розвитку леводопа-індукованих рухових розладів залежно від віку дебюту, тривалості та форми захворювання та фактори, які їх сприяють.

- ✓ не обґрунтована доцільність диференційованого хірургічного лікування ХП з урахуванням особливостей перебігу захворювання.

- ✓ потребує детального аналізу ефективність стереотаксичних операцій у хворих із різними формами ХП, що є можливим на основі порівняльного аналізу результатів стереотаксичних операцій, залежно від характеру перебігу ХП та особливостей леводопа-індукованих рухових розладів.



✓ Визначення показань до застосування певного виду хірургічного втручання при різних видах леводопа-індукованих рухових розладів та моторних флуктуацій для досягнення оптимального клінічного результату.

Вирішення даних питань і стало завданнями нашого дисертаційного дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 90 хворий із різними формами ХП, які спостерігалися в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2008 по 2018 роки. Серед прооперованих хворих було 34 (37,8 %) жінок та 56 (62,2 %) чоловіків. Вік хворих коливався від 31 до 77 років (у середньому становив  $58,1 \pm 0,9$  роки).

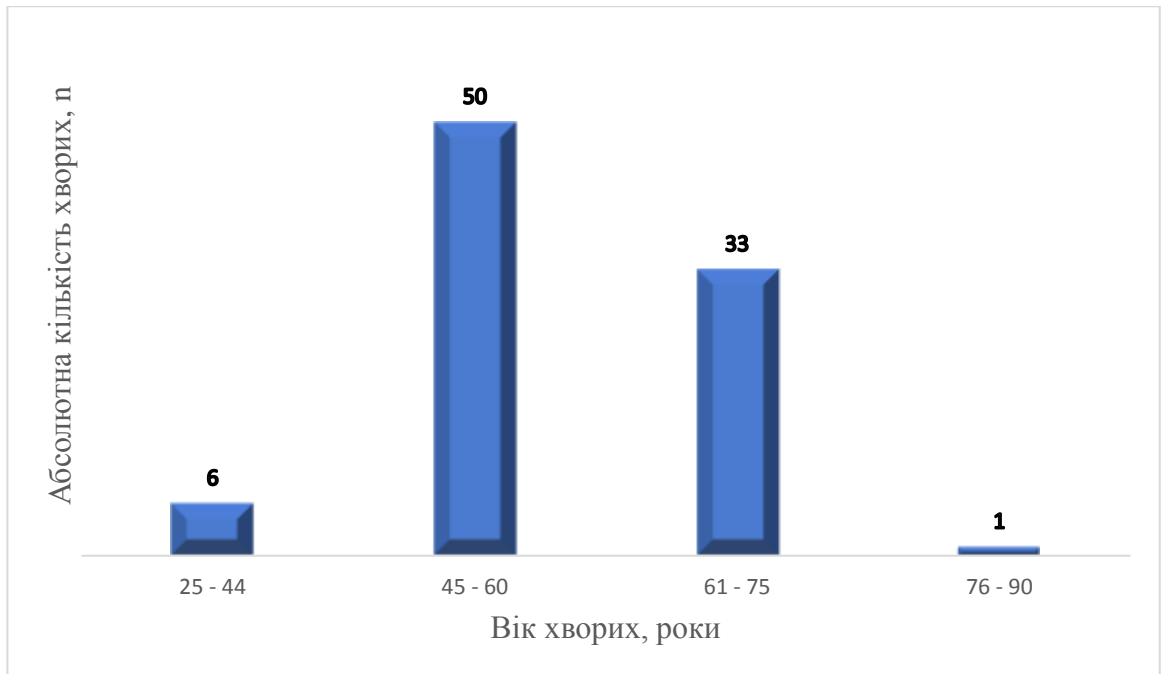
Критерії включення у дослідження були наступні: наявність у хворих ХП, прийом ЛЗТ, наявність побічних ефектів від ЛЗТ, відсутність соматичний протипоказань до проведення хірургічного втручання. Показами до проведення хірургічного втручання були наступними: тяжка форма ХП, низька ефективність специфічної протипаркінсонічної терапії, поява та прогресування побічних ефектів від ЛЗТ, проградієнтний перебіг захворювання, прогресуюча соціально-побутова дезадаптація.

#### **2.1 Загальна характеристика хворих. Клініко-інструментальні методи обстеження**

Всі хворі, які були включені в дослідження страждали на важку форму ХП, яка мала проградієнтний перебіг і призводила до значної соціально-побутової дезадаптації. У більшості хворих специфічна протипаркінсонічна терапія була мало ефективною. Навіть ті хворі, в яких терапія була ефективною були вимушені відмінити або зменшити дозу ППП у зв'язку з розвитком побічних ефектів внаслідок їх тривалого вживання.

Переважну більшість склали хворі віком від 45 до 75 років - 83 спостереження, що становило 92,2 % від загальної кількості хворих (рис. 3.1). Згідно класифікації ВОЗ, хворих молодого віку (від 25 до 44 років) було 6 (6,7 %), хворих середнього віку (від 45 до 60 років) – 50 (55,5 %), хворих похилого

віку (від 61 до 75 років) - 33 (36,7 %), також у дослідження був включений 1 (11,1 %) хворий старечого віку (Рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Графік розподілу хворих за віком на момент хірургічного втручання

Вибір виду хірургічного втручання базувався на даних вітчизняного та закордонного досвіду хірургічного лікування ХП та інших рухових розладів. В кожному випадку вид хірургічного втручання визначався індивідуально. Вибір мішені стереотаксичного втручання залежав від клінічних проявів захворювання з урахуванням тих симптомів, які домінували у хворого.

Залежно від виду хірургічного втручання хворих розподілили на п'ять груп: група Vim – 31 (34,4 %) хворий, яким проведено стереотаксичну радіочастотну однобічну таламотомію – деструкцію вентролатерального інтермедіального ядра таламусу (Vim), група GPi – 18 (20,0 %) хворих, котрим виконано стереотаксичну радіочастотну однобічну паллідотомію – деструкцію медіанного сегмента блідої кулі (GPi), група Vim-GPi – 15 (16,7 %) хворих, яким проведено стереотаксичну радіочастотну таламотомію та контрлатеральну

паллідотомію, група Vim-STN – 12 (13,3 %) хворих, котрим виконано стереотаксичну радіочастотну таламотомію та контрлатеральну субталамотомію – деструкцію STN, група DBS-STN – 14 (15,6 %) хворих, яким проведено імплантацію системи для двобічної нейростимуляції STN (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих залежно від виду нейрохірургічного втручання**

<b>Групи хворих</b>	<b>Абсолютне значення, n</b>	<b>%</b>
<b>Vim</b>	31	34,4
<b>GPI</b>	18	20,0
<b>Vim-GPI</b>	15	16,7
<b>Vim-STN</b>	12	13,3
<b>DBS-STN</b>	14	15,6
<b>Загалом</b>	<b>90</b>	<b>100,0</b>

Слід зазначити, що для хворих, яким проводилися повторні стереотаксичні операції на протилежній півкулі, вік визначався на момент проведення другої операції. Серед цих хворих проміжок часу між двома хірургічними втручаннями коливався від 1 до 10 років (у середньому  $3,5 \pm 1,0$  роки). Проміжок часу між операціями у хворих Vim-GPI (у середньому становив  $3,5 \pm 1,1$  року) та Vim-STN (у середньому –  $4,3 \pm 1,8$  роки) відрізнялися, проте ця відмінність не була достовірною.

Під час виконання роботи хворим було проведено клініко-неврологічне, інструментальне обстеження, а також був оцінений їх психоемоційний статус. Визначався вік хворих на момент проведення хірургічного втручання, вік дебюту ХП, тривалість захворювання та тривалість ЛЗТ, дози препарату леводопи, досліджувався сімейний анамнез на предмет наявності ХП або інших видів рухових розладів у близьких родичів хворого. Визначалося в якому віці хворих виникали ЛІР, деталізувалися їх характер та тривалість.

Стан хворих, особливості неврологічної симптоматики та ступінь вираженості захворювання, а також денна активність хворих оцінювалися за загально визнаними неврологічними шкалами, а саме шкалою Хен-Яра, Уніфікованою рейтинговою шкалою оцінки проявів паркінсонізму (UPDRS), шкалою денної активності Шваб-Інгланда (додаток 1).

Інструментальні методи дослідження включали: комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію головного мозку, однофотонну емісійну комп'ютерну томографію і, в певних випадках, ультразвукове доплерографічне обстеження.

Більшості хворих КТ головного мозку проводили на апаратах: Siemens "Plus 4" (Німеччина, 1998), мультіспіральний (64 спіралі) General Electric "Light Speed TN VCT" (США, 2008) та мультіспіральний (64 спіралі) Phillips "Brilliance CT" (Нідерланди, 2008). Хворому в положенні лежачи виконували томографічне сканування головного мозку; товщина зрізів становила 1,25 – 2,5 мм. У певних випадках для уточнення характеру патологічного процесу зроблено КТ-дослідження із введенням контрастної речовини із розрахунку 0,5 – 1 мл на 1 кг маси.

МРТ-дослідження проводили на високопольних (1,5 Т) МР апаратах Siemens "Magnetom Vision Plus" 1,5 Т (Німеччина, 1998) та Phillips "Intera" 1,5 Т (Нідерланди, 2008). Використовуючи сагітальне оглядове зображення, проводили позиціонування з метою виконання наступного етапу дослідження – отримання зображень, зважених по T2 протонній щільності і T1 зважених зображень із послідовностями TSE «турбо-спін-ехо» зображеннями – в аксіальній проекції. Товщина зрізів становила 2–3 мм.

У разі необхідності уточнення характеру патологічного процесу проводили однофотонну емісійну комп'ютерну томографію на установці Siemens "ЕСАМ" (Німеччина, 1999), ультразвукове доплерографічне обстеження. Перед хірургічним втручанням всіх хворих оглядав нейроофтальмолог, отоневролог, терапевт, анестезіолог. Пацієнтам проводився загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові.

Враховуючи, що всі хворі належали до категорії хворих зрілого та похилого віку, у більшості випадках були виявлені певні загальносоматичні розлади, вираженість яких не слугувала протопоказом для проведення хірургічного втручання. Частіше хворі страждали на ішемічну хворобу серця, дифузний кардіосклероз.

## **2.2 Методика проведення стереотаксичних втручань**

Стереотаксичні втручання проводилися у відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції з рентгеноопераційною та групою лікування хронічного болю Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Етапи доопераційної підготовки, самого хірургічного втручання та післяопераційного ведення хворих, включаючи реабілітаційні заходи (у випадку їх необхідності) повністю відповідали загальноприйнятим протоколам і міжнародним рекомендаціям.

За 12 годин до хірургічного втручання відмінялися всі протипаркінсонічні препарати і за 2 дні до операції проводилася відміна антиагрегантних засобів. Антибіотики вводилася внутрішньовенно під час операції та протягом наступних 2-3 днів після проведення аблятивних втручань і протягом 7 днів після імплантації нейростимулюючої системи. Операція проводилася під місцевим та внутрішньовенним знеболенням. В більшості випадків використовувався пропофол, який надавав можливість контролювати глибину та тривалість наркозу, швидко пробуджувати хворого і можливість перебувати хворому в ясній свідомості на етапах електрофізіологічних інтраопераційних досліджень, етапах тестової макро- та мікростимуляції, тестової деструкції та основної деструкції. Пропофол вводився в дозі 1.5-2.0 мг/кг ваги із швидкістю 20-30 мг/хв.

Проведені стереотаксичні радіочастотні деструкції різних мозкових структур, операції імплантації мозкових електродів для хронічної глибокої

мозкової стимуляції. Стереотаксичні втручання виконувалися на стереотаксичній системі CRW Radionics (США). Розрахунки координат мішені деструкції та мішені введення нейростимулюючого електроду проводились на плануючих станціях CRW Radionics (програми StereoFusion, StereoPlan, Atlas, США), Medtronic (програми StealStation, Framlink, США) та Brainlab (iPlan, ELEMENT, Німеччина).

Координати мішені деструкції або імплантації внутрішньомозкових електродів визначали по відношенню до центральної точки міжкомісуральної лінії (mid-commissural point - MCP) – відрізка, що з'єднує передню та задню мозкові комісури. Нижче наведені середні координати вентролатерального інтермедіального ядра таламусу (VIM), медіанного сегменту блідої кулі (GPi) та субталамічного ядра (STN) (табл. 2.2). Слід відмітити, що мішень SNT для абляції була дещо вище у порівнянні з мішенню SNT для електродів, призначених для нейростимуляції.

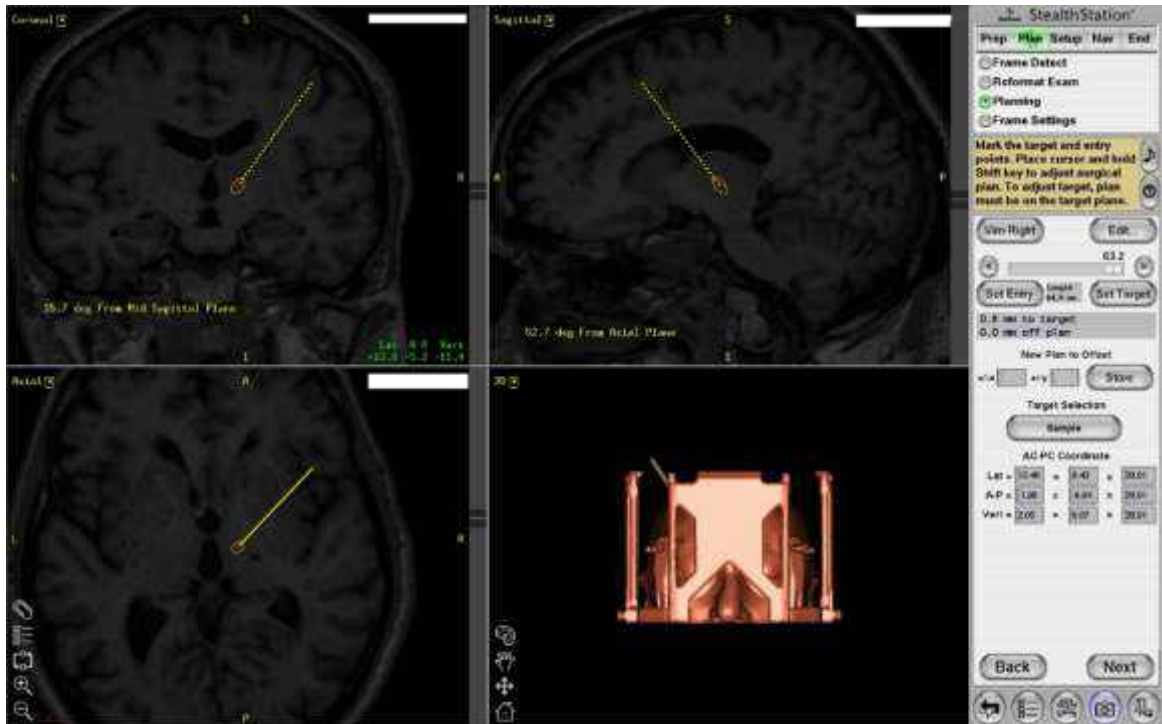
Таблиця 2.2

### Координати мішеней стереотаксичного хірургічного втручання

Мішень стереотаксичного втручання	Координати відносно центральної точки міжкомісуральної лінії		
	Латеральність - (x)	Передне-задній напрямок (y)	Вертикальність (z)
<b>Vim</b>	13,5 ± 0,2	- 5,9 ± 0,2	+ 0,1 ± 0,1
<b>GPi</b>	21,6 ± 0,4	+ 2,1 ± 0,1	- 3,8 ± 0,2
<b>STN для абляції</b>	11,7 ± 0,2	- 2,5 ± 0,1	- 4,7 ± 0,2
<b>STN для нейростимуляції</b>	11,9 ± 0,2	- 2,3 ± 0,1	- 5,4 ± 0,2

Операцію виконували таким чином: на голові хворого, під місцевою анестезією фіксувалась стереотаксична рамка, до якої закріплювався локалайзер, і проводилось КТ головного мозку на спіральному томографі із товщиною зрізів 1,25 мм. На плануючій станції проводилось зіставлення (“fusion”) МРТ зображень головного мозку, яке виконувалось за декілька днів

до операції з КТ зображеннями. Наступним етапом здійснювався розрахунок координат мішені хірургічного втручання (рис. 2.2 - 2.4).



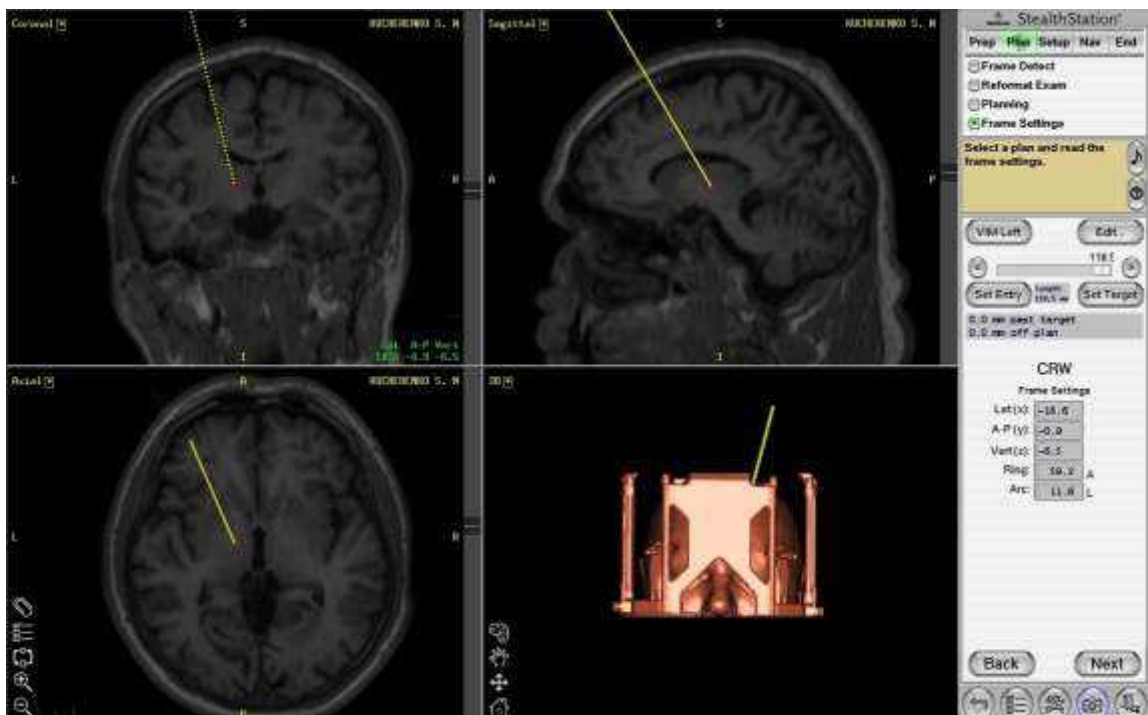
**Рис. 2.2.** Розрахунок координат вентролатерального інтермедіального ядра таламусу хворого Д.

Під час розрахунку координат проміжного вентролатерального ядра таламусу Vim використовувався непрямий метод, оскільки дане ядро не може бути видимим на сучасних МРТ зображеннях. Основою непрямого методу є лінія, яка сполучає передню та задню комісури мозку: лінія АС – РС (anterior commissure – posterior commissure). Протягом останніх 60-ти років лінія АС – РС вважається вирішальним анатомічним утворенням, відносно якого здійснюється розрахунок анатомічних, особливо підкіркових структур у функціональній нейрохірургії. Такий принцип розрахунку підкіркових мішеней був закладений у 50-тих роках минулого сторіччя і успішно використовується до сьогоднішнього часу. Використання лінії АС – РС базується на тому, що всі підкіркові структури мають практично однакове проєкційне розміщення відносно даної лінії, а координати мішеней хірургічного втручання залежать від довжини даної лінії та ширини III



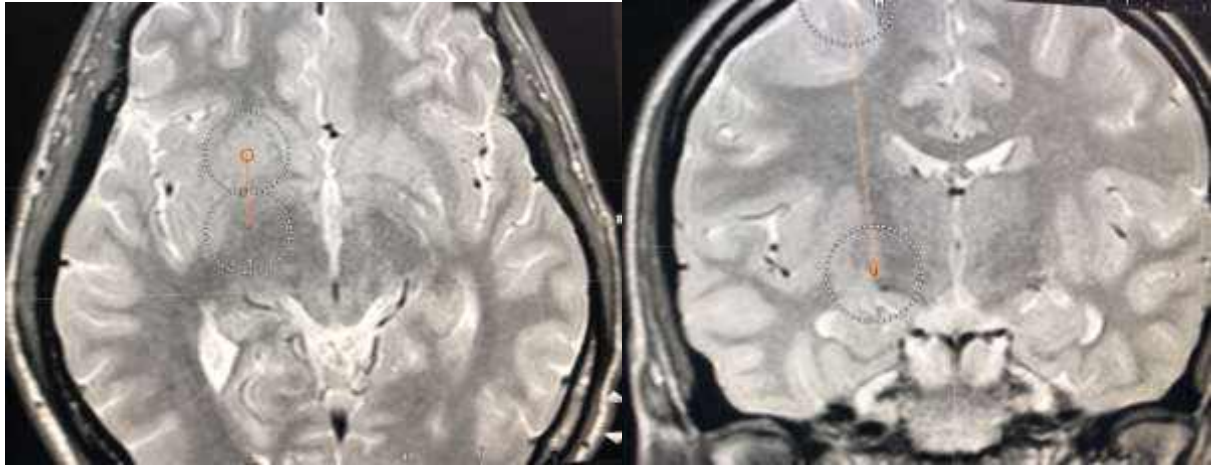
шлуночку. Для розрахунку координат використовувалася наступна методика. Глибина розміщення ядра таламусу Vim була на рівні лінії AC – PC. По латеральності ядро Vim розміщувалось на 12 – 14 міліметрів латеральніше від середньої лінії. Рівень ядра в передне-задній проекції розраховувався наступним чином: довжина лінії AC – PC ділилась на три, від отриманого числа віднімалось два і отримане число становило відстань в міліметрах від задньої комісури (PC) до переду.

Розрахунок координат медіанного сегменту блідої кулі проводився «прямим» методом, оскільки технічні можливості сучасних МРТ апаратів надають можливість достатньо точно визначати медіанний сегмент блідої кулі на МРТ зображеннях. Важливе значення при цьому надається отриманню якісних зображень МРТ сигналу під час проведення обстеження у спеціальних режимах, які дозволяють чітко візуалізувати мішень хірургічного втручання (рис. 2.2, 2.3).



**Рис. 2.3.** Розрахунок координат медіанного сегменту блідої кулі хворої Є.

Під час розрахунку мішень деструкції медіанного сегменту блідою кулі – GPi визначалась на 2 міліметри вище і 2 міліметри латеральніше від зорового тракту (tractus opticus), який був добре візуалізований на коронарних зрізах.

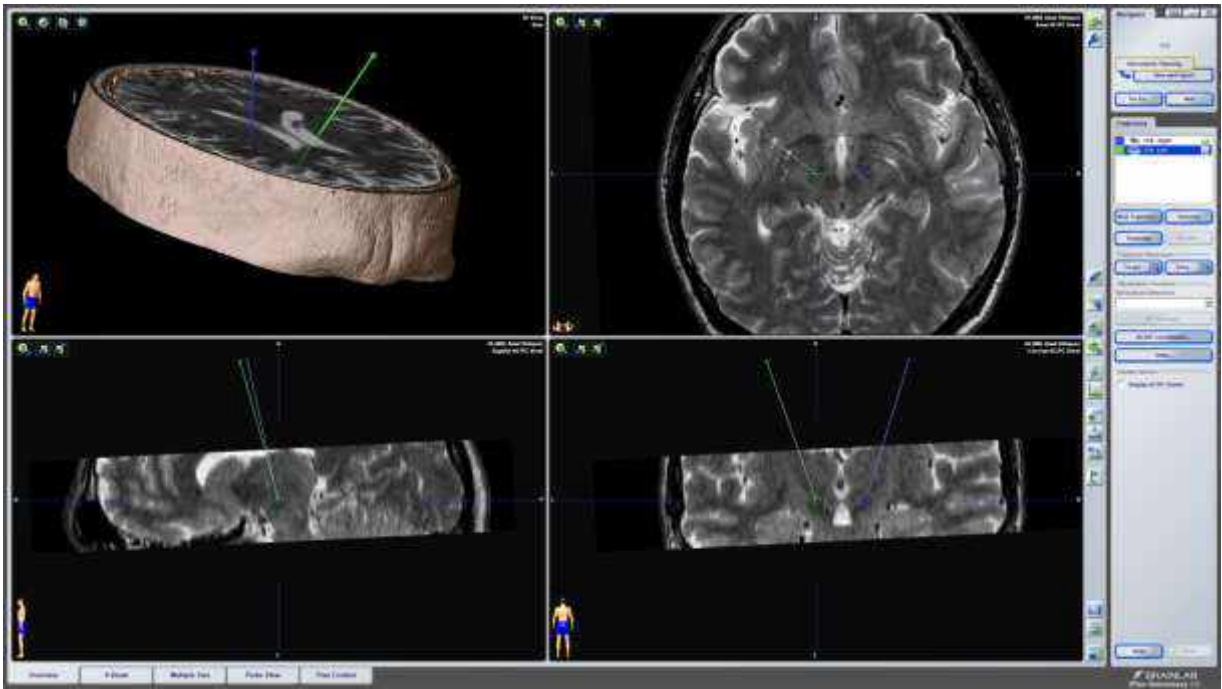


А

Б

**Рис. 2.4.** Розрахунок координат медіанного сегменту блідої кулі хворого Г.  
А – аксіальна проекція; Б – коронарна проекція

Розрахунок координат субталамічного ядра (STN) проводився так само «прямим» методом, на основі зображень МРТ, виконаних в режимі T1W2. Отримані зображення надають можливість чітко визначити червоне ядро (nucleus ruber) та розміщене латеральніше від нього ядро STN. Визначення мішені стереотаксичного втручання ядра STN проводилось наступним чином. На коронарних зрізах визначався зріз, де розміри червоного ядра були найбільшими. Такий рівень відповідав глибині введення електроду. Передне-задні координати визначалися на рівні переднього контуру червоного ядра, а латеральність визначалась на рівні медіанної частини 1/3 ядра STN, яке умовно було розділено на 3 частини по широті. Слід зазначити, що під час проведення деструкції ядра STN (субталамотомії) електрод розміщувався на 1-1.5 мм вище у порівнянні з розміщенням електродів для глибинної мозкової стимуляції (рис. 2.5).



**Рис. 2.5.** Розрахунок координат субталамічних ядер та траєкторії введення електродів хворого С.

Безпосередньо перед операцією на фантомі перевіряли точність встановлення координат. Із лінійного розтину шкіри у задньолобовій ділянці формувався фрезьовий отвір діаметром 8 мм, виконувався розтин твердої мозкової оболонки, проводилась коагуляція підлеглої кори головного мозку.

З метою клінічної оцінки правильного розміщення електроду та запобігання розвитку неврологічних ускладнень, пов'язаних із некоректним його розташуванням, виконувалась інтраопераційна тестова макростимуляція, яка проводилась в два етапи. Під час першого етапу макростимуляція проводилась частотою 75-100Гц, під час якою амплітуда поступово збільшувалась від 0 до 2,0 Вольт. Мета першого етапу тестової стимуляції полягала у визначенні регресу моторних розладів, а саме тремору та ригідності. Під час другого етапу проводилась низькочастотна макростимуляція частотою в 2Гц, під час якою амплітуда поступово збільшувалась від 0 до 3,5 Вольт, при цьому визначалися моторні порогові відповіді на стимуляцію. У випадку появи спастичного скорочення кінцівок

електрод видалявся і проводилась корекція місця його повторного введення, залежно від отриманої відповіді на тестову стимуляцію.

Можливість мовного контакту з хворим та оцінка регресу тремору і ригідності досягалась використанням «wake-up» анестезії. Деструкція методом радіочастотної термодеструкції проводилась спеціальними електродами Radionics та Cosman. Робоча поверхня електродів для деструкції вентролатерального інтермедіального ядра таламусу та медіанного сегменту блідої кулі була довжиною 2,0 – 4,0мм і діаметром 1,8 – 2,1мм. Під час виконання деструкції субталамічного ядра в 5 (41,7 %) випадках використовувався електрод з робочою поверхнею довжиною 2,0мм, діаметром 2,1мм, а в 7 (58,3 %) випадках електрод з робочою поверхнею довжиною 3,0мм, діаметром 1,4мм. Перед кожною основною деструкцією проводились від однієї до трьох тестових деструкцій при температурах від 45 до 60С<sup>0</sup> з тривалістю 30сек кожна, під час яких оцінювалися ризики появи побічних ефектів. Під час абляції субталамічного ядра тривалість тестової деструкції становила 10сек. Підйом температури електроду до таких цифр запобігав розвитку незворотних змін мозкової речовини і запобігав розвитку ускладнень, оскільки у випадку появи загрозової неврологічної симптоматики завжди була можливість переставити електрод з метою досягнення найбільш позитивного лікувального ефекту та запобігання розвитку ускладнень.

Таламотомія виконувалась в одну сесію при температурі 75С<sup>0</sup> з тривалістю експозиції 60-65сек. Під час паллідотомії здійснювалась послідовна деструкція на відстані 2,0 мм одна від одної по ходу електроду трьох ділянок (у випадку, коли довжина робочої поверхні електроду складала 2,0мм) та двох ділянок (коли довжина робочої поверхні електроду складала 4,0мм). Під час абляції субталамічного ядра основна деструкція проводилась при температурі 75С<sup>0</sup> тривалістю експозиції 55сек.

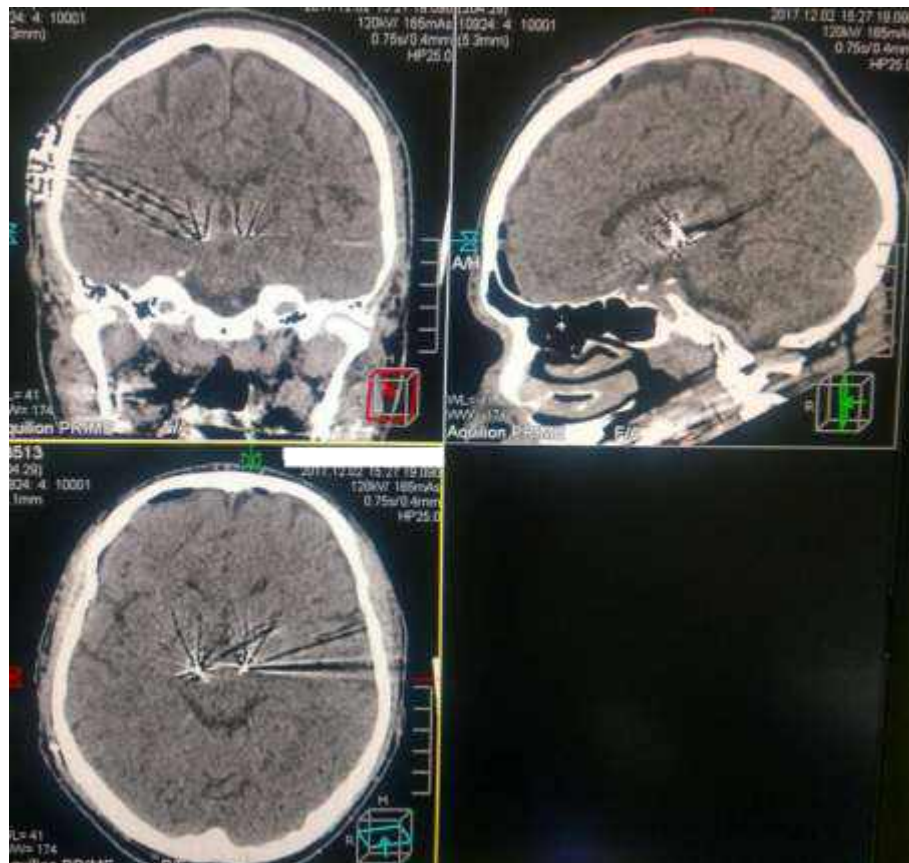
Імплантація системи для стимуляції субталамічних ядер проводилась наступним чином. Після накладання двох фрезьових отворів у лобовій кістці

спочатку у задану мішень вводилися від 3 до 5 мікроелектродів діаметром 1,2мм (FHC, Inc., США та Alpha Omega, Ізраїль) робочої частини 50 нм і проводився інтраопераційний мікроелектродний запис активності субталамічного ядра за допомогою станції LeadPoint (LeadPoint, Inc., США та NeuroNav, Ізраїль). Після отримання сигналу, характерного для субталамічного ядра, проводилась тестова макростимуляція з метою клінічної оцінки правильного розміщення електроду та запобігання розвитку неврологічних ускладнень, пов'язаних із неправильним його розташуванням. Можливість мовного контакту з хворим та оцінка регресу тремору і ригідності досягалась використанням «wake-up» анестезії. Потім мікроелектроди видалялись і у мозок імплантувались внутрішньомозкові електроди для постійної стимуляції. Діаметр електроду становив 1,1 мм, робоча частина кожного електроду складалась із 4 контактів (Medtronic, США) та 8 контактів (Boston Scientific, США), довжиною 1,5 мм кожний. Відстань між контактами становила 1,5 мм. Електроди фіксувались до кістки. Другий етап операції полягав в імплантації нейрогенератора Aactiva PC (Medtronic) – 11 (78,6 %) хворим та Vercise (Boston Scientific, США) – 3 (21,4 %) хворим у підшкірний простір грудей із лінійного розтину шкіри, який проводився вздовж лівої ключиці, на 2,0 см нижче її нижнього краю. Спеціальними подовжувачами, які були проведені під шкірою з'єднувались внутрішньомозкові електроди з нейрогенератором.

Для контролю правильного розташування електродів проводилась КТ на наступний день після операції (рис. 2.6). У випадку необхідності проводилось рентгенологічне дослідження. Первинне налаштування параметрів нейростимуляції виконувалось протягом перших двох днів після операції. У всіх хворих встановлювався монополярний режим стимуляції, ширина імпульсу та частота були однаковими, відповідно 60 мсек та 130 Гц. Амплітуда імпульсу коливалась від 1,7 до 2,5 Вольт, залежно від досягнення позитивного ефекту та відсутності побічної дії від нейростимуляції. Індивідуально

визначався оптимальний контакт кожного електроду, стимуляція якого призводила до найбільш бажаного лікувального ефекту.

Контрольне обстеження хворих проводили через 6 і 12 міс після операції. Воно передбачало повторну оцінку психоневрологічного статусу хворих за зазначеними шкалами, проведення МРТ головного мозку (рис. 2.6). Подальше спостереження за хворими проводили під час повторних амбулаторних консультацій, а також методом опитування по телефону та за допомогою відео-зв'язку. Післяопераційний катамнез простежено у терміни від 6 міс до 10,5 року (у середньому – впродовж  $(5,8 \pm 1,1)$  роки).



**Рис. 2.6.** КТ хворого А. на наступний день після операції. Внутрішньомозкові електроди розміщені у субталамічних ядрах з двох сторін

Одержані дані підлягали статистичній обробці. Розраховані вибіркові параметри, що наводяться у таблицях дисертаційної роботи, мають такі позначення: М – середнє значення; m – похибка середнього значення; Р –

досягнутий рівень статичної значимості;  $n$  – обсяг аналізованої групи. Характеристики якісних величин визначали у відсотках і наводили у таблицях дисертаційної роботи з такими позначеннями: % – відсоток,  $\Delta\%$  – похибка відсотка. Відмінності між показниками вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Аналіз і обробку статистичних даних після клінічних досліджень проведено на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм STATISTICA 6.0 та MS Excel [234].

## РОЗДІЛ 3

## Клініко-неврологічна характеристика хворих

Хірургічне лікування проводилося всім хворим, вік яких коливався від 31 до 77 років (у середньому становив  $58,1 \pm 0,9$  роки). Нами не було встановлено суттєвої різниці серед різних груп у віці хворих на момент проведення хірургічного втручання. У 85 (94,4 %) хворих діагностовано ідіопатичну форму хвороби Паркінсона. У 5 хворих (5,6 %) діагностовано вторинний паркінсонізм. Серед цих хворих у 4 (4,4 %) випадках мав місце судинний паркінсонізм, в 1 (1,2 %) випадку діагностований постінфекційний паркінсонізм, спричинений нейровірусною інфекцією. Середня тривалість захворювання на момент хірургічного втручання становила  $9,8 \pm 0,5$  роки. Вона була найвищою у хворих, яким проведена однобічна паллідотомія (група GPi) –  $11,6 \pm 1,4$  роки та хворим, яким була виконана таламотомія і контрлатеральна паллідотомія (група Vim – GPi) –  $10,7 \pm 2,7$  роки і найменшою у хворих, яким була проведена таламотомія і контрлатеральна субталамотомія (група Vim – STN) –  $8,8 \pm 1,0$  роки. Відмінність між найбільшою і найменшою тривалістю захворювання була статично достовірною –  $P = 0,03$  (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

## Загальна клінічна характеристика спостережень

Групи хворих	Вік хворих, роки ( $M \pm m$ )	Тривалість захворювання, роки ( $M \pm m$ )
Vim (n=31)	$60,7 \pm 1,6$	$9,1 \pm 1,2$
GPi (n=18)	$55,3 \pm 1,9$	$11,6 \pm 0,6^*$
Vim-GPi (n=15)	$56,5 \pm 2,1$	$10,7 \pm 1,3$
Vim-STN (n=12)	$59,1 \pm 2,1$	$8,8 \pm 1,0^*$
DBS-STN (n=14)	$56,6 \pm 3,1$	$9,1 \pm 1,0^*$
<b>Загалом (n=90)</b>	<b><math>58,0 \pm 0,9</math></b>	<b><math>9,8 \pm 0,5</math></b>

Примітки: \* - статистична достовірність ( $P < 0,05$ ) при порівнянні показників GPi з Vim-STN та GPi з DBS-STN



У більшості хворих до моменту появи класичних моторних симптомів ХП мали місце немоторні порушення. Це пов'язано з тим, що на момент проведення операцій хворі мали тривалий перебіг захворювання. Часто немоторні розлади не були виявлені лікарями до моменту обстеження в ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» і лише під час детального збору анамнезу такі розлади вдалося ідентифікувати і включити в структуру клінічної симптоматики захворювання. Серед немоторних порушень в дослідженій групі хворих найбільш часто зустрічалися порушення нюху та смаку, стійкі закрепи, часті та імперативні сечовипускання, вегето-вісцеральні порушення, порушення терморегуляції, порушення сну та сексуальної функції. Також часто зустрічалися гастроінтестинальні розлади, а саме дисфагія, порушення перистальтики. У третини хворих відмічена дисфункція сфінктеру сечового міхура, яка призводила до ніктурії та частих позивів. До іншого виду немоторних порушень відносили порушення сну та бадьорості (фрагментацію сну, надмірну денну сонливість), загальну слабкість і стомлюваність, які мали тенденцію до посилення із прогресуванням захворювання (табл. 3.2). Ортостатична гіпотензія спостерігалася рідше – лише в 8 (8,9 %) спостереженнях.

Таблиця 3.2

### Розподіл немоторних порушень ХП

Групи хворих	Абсолютне значення, n	%
Гіпоосмія	48	53.3
Порушення сну	42	46.7
Загальна слабкість і стомлюваність	40	44,4
Порушення терморегуляції	32	35.6
Дисфункція сфінктеру сечового міхура	31	34.4
Сексуальна дисфункція	15	16.7
Ортостатична гіпотензія	8	8,9

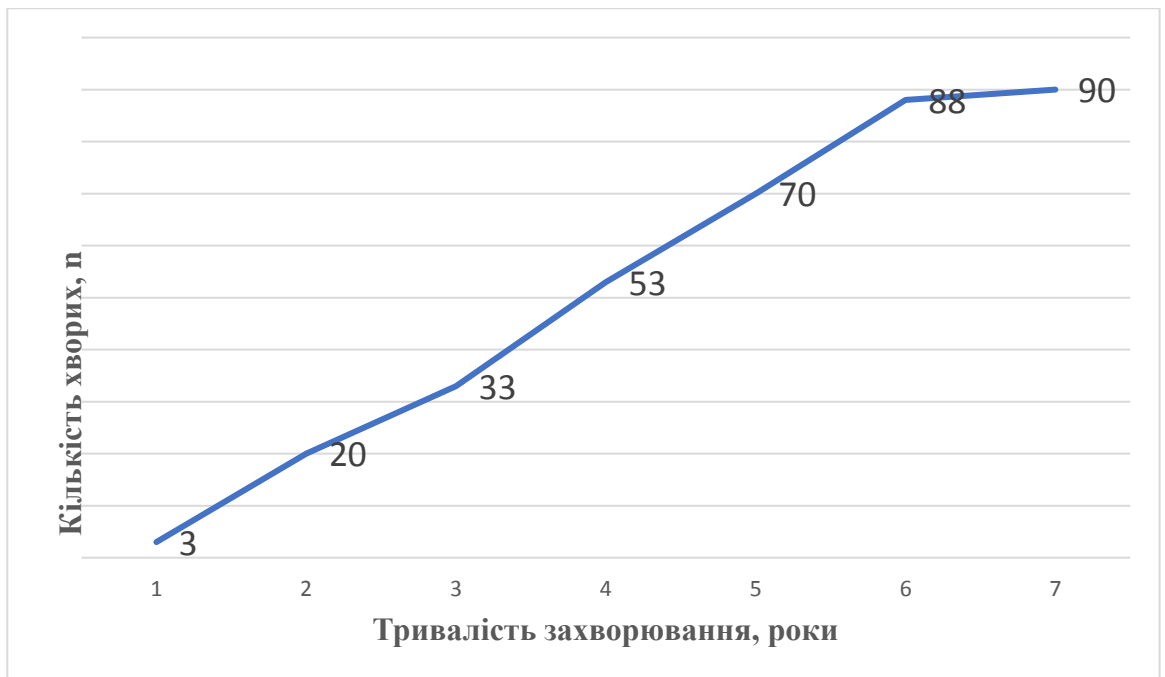
Моторні прояви ХП, а саме акінезія, м'язова ригідність та тремор мали місце у всіх хворих, однак вираженість кожного неврологічного симптому була різна. На початкових стадіях захворювання симптоматика мала однобічний характер. В дебюті захворювання супроводжувався появою одного із вищенаведених симптомів, в деяких випадках одночасно розвивалося два симптомокомплекси. Четвертий моторний симптом ХП, а саме постуральна нестійкість спостерігалась не у всіх хворих. Вона мала місце у 26 (28,9 %) спостереженнях. Зазвичай постуральна нестійкість розвивається на пізній стадії захворювання. Постуральна нестабільність була не вираженою. Помірна постуральна нестабільність в періоді «включення» мала місце лише у хворих, яким були проведені однобічні стереотаксичні втручання. Постуральна нестабільність встановлена у 14 із 31 (45,2 %) хворих, які належали до групи Vim та 12 із 18 (66,7 %) хворих, які належали до групи GPi. Наявність постуральної нестабільності була одним із протипоказань до проведення імплантації нейростимулюючої системи, оскільки за даними сучасної літератури стимуляція субталамічного ядра, в більшості випадків, призводить до посилення постуральної нестійкості.

Прогресування захворювання призводило до розвитку змішаних форм ХП, які залежно від переважання тих чи інших симптомів розділяли на акінетико-ригідну, ригідно-тремтливую, тремтливо-ригідну та тремтливі форми. В переважній більшості – 60 (66,7 %) оперованих хворих була відмічена тремтливо-ригідна форма ХП. Слід зазначити, що з огляду на високу ймовірність погіршення стану хворих та якості їх життя аблятивні нейрохірургічні втручання практично не проводилися у випадках домінування акінетико-ригідної та тремтливо-акінетико-ригідної форм захворювання. Двобічна нейростимуляція субталамічного ядра проводилась хворим, у яких переважали акінетико-ригідна та тремтливо-акінетико-ригідна форми захворювання – 12 (85,7%) спостережень (табл. 3.3).

## Розподіл хворих за формами ХП

Група хворих	Форма хвороби Паркінсона							
	тремтливо-ригідна		тремтлива		акінетико-ригідна		тремтливо-акінетико-ригідна	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Vim (n=31)	21	66,7	6	19,3	0	0	4	12,9
GPI (n=18)	12	66,7	0	0	2	11,1	4	22,2
Vim-GPI (n=15)	10	66,7	0	0	0	0	5	33,3
Vim-STN (n=12)	8	66,6	2	16,7	0	0	2	16,7
DBS-STN (n=14)	2	14,3	0	0	4	28,4	8	57,1
<b>Разом (n=90)</b>	<b>53</b>	<b>58,9</b>	<b>8</b>	<b>8,9</b>	<b>6</b>	<b>6,7</b>	<b>23</b>	<b>25,6</b>

Як було вказано вище, із збільшенням терміну тривалості захворювання зростає відсоток хворих із двобічною симптоматикою захворювання. На момент хірургічного втручання всі оперовані хворі мали двобічні симптоми. Із збільшенням тривалості захворювання поступово зростала частка хворих, які мали двобічну симптоматику. Якщо через три роки з моменту дебюту ХП двобічні симптоми захворювання мали місце у 33 (36,7 %), то на сьомому році захворювання двобічна симптоматика була відмічена у всіх 90 (100%) хворих (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Графік залежності розвитку двобічної симптоматики хвороби Паркінсона від тривалості захворювання

На теперішній час виділяють три варіанти темпу прогресування ХП, а саме – швидкий темп прогресування, коли зміна стадій захворювання відбувається протягом двох або менше років; помірний – коли зміна стадій захворювання відбувається у термін від 2 до 5 років і повільний – коли зміна стадій відбувається через більш ніж 5 років захворювання.

Швидкий темп прогресування мав місце у 10 (11,1 %) хворих. Здебільше швидкий тип спостерігався у хворих із раннім дебютом захворювання. Помірний темп прогресування відмічений у переважній більшості хворих – 74 (82,2 %), в той час як повільний темп мав місце лише у 6 (6,7 %) спостереженнях.

У переважній більшості хворих була встановлена за шкалою Хен і Яра 3 стадія ХП, яка відповідала наявності легкої та помірно вираженої двобічної симптоматики. Лише у 14 (15,6 %) хворих, яким виконана імплантація системи для двобічної нейростимуляції субталамічних ядер (6 (6,7 %) спостережень) та однобічна паллідотомія (8 (8,9 %) спостережень) була встановлена 4 стадія захворювання.

Під час оцінки рухової активності хворих за шкалою UPDRS встановлено, що до моменту хірургічного втручання найгірші показники мали місце у групі хворих, яким проводилась імплантація нейростимулюючої системи. В той же час найменші моторні порушення виявлені у хворих, яким була проведена однобічна таламотомія (група Vim) та двобічні аблятивні втручання (групи Vim-GPi, Vim-STN). У цих хворих провідним клінічним симптомом захворювання, який визначав ступінь важкості стану був тремор, в той час як у інших хворих, такі симптоми як гіпокінезія, ригідність, постуральна нестабільність спричинювали негативний вплив на стан пацієнтів. Найбільш виражені зміни відмічені у хворих, яким проведена імплантація нейростимулюючої системи та однобічна паллідотомія (групи DBS-STN та GPi). Цілком закономірним є те, що показники денної активності за шкалою Шваб-Інгланда у цих хворих були найнижчими (табл. 3.4)

У період максимальної дії препарату леводопи за шкалою UPDRS стан хворих оцінено від 46 до 64 балів (у середньому  $58,5 \pm 4,2$ ), у період мінімальної дії препарату леводопи стан хворих оцінено від 58 до 97 балів (у середньому  $80,6 \pm 4,7$ ).

Таблиця 3.4

**Оцінка клінічних симптомів хвороби Паркінсона, стадії перебігу захворювання та функціональної незалежності хворих**

<b>Групи хворих</b>	<b>UPDRS ON, бали</b>	<b>UPDRS OFF, бали</b>	<b>Шкала Хен-Яра</b>	<b>Шкала Шваб-Інгланд, %</b>
Vim (n=31)	$52,8 \pm 3,7$	$69,2 \pm 3,9$	$3,0 \pm 0,2$	$62,4 \pm 2,2$
GPi (n=18)	$64,2 \pm 4,1$	$89,5 \pm 5,2$	$3,3 \pm 0,3$	$45,5 \pm 0,9$
Vim-GPi (n=15)	$59,5 \pm 4,4$	$79,8 \pm 5,3$	$3,25 \pm 0,3$	$52,5 \pm 1,3$
Vim-STN (n=12)	$54,2 \pm 4,1$	$70,8 \pm 4,8$	$3,0 \pm 0,5$	$59,5 \pm 1,8$
DBS-STN (n=14)	$71,4 \pm 4,7$	$93,5 \pm 5,1$	$3,4 \pm 0,2$	$50,5 \pm 0,6$
<b>Загалом (n=90)</b>	<b><math>58,5 \pm 4,2</math></b>	<b><math>80,6 \pm 4,7</math></b>	<b><math>3,3 \pm 0,1</math></b>	<b><math>54,18 \pm 0,2</math></b>

Як було вказано вище, до хірургічного втручання абсолютно всі хворі приймали леводопа-замісну терапію. Початок використання леводопа-замісної терапії коливався від декількох місяців від дебюту захворювання до 5 років з моменту появи перших симптомів хвороби Паркінсона (табл. 3.5). Тривалість терапії та доза препаратів леводопи впливали на перебіг захворювання.

Найбільша тривалість вживання леводопа-замісної терапії відмічена у хворих, яким була проведена комбінована операція – таламотомія і контрлатеральна паллідотомія. У цій же групі хворих доза леводопи була найвищою. В той час, тривалість прийому леводопа-замісної терапії і доза препарату леводопи була достовірно меншою у хворих, яким проведена стереотаксична таламотомія і контрлатеральна субталамотомія. Найвища доза леводопи відмічена у хворих, яким проведена однобічна паллідотомія (середня –  $1201,6 \pm 215,8$  мг на добу) та у хворих, яким імплантована нейростимулююча система (середня –  $1194,5 \pm 150,4$  мг на добу). Нами відмічена достовірна різниця у добовій дозі леводопа-терапії між групами хворих, яким проведена однобічна паллідотомія та однобічна таламотомія (групи GPi та Vim) -  $P = 0,03$  та групами GPi та Vim-STN -  $P = 0,003$ . Мінімальна доза визначена в групі хворих, яким була проведена стереотаксична таламотомія та контрлатеральна субталамотомія, середня доза леводопа-замісної терапії в цій групі складала  $467,5 \pm 116,7$  мг на добу. Тривалість леводопа-замісної терапії була найвищою у хворих, яким була проведена паллідотомія, як однобічна, так і поєднанні з контрлатеральною таламотомією, проте ця відмінність не була статистично достовірною у порівнянні з іншими хворими. Тривалість побічних ефектів леводопа-замісної терапії була найменшою в групі хворих, яким була проведена стереотаксична таламотомія та контрлатеральна субталамотомія.

**Доза леводопи і тривалість ЛЗТ на момент операції**

<b>Групи хворих</b>	<b>Тривалість леводопатерапії, роки (M±m)</b>	<b>Доза терапії, мг/добу (M±m)</b>	<b>Тривалість побічних ефектів леводопатерапії, роки (M±m)</b>
Vim (n=31)	6,6 ± 1,0	805,9 ± 85,2*	4,8 ± 0,8
GPi (n=18)	8,4 ± 1,9	1201,6 ± 215,8*	6,1 ± 2,2^
Vim-GPi (n=15)	8,5 ± 1,9	815,4 ± 134,0	4,1 ± 1,5^
Vim-STN (n=12)	6,0 ± 1,1	467,5 ± 116,7 *	1,8 ± 1,0 ^
DBS-STN (n=14)	5,8 ± 1,0	1194,5 ± 150,4	2,5 ± 1,8^
<b>Загалом (n=90)</b>	<b>6,9 ± 0,8</b>	<b>848,9 ± 117,5</b>	<b>3,9 ± 1,6</b>

Примітки: \* - статистична достовірність (P < 0.05) при порівнянні показників GPi з Vim та Vim-STN;

# - статистична достовірність (P < 0.05) при порівнянні показників Vim-STN з DBS-STN;

^ - статистична достовірність (P < 0.05) при порівнянні показників Vim-STN з GPi, Vim-GPi, DBS-STN.

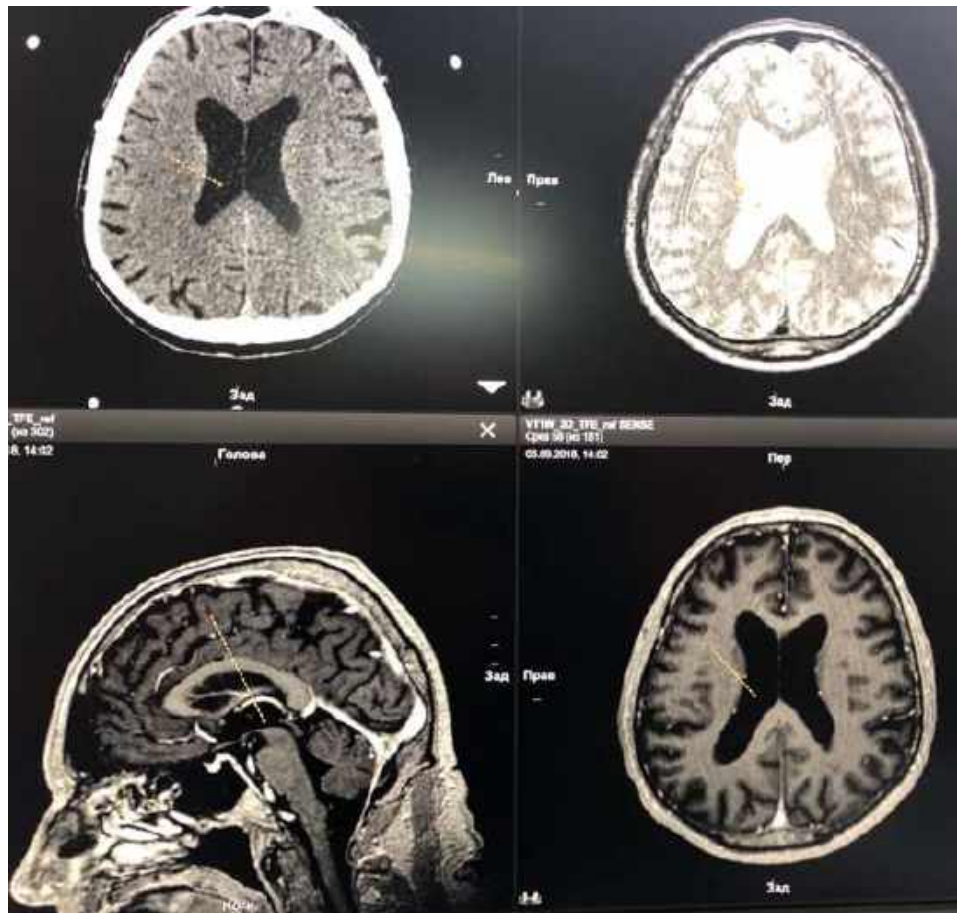
Психічні розлади у хворих, яким проводилось хірургічне лікування були мінімальними. У хворих відмічалось порушення уваги, уповільненість процесів мислення, мінімальні ознаки депресії та тривоги. Когнітивні розлади у половини хворих (48 (53,3 %)) були відсутні (за шкалою MMSE >28 балів), у 32 (35,6 %) – мінімальними (від 24 до 27 балів). У 10 (11,1 %) випадках відзначено деменцію легкого ступеня (від 20 до 23 балів). У загальній вибірці хворих середній бал за шкалою MMSE становив 26,5 ± 1,2, що відповідало мінімальним когнітивним порушенням, які виявлялися порушенням уваги, уповільненням процесів мислення та зниженням пам'яті. До хірургічного втручання у 24 (26,7 %) хворих депресії не виявлено, у 48 (53,3 %) діагностовано легку або субдепресію за шкалою BDI (від 10 до 15 балів), у 14 (15,6 %) – помірну депресію (від 16 до 19 балів), у 4 (4,4 %) – депресію

середнього ступеня тяжкості (від 20 до 29 балів). Середній рівень тривожності за шкалою HARS становив  $(20 \pm 1,3)$  бали, що відповідало середній вираженості тривожних розладів. Відсутність тривожності (17 балів) встановлено в 11 (12,2 %) хворих, тривожність середнього ступеня вираженості (від 18 до 24 балів) – у 73 (81,1 %), тяжку форму тривожності (понад 25 балів) – у 6 (6,7 %). Наявність виражених психічних порушень, таких як деменція, психопатичні порушення, зокрема галюцинації, а також афективних порушень була протипоказанням до хірургічного лікування, тому в нашій серії хворих зазначені розлади не спостерігалися.

За даними МРТ дослідження у більшості хворих були виявлені ознаки дисциркуляторної енцефалопатії, які проявлялись збільшенням субарахноїдальних просторів, шлуночкової системи та дрібно вогнищевими ураженнями білої речовини великих півкуль головного мозку. Вищеописані зміни відмічені у 53 (57,8 %) хворих. Слід зазначити, що серед людей старшої вікової групи – хворі 60-ти і більше років, дисциркуляторна енцефалопатія спостерігалась у 32 (80,0 %) із 40 пацієнтів (рис. 3.3).

Ультразвукова доплерографія судин голови та шиї проведена 35 (38,9 %) хворим. У переважній більшості цих хворих – 27 (77,1 %) виявлені ознаки церебрального атеросклерозу та зниження показників швидкості кровотоку мозкових судин, недостатність мозкового кровотоку за рахунок атеросклеротичних змін. Слід зазначити, що зміни, виявлені під час ультразвукової доплерографії не є патогноманічними але їх необхідно враховувати під час планування лікуваної тактики.





**Рис. 3.3.** МРТ хворого М, 69 років. Дисциркуляторна енцефалопатія

Перед хірургічним втручанням всі хворі були оглянуті терапевтом. Враховуючи, що всіх хворі належали до категорії людей зрілого та похилого віку, у більшості випадках були виявлені певні загальносоматичні розлади, вираженість яких не слугувала протипоказами для проведення хірургічного втручання. Частіше хворі страждали на ішемічну хворобу серця, дифузний кардіосклероз, мали хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту.

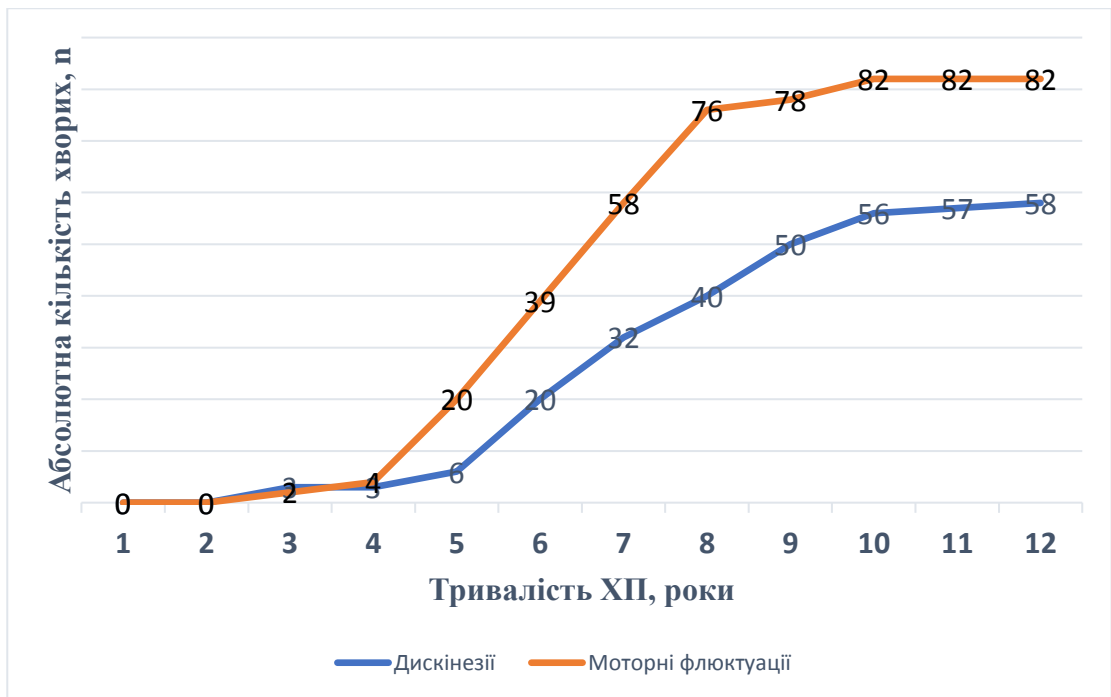
## РОЗДІЛ 4

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕВОДОПА-ІНДУКОВАНИХ РУХОВИХ РОЗЛАДІВ

Аналіз клінічних даних перебігу захворювання показав, що в достатньо великій кількості хворих 52 із 90 (57,8 %) в клінічній картині захворювання на перший план виступали симптоми побічної дії ЛЗТ, а саме – дискінезії піку дози та МФ. На момент хірургічного втручання МФ мали місце у 82 (91,1 %) хворих, в той час як ЛІД – у 58 (64,4 %) хворих. У 55 (61,1 %) випадках мали місце як МФ, так і ЛІД. Дискінезії піку дози проявлялися хореоформними дистонічними гіперкінезами, феноменом “йонг-йонг”, непередбачуваною «пароксизмальною» дискінезією. Дискінезії проявлялися хореоформними та дистонічними гіперкінезами, міоклініями та гемібалізмом. В переважній більшості хворих ЛІД поширювалися на шию, м’язи обличчя, язика, плечі, тулуб та кінцівки.

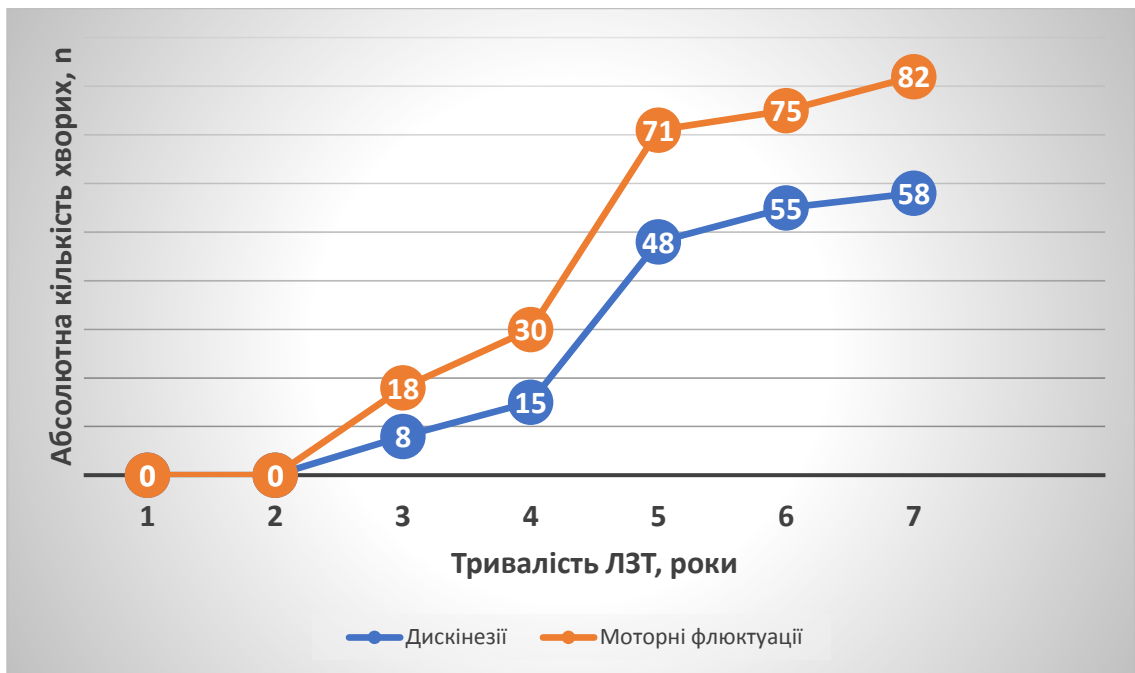
До МФ належали феномени «виснаження» дози препарату, “включення-виключення”, “несподіваного виключення” та “несподіваного застигання на одному місці”.

Отримані дані надали змогу стверджувати, що рухові розлади, пов’язані з побічною дією леводопи були більше вираженими у хворих із раннім дебютом ХП і більшою тривалістю захворювання. Призначання ЛЗТ на ранній стадії захворювання та високі дози леводопи також суттєво впливали на появу, вираженість і прогресування леводопа-викликаних дискінезій та моторних флуктуацій (рис. 4.1, 4.2).



**Рис. 4.1.** Частота розвитку МФ та ЛД, залежно від тривалості захворювання

Визначено, що протягом перших трьох років захворювання у хворих вкрай рідко виникали побічні ефекти ЛЗТ. У нашому спостереженні лише у 3 (3.3 %) хворих леводопа-викликані дискінезії виникли після двох років з початку захворювання. В обох випадках мала місце ювенільна форма ХП, яка характеризувалась швидким прогресуванням і швидким розвитком соціально-побутової дезадаптації. Тенденція до стрімкого зростання частоти побічних ефектів ЛЗТ визначалась на п'ятому – шостому роках захворювання, коли вже було відмічено появу побічних ефектів більш ніж у половини хворих. Вже через 8 років з моменту дебюту ХП, у переважній більшості хворих виникали різного виду моторні флюктуації, які визначались у 76 (84.4 %) спостереженнях.

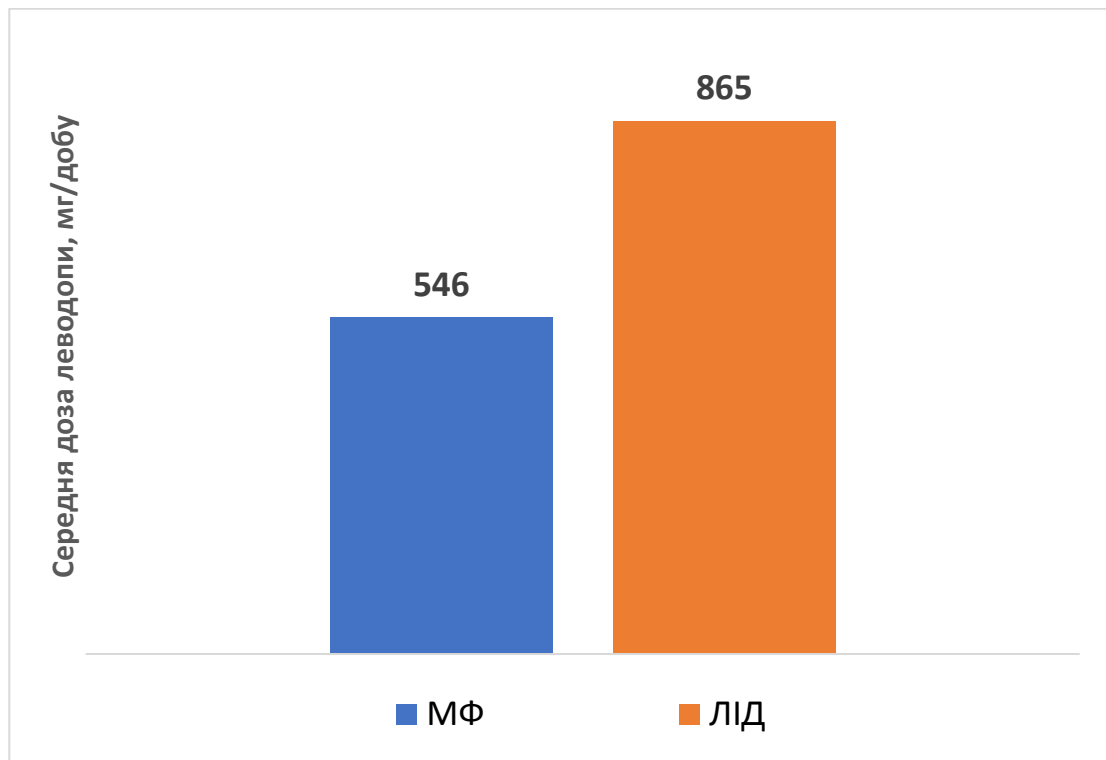


**Рис. 4.2.** Частота розвитку МФ та ЛД, залежно від тривалості ЛЗТ

Як видно із представленою графіку, протягом перших трьох років ЛЗТ поява МФ та дискінезії відмічені у незначній кількості хворих – лише у 26 (28,8 %) спостереженнях. Після 4 років специфічної терапії мало місце суттєве зростання кількості хворих – 45 (50,0 %), у яких виникали побічні ефекти. В подальшому зберігалась тенденція до зростання частоти рухових розладів, пов'язаних із замісною терапією. Нами встановлено, що на п'ятий рік леводопа-замісної терапії у двох третин хворих – 71 (78,9 %) спостереження розвивалися моторні флюктуації та у більше ніж половини – 48 (53,3 %) спостережень леводопа-викликані дискінезії. Частка хворих із дискінезіями, так само, помітно збільшувалась після п'яти років захворювання.

Слід зазначити, що з часом практично всі хворі потребували поступового збільшення дози ЛЗТ, зважаючи на неухильне прогресування захворювання та розвиток резистентності до препаратів леводопи. Тому, на нашу думку, неможливо виділити один провідний фактор, який би відіграв провідну роль у розвитку МФ та дискінезій. Всі фактори, а саме, тривалість захворювання, тривалість ЛЗТ, доза леводопи пов'язані між собою і комплексно впливали на появу та прогресування МФ та ЛД.

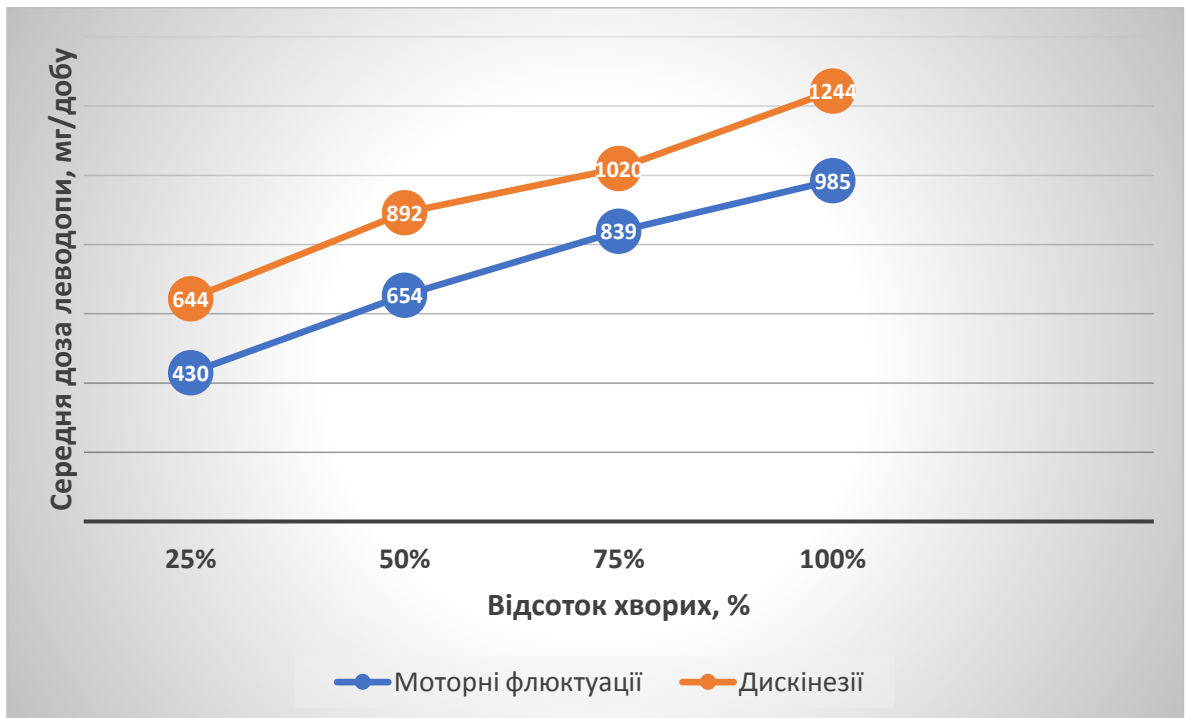
Визначено, що із збільшенням дози ЛЗТ зростала частота виникнення побічних ефектів від специфічної терапії. Нами було встановлено, що доза леводопи, на фоні якої виникали індуковані рухові розлади була різною у випадках появи МФ та ЛІД. Так, МФ виникали на фоні прийому менших доз препарату леводопи (у середньому  $546 \pm 128$  мг/добу). В той час як ЛІД починали виникати і прогресувати у хворих, які приймали більш високі дози препарату леводопи (у середньому  $865 \pm 254$  мг/добу). Слід зазначити, що Відмінність в дозах леводопи не була статистично значущою ( $p = 0,061$ ) (рис. 4.3, 4.4).



**Рис. 4.3.** Початок розвитку МФ та ЛІД, залежно від дози леводопатерапії

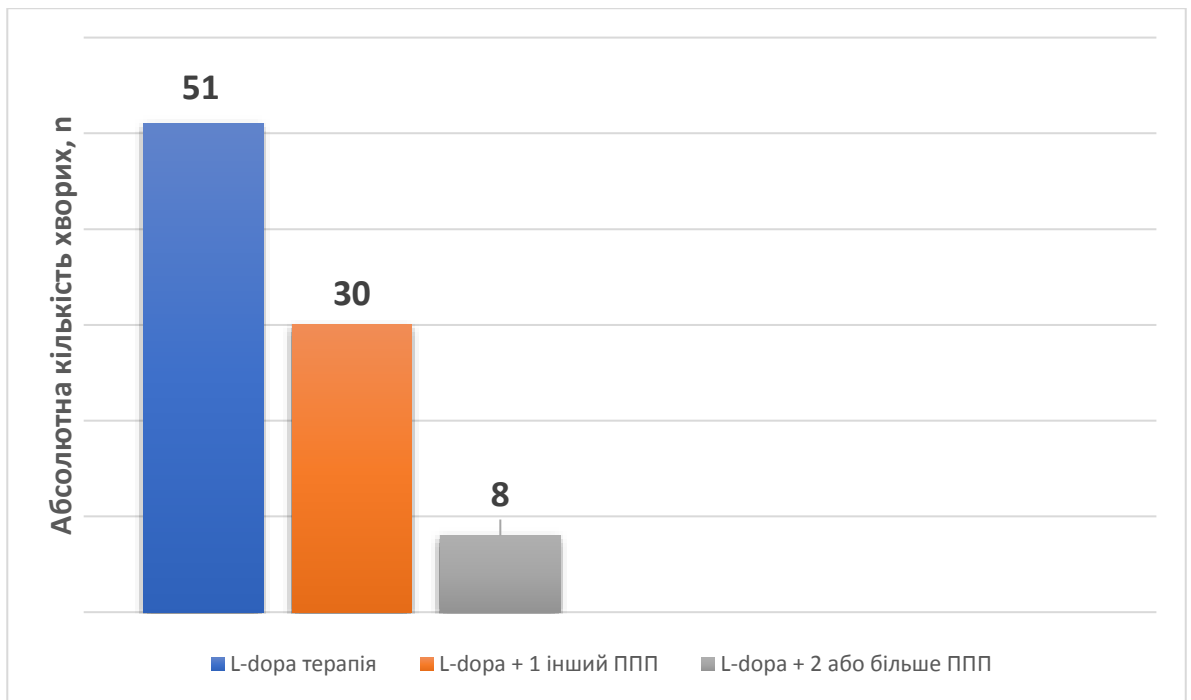
У міру збільшення дози підвищувалась частота МФ та ЛІД: у випадку середньої дози  $430 \pm 155$  мг/добу у 25 % хворих виникали МФ, у випадку дози  $654 \pm 285$  мг/добу у 50 % хворих виникали МФ, у випадку дози  $839 \pm 374$  мг/добу у 75 % хворих виникали МФ, у випадку дози  $985 \pm 395$  мг/добу у 100 % хворих виникали МФ. У 25 % хворих з ЛІД середня доза леводопи

становила  $644 \pm 205$  мг/добу, у 50 % хворих з ЛІД доза леводопи становила  $892 \pm 232$  мг/добу, у 75 % хворих доза леводопи становила  $1020 \pm 314$  мг/добу, у 100 % хворих доза леводопи становила  $1244 \pm 395$  мг/добу. Як зазначено вище, не в усіх хворих мали місце МФ або дискінезії, тому під 100 % ми мали на увазі загальну кількість хворих, у яких відзначено побічні ефекти від ЛЗТ. Таким чином, встановлено, що МФ виникали при вживанні меншої дози леводопи, ніж ЛІД.



**Рис. 4.4.** Частота розвитку МФ та ЛІД залежно від дози леводопа-терапії

Серед всіх оперованих хворих 51 (56,7 %) приймали лише ЛЗТ, в той час як 30 (30,0 %) пацієнтів приймали ППП двох різних груп, ще 8 (8,9 %) хворих приймали ППП трьох різних груп. Лише один (1,1 %) хворий, якому була імплантована нейростимулююча система припинив прийом леводопи за 6 місяців до операції у зв'язку з вираженою побічною дією препарату (рис. 4.5). Однак нами не було відмічено залежності частоти виникнення побічних ефектів від кількості вживаних ППП.



**Рис. 4.5.** Розподіл хворих за кількістю вживаних ППП

Враховуючи міжнародний досвід хірургічного лікування хвороби Паркінсона, набутий протягом останніх 50-ти років, у нашій роботі ми не ставили метою проведення різних видів стеретотаксичних втручань хворим з однаковим перебігом та однаковими клінічними проявами захворювання. В представлений роботі ми використовували різні нейрохірургічні втручання, враховуючи клінічні особливості перебігу ХП з урахуванням супутніх психічних коморбідних розладів.

Під час аналізу структури побічних ефектів у хворих, яким проведені різні нейрохірургічні втручання, нами встановлено, що МФ переважали у хворих, яким проведена однобічна стереотаксична таламотомія та таламотомія і контрлатеральна субталамотомія. ЛДД мали місце у всіх хворих, яким була виконана однобічна паллідотомія. Дискінезії не були відмічені у жодного хворого, яким була виконана стереотаксична абляція контрлатерального субталамічного ядра. У хворих, яким була імплантована нейростимулююча система та проведена двобічна абляція підкіркових ядер, а саме таламотомія та контрлатеральна паллідотомія частота розвитку МФ та дискінезій були рівномірними (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Розподіл хворих залежно від розвитку побічних ефектів**

Група хворих	МФ		ЛД		Тривалість побічних ефектів ЛЗТ, роки
	абс.	%	абс.	%	
Vim (n=31)	31	100,0	17	54,8	4,8 ± 0,8
GPi (n=18)	11	61,1	18	100,0	6,1 ± 2,2*
Vim-GPi (n=15)	15	100,0	11	73,3	4,1 ± 1,5
Vim-STN (n=12)	12	100,0	0	0,0	1,8 ± 1,0*
DBS-STN (n=14)	13	92,9	12	85,7	2,5 ± 1,8*
Разом	82	91,1	58	64,4	3,9 ± 1,6

*Примітка.* Достовірність відмінностей показників між групами:

\* – GPi та Vim-STN, GPi та DBS-STN.

Встановлено відмінність у тривалості побічних ефектів між різними групами хворих. Тривалість побічних ефектів ЛЗТ була найдовшою у хворих, яким проведено однобічну паллідотомію, що можна пояснити раннім дебютом захворювання, тривалим терміном вживання ППП і високими дозами препарату леводопи. Найкоротшу тривалість побічних ефектів виявлено у хворих групи Vim-STN. У цій групі були відсутні ЛД.



## РОЗДІЛ 5

### РЕЗУЛЬТАТИ СТЕРЕОТАКСИЧНИХ ОПЕРАЦІЙ

Після операції припинення або значний регрес тремору, а також нормалізація м'язевого тонуусу відзначались у переважній більшості оперованих хворих. Регрес рухових порушень призводив до виправлення осанки, покращення ходи, збільшення рухової активності хворих (табл. 5.1). Всі ці фактори позитивно впливали на покращення якості життя та соціально-побутову адаптацію хворих.

Таблиця 5.1

#### Регрес рухових розладів залежно від виду хірургічного втручання

Вид операцій	Тремор		Ригідність		Гіпокінезія	
	До операції, n	Після операції, n, (%)	До операції, n	Після операції, n, (%)	До операції, n	Після операції, n, (%)
Vim (n=31)	31	30 (96,8)	25	22 (88,0)	4	2 (50,0)
GPI (n=18)	16	12 (75,0)	18	16 (88,9)	6	4 (66,7)
Vim-GPI (n=15)	15	11 (73,3)	15	12 (80,0)	5	3 (60,0)
Vim-STN (n=12)	12	11 (91,7)	10	8 (80,0)	2	1 (50,0)
DBS-STN (n=14)	14	14 (100,0)	14	14 (100,0)	12	10 (83,3)
<b>Разом</b>	<b>88</b>	<b>78 (88,6)</b>	<b>82</b>	<b>72 (87,8)</b>	<b>29</b>	<b>20 (69,0)</b>

Найкращі результати щодо контролю за тремором (більше 90,0 %) відмічено у хворих груп Vim, Vim-STN та DBS-STN. Високі показники регресу ригідності спостерігалися після однобічної паллідотомії та ГМС. Регрес гіпокінезії був найменшим (лише на 50,0 %) у хворих груп Vim та Vim-STN. Найкращі показники, щодо корекції рухових порушень отримані у хворих, як була імплантована нейростимулююча система. Практично у всіх хворих цієї групи регресували тремор і ригідність, зменшилась гіпокінезія.

Аналіз отриманих результатів показав високу ефективність та безпечність різних видів стереотаксичних втручань у лікуванні ХП, що підтверджено поліпшенням показників шкал UPDRS (табл. 5.2) і денної активності Шваб–Інгланда.

Таблиця 5.2

### Динаміка зміни стану хворих за шкалою UPDRS

Група хворих	До операції		Після операції	
	UPDRS ON, бали	UPDRS OFF, бали	UPDRS ON, бали	UPDRS OFF, бали
Vim (n=31)	52,8 ± 3,7	69,2 ± 3,9	24,8 ± 2,6*	43,6 ± 3,2*
GPI (n=18)	64,2 ± 4,1	89,5 ± 5,2	28,9 ± 2,6*	47,4 ± 3,7*
Vim-GPI (n=15)	59,5 ± 4,4	79,8 ± 5,3	21,2 ± 1,1*	37,6 ± 2,2
Vim-STN (n=12)	54,2 ± 4,1	70,8 ± 4,8	27,1 ± 2,0*	46,7 ± 3,2*
DBS-STN (n=14)	71,4 ± 4,7	93,5 ± 5,1	13,1 ± 1,6*	23,8 ± 2,0*
<b>Разом</b>	<b>58,5 ± 4,2</b>	<b>80,6 ± 4,7</b>	<b>23,1 ± 2,0</b>	<b>39,8 ± 3,2</b>

*Примітка.* Різниця є статистично значущою ( $p < 0,05$ ) при порівнянні: \* – показників групи DBS-STN з показниками інших груп.

Найефективнішим хірургічним видом лікування була двобічна глибинна мозкова стимуляція STN. У хворих, яким виконали нейростимуляцію, відзначено найбільш виражену статистично значущу позитивну динаміку перебігу захворювання, об'єктивно підтверджену показниками шкал UPDRS і денної активності Шваб–Інгланда. За результатами оцінки за шкалою UPDRS найбільші зміни виявили у розділах III та IV, які відображують рухову функцію та побічну дію специфічної протипаркінсонічної терапії. Однак і загальні дані оцінки змін дають підставу вважати найефективнішими глибинну мозкову стимуляцію та однобічну паллідотомію (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Динаміка зміни денної активності хворих  
за шкалою Шваб–Інгланда**

<b>Група хворих</b>	<b>До операції, %</b>	<b>Після операції, %</b>
Vim (n=31)	62,4	88,4
GPi (n=18)	45,5	78,4
Vim-GPi (n=15)	52,5	72,7
Vim-STN (n=12)	59,6	85,5
DBS-STN (n=14)	50,0	84,2
<b>Разом</b>	<b>54,0</b>	<b>80,8</b>

Установлено, що одним із провідних критеріїв поліпшення стану хворих та їх соціальної адаптації було зниження дози леводопи після операції. Найбільш істотно статистично значущо дозу леводопи вдалося зменшити після імплантації нейростимулюючої системи (на 51,2 %) і таламотомії та контрлатеральної паллідотомії (на 40,2 %). Незважаючи на суттєве поліпшення стану хворих після однобічної паллідотомії, дозу леводопи було зменшено лише на 17,4 %, що свідчить про високу леводопа-залежність хворих цієї групи (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Динаміка зміни дози леводопа-терапії**

<b>Група хворих</b>	<b>До операції, мг/добу</b>	<b>Після операції, мг/добу</b>	<b>Зменшення дози леводопи, %</b>
Vim (n=31)	860,9 ± 85,2	612,4 ± 48,3	28,9
GPi (n=18)	1065,9 ± 215,8*	880,4 ± 115,4	17,4^
Vim-GPi (n=15)	857,4 ± 197,5	512,8 ± 89,6	40,2
Vim-STN (n=12)	367,5 ± 116,7 *#	276,5 ± 94,4	24,8
DBS-STN (n=14)	1194,5 ± 150,4#	408,6 ± 107,5	51,2^
<b>Разом (n=90)</b>	<b>869,6 ± 123,1</b>	<b>538,1 ± 92,5</b>	<b>32,5</b>

*Примітка.* Різниця є статистично значущою ( $p < 0,05$ ) при порівнянні:

\* – показників груп GPi та Vim-STN;

# – показників груп DBS-STN і Vim-STN;

^ – показників груп DBS-STN та GPi.

Загалом регрес МФ спостерігали у 57 (69,5 %) із 82 хворих, а регрес дискінезій – у 43 (74,1 %) із 58 пацієнтів, у яких моторні ускладнення ЛЗТ мали місце до операції. Найкращого регресу побічних ефектів ЛЗТ досягнуто у хворих після глибинної стимуляції STN. Однобічна паллідотомія і таламотомія в поєднанні з контрлатеральною паллідотомією у більшості випадків сприяли усуненню ЛД (відповідно у 88,9 та 81,8 % хворих). Менш виражений позитивний ефект щодо контролю за моторними ускладненнями ЛЗТ відзначено у хворих, яким виконано однобічну таламотомію (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Регрес леводопа-індукованих рухових розладів залежно від виду хірургічного втручання**

Група хворих	Моторні флуктуації		Леводопа-індуковані дискінезії	
	До операції, n	Регрес після операції, n, (%)	До операції	Регрес після операції, n, (%)
Vim (n=31)	31	19 (61,3)	17	7 (41,2)
GPI (n=18)	11	7 (63,6)	18	16 (88,9)
Vim-GPI (n=15)	15	11 (73,3)	11	9 (81,8)
Vim-STN (n=12)	12	10 (83,2)	0	0 (0)
DBS-STN (n=14)	13	12 (92,3)	12	11 (91,7)
Разом	82	59 (71,0)	58	43 (74,1)

Післяопераційні ускладнення виникли у 7 (7,8 %) хворих. Всі укладення були розділені на дві групи – хірургічні, які були пов'язані безпосередньо з проведенням хірургічного втручання та психоневрологічні, спричинені деструкцією або нейростимуляцією і призвели до появи певних психоемоційних та неврологічних розладів. До хірургічних ускладнень були віднесені крововилив у місце деструкції, розвиток локальної ішемії у місці деструкції, розвиток сероми у місці імплантації імпульсного нейрогенератора та зміщення внутрішньомозкового електроду (табл. 5.6). Слід зазначити, що в представленій серії хворих в жодному випадку не виникли інфекційні

ускладнення, хоча за даними сучасної літератури такі ускладнення мають місце у 5 – 10% хворим, яким імплантували нейростимулюючу систему.

Таблиця 5.6

**Ускладнення, безпосередньо пов'язані з хірургічним втручанням**

Група хворих	Крововилив		Локальна ішемія		Міграція/розрив електрода		Разом	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Vim (n=31)	1	3,2	1	3,2	0	0	2	6,4
GPI (n=18)	0	0	1	5,6	0	0	1	5,6
Vim-GPI (n=15)	0	0	1	6,7	0	0	1	6,7
Vim-STN (n=12)	0	0	0	0	0	0	0	0
DBS-STN (n=14)	1	7,1	0	0	2	14,3	3	21,4
Усього (n=90)	2	2,2	3	3,3	2	2,2	7	7,8

Неврологічні ускладнення відмічені у 12 (13,3 %) хворих, у 8 (8,9 %) спостереженнях вони мали транзиторний характер і 4 (4,4 %) випадках лишалися постійними. Слід зазначити, що в 5 (5,6 %) хворих після хірургічного втручання розвивалось декілька неврологічних порушень. Після односторонньої таламотомії в 2 (6,4 %) хворих виникли контрлатеральний геміпарез та дизартрія, в 2 (6,4 %) – розлади пам'яті, ще в 1 (3,2 %) – постуральна нестійкість. Після односторонньої таламотомії в 1 хворого (5,6 %) розвинулася гіпофонія та транзиторний геміпарез в протилежних кінцівках внаслідок локальної ішемії в місці деструкції. Після двобічної стереотаксичної абляції – таламотомії та контрлатеральної паллідотомії в 1 (6,7 %) спостереженні виник псевдобульбарний параліч, синдром вегетативної іритациї та дизартрія. Ще в 1 (6,7 %) випадку у хворої виник спастичний геміпарез після контрлатеральної паллідотомії.

У 2 (2,2 %) спостереженнях спостерігався розвиток гемібалізму після таламотомії та контрлатеральної субталамотомії. Гемібалізм мав

транзиторний характер і регресував протягом 6 місяців після операції. Ще в 1 (1,1 %) хворого на фоні двобічної хронічної стимуляції субталамічних ядер розвинулась депресія, яка регресувала через 3 місяці після спеціалізованого психіатричного лікування (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Неврологічні ускладнення після різних видів стереотаксичних  
втручань**

Ускладнення	Розподіл хворих за видом хірургічного втручання, n = 90					
	Vim n = 31	GPI n = 18	Vim-GPI n = 15	Vim- STN n = 12	DBS n = 14	Разом n = 90
Розлади мови, n (%)	2 (6,4)	1 (5,6)	1 (6,7)	1 (8,3 )	0 (0)	5 (5,6)
Псевдобульбарний параліч, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Постуральна нестійкість, n (%)	1 (3.2 )	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Гемібалізм, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (16,6)	0 (0)	2 (2,2)
Контралатеральний геміпарез, n (%)	2 (6,4)	1 (5,6)	1 (6,7)	1 (8,3 )	0 (0)	5 (5,6)
Розлади пам'яті	2 (6,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)
Синдром вегетативної іритації, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
Депресія, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,1)	1 (1,1)

В наступних підрозділах представлено аналіз результатів кожного виду хірургічних втручань. Проаналізована ефективність і безпечність різних стереотаксичних операцій направлених на корекцію рухових розладів у хворих на хворобу Паркінсона із моторними флуктуаціями та леводопа-викликаними дискінезіями.

## 5.1 Результати стереотаксичної однобічної радіочастотної таламотомії

Однобічна радіочастотна таламотомія проведена 31 хворому, серед них було 23 (74,2 %) чоловіки та 8 (25,8 %) жінок. Вік хворих коливався від 36 до 74 років (середній  $60,7 \pm 1,6$  роки). Ступінь тяжкості стану за шкалою Хен і Яра оцінено у 2,5 бали у 4 (12,9 %) спостереженнях, у 3,0 бали у 25 (80,6 %) хворих і 4,0 бали - у 2 (6,5 %) спостереженнях. За шкалою денної активності Шваб-Інгланд стан оперованих хворих оцінений у середньому на 62,4 %, що характеризує часткову залежність хворих від сторонньої допомоги. Із більшістю щоденних зобов'язань хворі справлялися самостійно, але повільно, докладаючи значних зусиль, нерідко роблячи помилки.

Тривалість захворювання на момент хірургічного втручання коливалась від 2 до 34 років і в середньому становила  $9,1 \pm 1,2$  рік. Всі хворі даної групи до моменту хірургічного втручання приймали ЛЗТ, тривалість якої коливалась від 1 до 10 років (у середньому  $4,7 \pm 0,4$  роки). Доза препарату леводопи становила від 400 до 1375 мг на добу (у середньому  $860,9 \pm 85,2$  мг на добу). У період максимальної дії препарату леводопи за шкалою UPDRS стан хворих оцінено від 46 до 58 балів (у середньому  $52,8 \pm 3,7$  бали), у період мінімальної дії препарату леводопи стан хворих оцінено від 58 до 70 балів (у середньому  $69,2 \pm 3,9$  бали).

На момент хірургічного втручання у всіх 31 (100,0 %) хворих мали місце МФ, які відображалися у втраті плавності і прогнозованості моторної регуляції за допомогою медикаментозної терапії. Термін появи МФ коливався від 2 до 8 років (у середньому  $4,8 \pm 0,6$  роки) після початку ЛЗТ. ЛІД спостерігалися у 20 (64,5 %) хворих. Вираженість МФ та дискінезій сягала від помірних до тяжких, наслідком яких була втрата працездатності та серйозна інвалідизація хворих. Незважаючи на проведені медикаментозні заходи, які включали корекцію дозування леводопи, доповнення лікування іншими

препаратами, зокрема агоністів дофаміну, інгібіторів КОМТ та MAO-B МФ посилювалися.

Серед МФ на перший план виступала відсутність позитивного ефекту після прийому леводопи, зниження вираженості позитивного ефекту та підвищення частоти флуктуацій між періодами «включення» та «виключення». Феномен «зношування» спостерігався у 26 (83,9 %) хворих, феномени непередбачуваного «виключення» та раптового застигання на місці (“freezing”) відмічені відповідно у 14 (45,2 %) та 11 (35,5 %) спостереженнях. Феномен «включення – виключення» («on-off») був виявлений у 22 (71,0 %) хворих. В структурі леводопа-викликаних дискінезій у даній групі хворих домінували дискінезії піку дози – 13 (41,9 %) хворих та дискінезії лікувального плато – 8 (25,8 %).

Стереотаксична однобічна радіочастотна таламотомія проводилась під локальною анестезією. Під час операції хворі перебували в повній свідомості, були доступні до мовного контакту і виконували задані їм інструкції. З метою електрофізіологічної та клінічної верифікації правильного розміщення електроду у проміжне вентрооральне ядро таламусу хворому проводилась тестова макростимуляція радіочастотним електродом частотою 75-100 Герц та 2 Герца, шириною імпульсу 0,1 мсек. Під час тестової макростимуляції в ручному режимі здійснювалось підвищення амплітуди імпульсу до 1,5 – 2,5 Вольт.

Інтраопераційна тестова стимуляція надавала можливість впевнитися у коректному розміщенні електроду, оскільки під час макростимуляції у хворих відмічалось зменшення вираженості тремору та ригідності. У випадку відсутності позитивного ефекту під час тестової стимуляції проводилась корекція і перестановка електроду. З метою запобігання пошкодження функціонально важливих підкіркових структур, зокрема заднього стегна внутрішньої капсули перед кінцевою деструкцією виконувались потворні тестові деструкції при низьких температурах, а саме 45C<sup>0</sup> та 60C<sup>0</sup> з тривалістю 30 секунд кожна. Деструкція при такому температурному режимі має



зворотній ефект, оскільки не призводить до розвитку сталих змін мозкової речовини. У випадку появи мовних порушень, геміпарезу або інших неврологічних ускладнень проводилась корекція введення радіочастотного електроду. В 3 (9.6 %) випадках була проведена перестановка електроду Лише після остаточної впевненості у безпечності виконувалась основна деструкція проміжного вентроорального ядра таламусу (Vim) при температурі та  $75\text{C}^0$  з тривалістю 60-65 секунд.

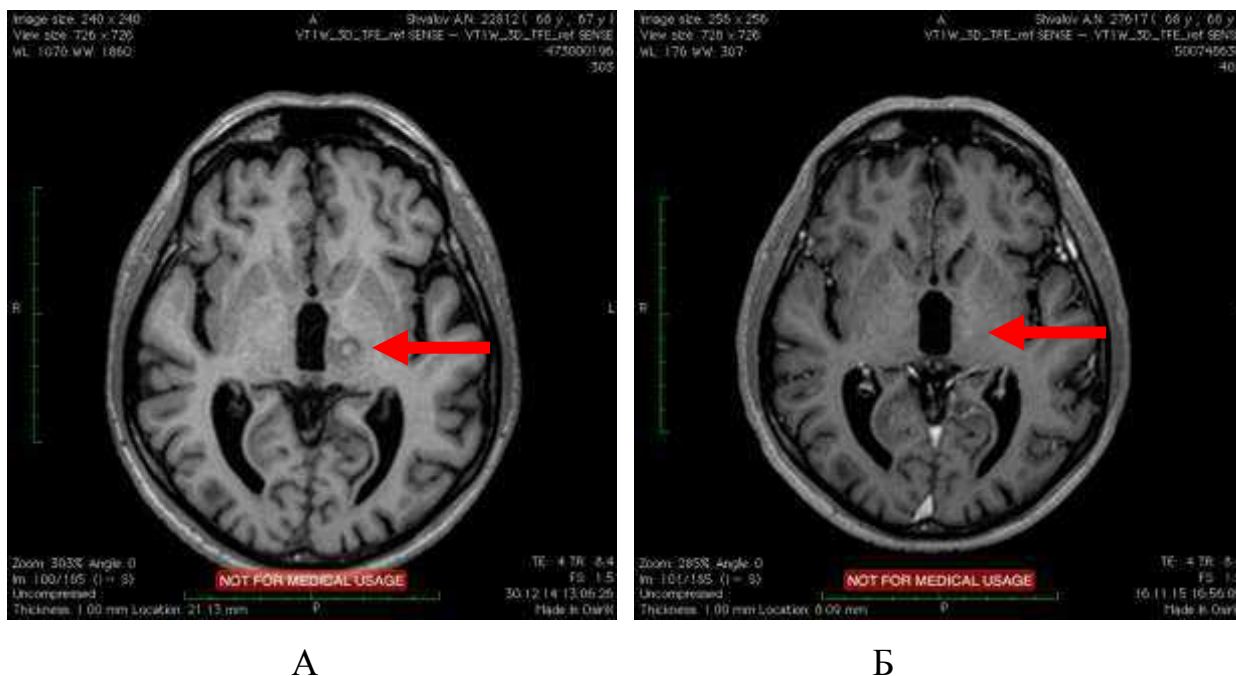
Всі хворі перенесли операцію добре. Після деструкції припинення тремору та нормалізація м'язевого тонуся наступали одразу майже в усіх випадках. Лише в одному спостереженні тремор припинився не одразу, а наступного дня після операції. В представленій серії хворих припинення тремору відмічено у 30 (96,8 %) із 31 випадків, а нормалізацію м'язевого тонуся спостерігали у 22 (88,0 %) із 25 хворих, у яких ригідність мала місце до операції.

Під час контрольного обстеження, яке було проведено через 1 рік після операції стан хворих був оцінений за шкалою денної активності Шваб-Інгланд та шкалою UPDRS. Встановлено, що показник денної активності Шваб-Інгланд у середньому становив  $88,4 \pm 7,3$  %, в той час як цей показник до операції становив  $62,4 \pm 6,2$  %. Після операції середні показники за шкалою UPDRS у період максимальної дії леводопи становив  $24,8 \pm 2,6$ , а в у період мінімальної дії леводопи –  $43,6 \pm 3,2$ . Таким чином, неврологічний стан хворих покращився на 53 % та 37 % відповідно у періоди максимальної та мінімальної дії леводопи. Хоча така відмінність не була статично достовірною. В той же час, під час оцінки показників III та IV розділів шкали UPDRS, які відображають рухову функцію та побічну дію специфічної протипаркінсонічної терапії встановлена достовірна відмінність у показниках до та після операції (табл. 5.8).

## Сумарні показники III та IV розділів шкали UPDRS

Вид операцій	До операції	Після операції	Достовірність
Період ON, бали	38	15	0,004
Період OFF, бали	46	26	0,032

Проведені повторні МРТ головного мозку після операції надали можливість продемонструвати зменшення розмірів зони деструкції з часом (рис. 5.1).



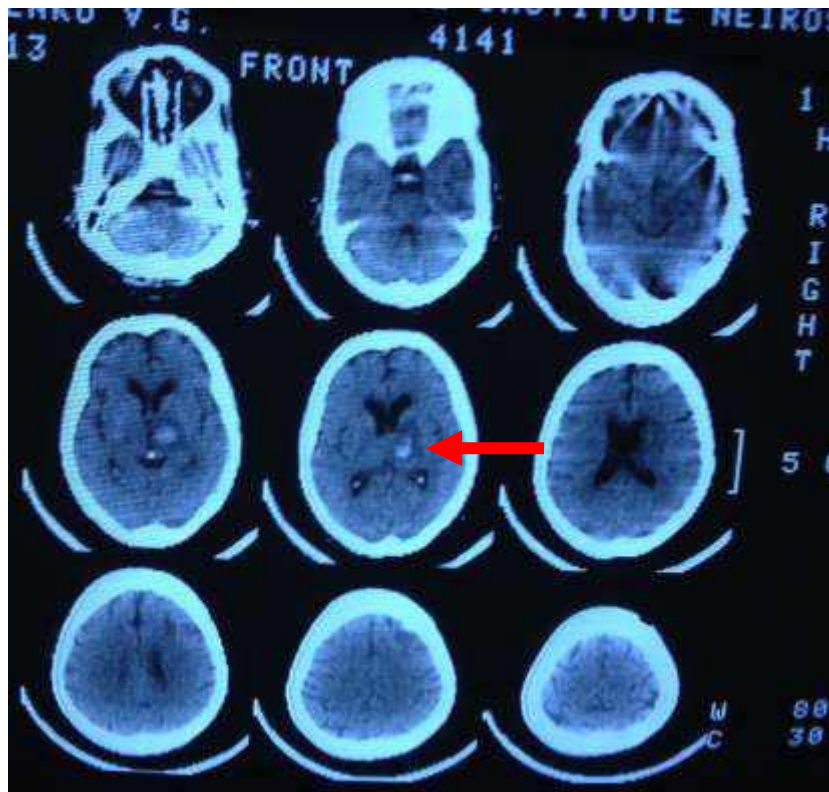
**Рисунок 5.1.** МРТ головного мозку хворого III. Зона деструкції в ділянці вентроінтермедіального ядра Vim лівого таламусу. А – наступний день після операції; Б – через 6 місяців після операції

Через 1 рік після операції доза леводопа терапії зменшилась в середньому на 25.4 % у порівнянні з доопераційним періодом, а саме з  $860,9 \pm 85,2$  мг на добу до  $612,4 \pm 48,3$  мг на добу.

Після однобічної таламотомії МФ регресували у 19 (61,3 %) із 31 хворих. В більшості спостереженнях регресували феномени непередбачуваного «виключення» та раптового застигання на місці (“freezing”). В той час як

феномени «включення - виключення» («on-off») та «зношування» регресували в меншій мірі після однобічної таламотомії. Припинення або істотний регрес ЛД спостерігалися в 7 з 17 (41,2 %) хворих. Зокрема у 6 хворих припинилися дискінезії піку дози і ще в 3 випадках відмічено регрес дискінезії лікувального плато.

Після однобічної таламотомії хірургічні ускладнення виникли в 2 (6,4 %) випадках. В 1 (3,2 %) хворого розвився крововилив у місці радіочастотної деструкції. Внутрішньомозковий крововилив не супроводжувався проривом у шлуночкову систему і лікувався медикаментозно. Після крововиливу у хворого виник спастичний геміпарез в контрлатеральних кінцівках, більше в носі, який регресував протягом 6 місяців після операції (рис. 5.2). Ще в 1 (3,2 %) спостереженні виникла локальна ішемія в місці деструкції. В обох випадках неврологічний дефіцит мав транзиторний характер [103, 235].



**Рисунок 5.2.** КТ хворого Д. на наступний день після стереотаксичної правобічної таламотомії. Внутрішньомозковий крововилив у місці деструкції

В заключення слід відмітити, що стереотаксична однобічна радіочастотна таламотомія ефективно усуває тремор та ригідність, сприяє регресу МФ та ЛД. Стереотаксична таламотомія рекомендується хворим похилого віку, у котрих переважає тремтлива форма захворювання, особливо однобічна. Регрес МФ та дискінезій може бути пов'язаним із зменшенням на чверть (28,9 %) дози леводопа-терапії. Слід зазначити, що вендролатеральні ядра таламусу залучені у кірково-таламо-мозочковий тракт, який відіграє одну із провідних ролей у патогенезі хвороби Паркінсона. Проекційні волокна з моторної та премоторної кори надходять до вендролатеральних ядер таламусу, який, в свою чергу, має проекційні зв'язки з внутрішнім сегментом блідої кулі. За допомогою каскадних механізмів із залученням цілої низки підкіркових структур, а також мозочку та кори великих півкуль бліда куля відіграє вирішальну роль у розвитку леводопа-викликаних дискінезій. Тому деструкція вендролатеральних ядер таламусу, зокрема проміжного ядра Vim опосередкованим чином призводить до регресу леводопа-викликаних дискінезій. Слід відмітити, що припинення тремору та нормалізація м'язевого тонусу позитивно вплинули на збільшення рухової активності хворих, покращення якості життя та соціально-побутової адаптації.

## **5.2 Результати стереотаксичної однобічної радіочастотної паллідотомії**

Однобічна стереотаксична деструкція медіанного сегменту блідої кулі виконана 18 хворим на ХП із ЛД. Серед них було 8 (44,4 %) чоловіків та 10 (55,6 %) жінок. Вік хворих коливався від 39 до 73 років (середній  $55,3 \pm 1,9$  роки). Ступінь тяжкості стану за шкалою Хен і Яра оцінено у 3,0 бали у 14 (77,8 %) хворих і 4,0 бали – у 4 (22,2 %). За шкалою денної активності Шваба-Інгланд стан оперованих хворих оцінений у середньому на 45,5 %, що відповідає значній залежності від сторонньої допомоги. Слід зазначити, що показники денної активності за шкалою Шваб-Інгланда були найгіршими у

порівнянні з іншими групами оперованих хворих і достовірно відрізнялися від хворих, яким були проведені однобічна таламотомія та двобічні аблятивні стереотаксичні втручання.

У 12 (66,7 %) хворих діагностована тремтливо-ригідна форма ХП, в 2 (11,41 %) спостереженнях – акінетико-ригідна і ще в 4 (22,2 %) спостереженнях – змішана тремтливо-акінетико-ригідна форма захворювання. Тривалість захворювання на момент хірургічного втручання коливалась від 6 до 18 років і в середньому становила  $11,6 \pm 0,6$  року.

Всі хворі даної групи до моменту хірургічного втручання приймали леводопа-замісну терапію, тривалість якої коливалась від 3 до 18 років (у середньому –  $8,4 \pm 0,9$  роки). Доза препарату леводопи становила від 500 до 3000 мг на добу (у середньому –  $1065,9 \pm 215,8$  мг на добу). Встановлено, що доза леводопи-терапії в даній групі була найвищою. Достовірно вищою вона була в порівнянні з хворими, яким проведена однобічна таламотомія ( $p = 0,04$ ) та хворими яким проведена таламотомія та контрлатеральна субталамотомія ( $p = 0,003$ ). Слід відмітити, що у хворих даної групи дебют захворювання був у більш молодому віці у порівнянні з іншими хворими. Захворювання характеризувалось не тільки раннім дебютом але й швидким проградієнтним перебігом, який призводив до ранньої інвалідизації хворих. Так, у 7 (87,5 %) із 8 хворих, у яких дискінезії виникли на третьому році прийому ЛЗТ належали до групи, яким проведена однобічна паллідотомія, в той час як у більшості інших спостережень дискінезії виникали після п'яти років специфічного лікування.

МФ мали місце у 11 (61,1 %) хворих, в той час як ЛД спостерігалися в усіх 18 (100,0 %) оперованих хворих. МФ мали комбінований характер, лише в 4 (22,2 %) спостереженнях флуктуації були ізольованими – у вигляді феномену «виснаження ефекту дози», який проявлявся скороченням тривалості дії разової дози препарату. У 8 (44,4 %) хворих відмічені феномени «виснаження ефекту дози», «включення – виключення» («on-off»). В 2 (11,1 %) випадках феномен «включення – виключення» поєднувався з феноменом раптового застигання

(“freezing”). До моменту хірургічного втручання тривалість моторних флуктуацій коливалася від 1,5 до 14 років (у середньому –  $6,1 \pm 2,2$  роки) після початку ЛЗТ. Як було вказано вище ЛД спостерігалися в усіх 18 (100,0 %) хворих, яким була проведена однобічна паллідотомія. У 4 (22,2 %) із них дискінезії були ізольованими, а саме в 2 (11,1 %) випадках мали місце дискінезії «піку дози» і ще в 2 (11,1 %) спостереженнях - дискінезії «дії», які виникали під час виконання цілеспрямованих рухів: гоління, писання, одягання та інших. У 14 (77,8 %) спостереженнях дискінезії були поліморфними. Дискінезії «піку дози» поєднувалися з дискінезіями «дії» в 5 (27,8 %) випадках та 6 (33,3%) з двофазними дискінезіями. Ще в 3 (16,7 %) спостереженнях мали місце дискінезії «періоду виключення» та непередбачувані «пароксизмальні» дискінезії. Клінічними проявами дискінезії були хореоформні та дистонічні гіперкінези, міоклінії і в одному випадку – гемібалізм. Частіше відмічались гіперкінези шиї, м'язів обличчя, язика, плечей, тулубу та кінцівок.

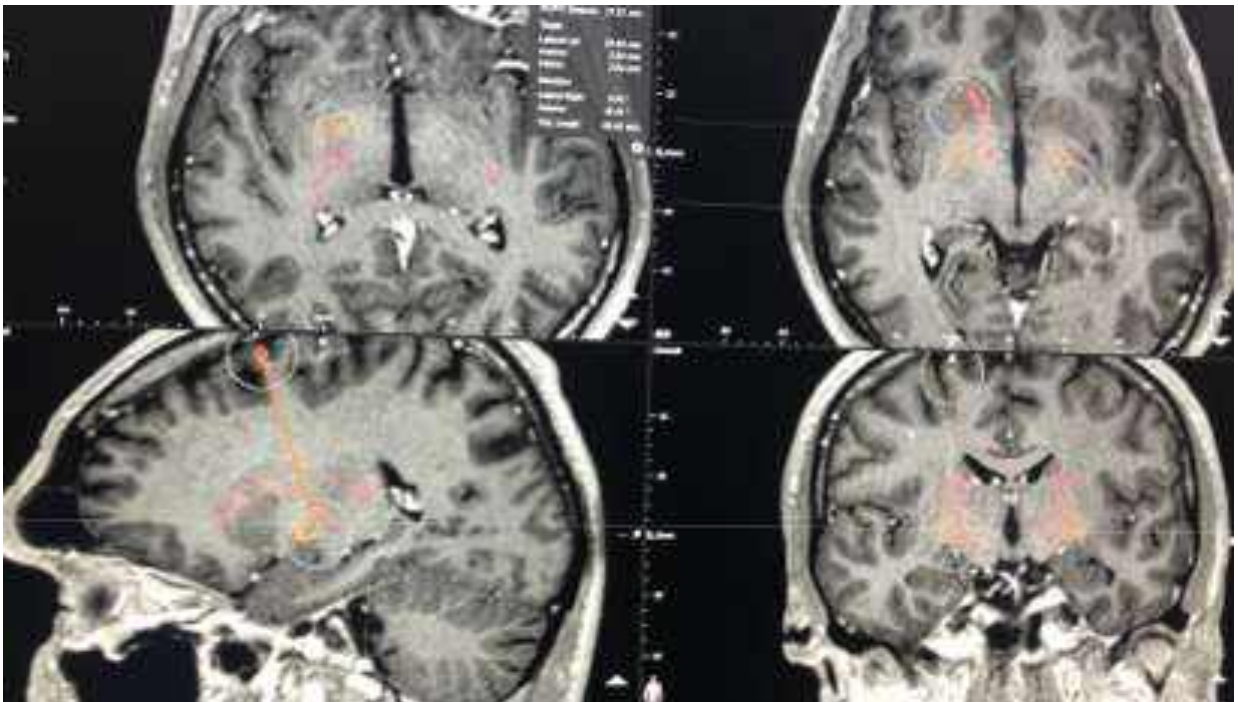
Тривалість ЛД коливалась від 3 до 16 років (у середньому –  $6,8 \pm 0,8$  року) після початку ЛЗТ. Наявність вираженої симптоматики захворювання у поєднанні з прогресуючими побічними ефектами леводопа-замісної терапії призводили до інвалідизації хворих, погіршення якості життя. Не дивлячись на відносно молодий вік, практично всі хворі були вимушені залишити свою роботу та обмежувати себе в повсякденній активності. У всіх спостереженнях як симптоми ХП, так і прояви побічних ефектів ЛЗТ були двобічними з переважанням симптоматики в одній із половин тіла.

За шкалою UPDRS стан хворих був оцінений у період максимальної дії препарату леводопи у  $64,2 \pm 4,1$  бали, у період мінімальної дії препарату – у  $89,5 \pm 5,2$  бали.

Стереотаксична деструкція задньовентральної частини GPi виконувалась таким самим способом, як і таламотомія. Після ідентифікації сенсомоторної ділянки GPi здійснювалась тестова макростимуляція з метою запобігання пошкодження зорового тракту та внутрішньої капсули. На відміну від таламотомії під час проведення паллідотомії здійснювалась не одна, а дві

деструкції. Спочатку здійснювалась деструкція глибинної або нижньої частини задньовентральної частини внутрішнього сегменту блідої кулі при  $75C^0$  з тривалістю 35 секунд, після чого електрод був видалений догори по ходу траєкторії на 2-3 міліметра і виконувалась друга деструкція при  $75C^0$  з тривалістю 90 секунд. Таким чином, об'єм нижнього вогнища деструкції був меншим, що дозволяло попередити ураження зорового тракту, який проходив на відстані 1,5 – 2,0 міліметри від нижнього вогнища деструкції.

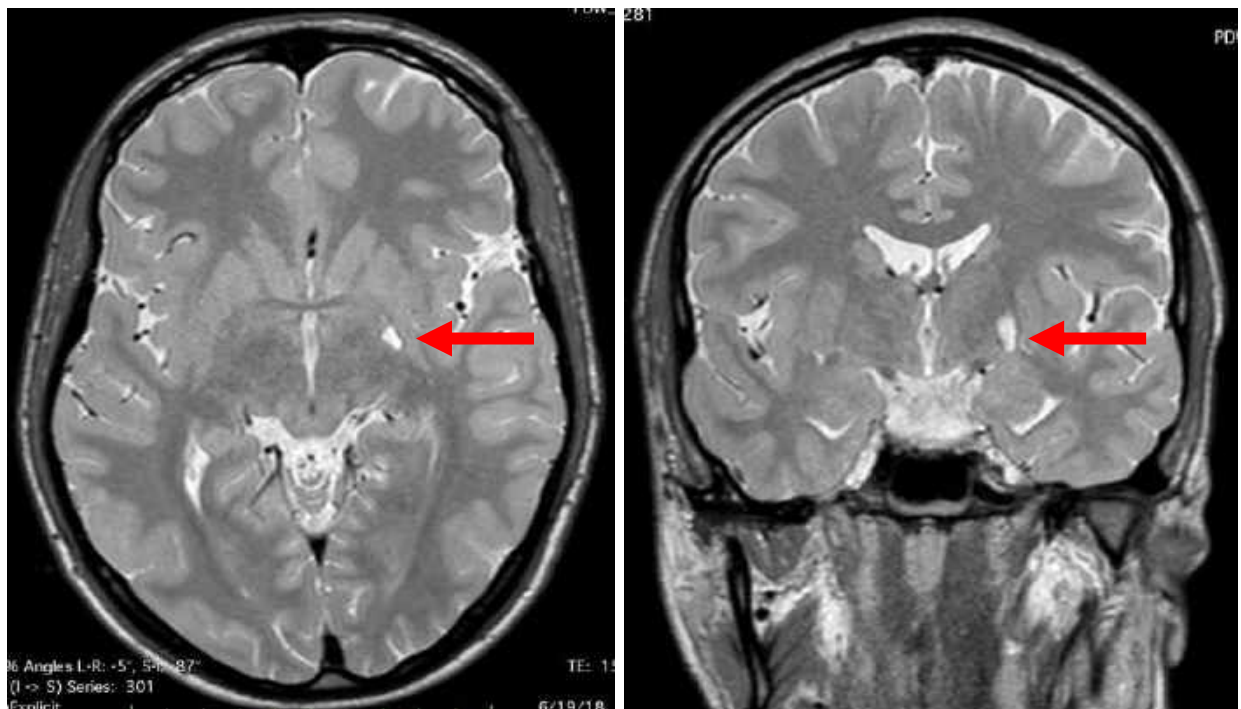
Слід зазначити, що під час виконання паллідотомії особлива увага приділялась траєкторії введення радіочастотного електроду. Для повної та ефективної деструкції задньовентральної частини GPi траєкторія введення електроду повинна була бути максимально вертикальною. Для забезпечення вертикального введення електроду трепанаційний отвір формувався на 10 – 15 міліметрів за коронарним швом на відстані біля 25 міліметрів від середньої лінії. Така траєкторія забезпечувала введення електроду під кутом у сагітальній площині (передньо-задній кут) в середньому  $14,8^0$  та в коронарній площині (латеральний кут) – в середньому  $7,3^0$  (рис. 5.3).



**Рисунок 5.3.** Траєкторія введення радіочастотного електроду для здійснення паллідотомії GPi

Після однобічної стереотаксичної паллідотомії GPi припинення тремору спостерігалось у меншій кількості хворих у порівнянні з іншими групами, а саме у 12 (75,0 %) з 16 спостережень, у яких він мав місце до операції. В той час як нормалізація м'язевого тону була відмічена майже в усіх випадках – у 16 (88,9 %) хворих. Гіпокінезія регресувала у 4 (66,7 %) із 6 хворих, у яких вона була до операції. Даний показник був значно вищим у порівнянні з хворими, яким було здійснена однобічна таламотомія та таламотомія в комбінації з контрлатеральною субталамотомією, однак відмінність не була статично достовірною.

З метою верифікації вогнища деструкції всім хворим проводилось контрольне МРТ дослідження у термін від 6 до 12 місяців після операції, метою якого було встановлення локалізації та об'єму абляції (рис. 5.4).



**А**

**Б**

**Рисунок 5.4.** МРТ хворого Т. через 10 місяців після паллідотомії GPi. А – аксіальна проекція; Б – коронарна проекція

Після однобічної паллідотомії показники UPDRS покращилися на 55% в період «включення» – з  $64,2 \pm 4,1$  до  $28,9 \pm 2,6$  балів та на 47% в період



«виключення» – з  $89,5 \pm 5.2$  до  $47,4 \pm 3.7$  балів. Середня доза леводопа терапії зменшилась з  $1065,9 \pm 215,8$  мг на добу до  $880,4 \pm 115,4$  мг, тобто на 17.4%.

Аналіз динаміки регресу побічних ефектів ЛЗТ після паллідотомії показав, що МФ зникли або значно регресували у 7 (63,6 %) із 11 хворих, у яких вони мали місце до операції. Найбільш виражений регрес стосувався феноменів «включення - виключення» («on-off») та «виснаження ефекту дози».

Припинення або істотний регрес ЛІД у контрлатеральних кінцівках спостерігалися у 16 із 18 (88,9 %) хворих. Припинилися дискінезії «дії», «піку дози», «періоду виключення» та двофазні дискінезії. В 1 (5,6 %) спостереженні практично не змінилися непередбачувані «пароксизмальні» дискінезії. Слід зазначити, що нами спостерігався частковий регрес дискінезій в іпсілатеральних кінцівках, що вказує на досягнення нами позитивного двобічного ефекту після однобічної паллідотомії. Отримані дані надають можливість стверджувати, що стереоатксічна однобічна паллідотомія є надзвичайно ефективним методом лікування ЛІД і дещо менш ефективно впливає на МФ [103, 235].

Регрес моторних проявів ХП в поєднанні із значним зменшенням вираженості або припиненням моторних флуктуацій та ЛІД сприяв значному покращенню якості життя та соціальної адаптації оперованих хворих. Позитивний результат хірургічного втручання підтверджено даними покращення за шкалою денної активності Шваб-Інгланд, а саме зростання середнього показника з 45,5% до 78,4%.

Післяопераційні ускладнення виникли у 1 (5,6 %) хворого, в якого одразу після операції виникла локальна ішемія у місці деструкції, яка призвела до дизартрії та значної постуральної нестабільності (рис. 5.5). На фоні відновної, ноотропної та судинної терапії, симптоматика регресувала протягом трьох місяців після операції.

Після однобічної паллідотомії неврологічні ускладнення мали місце в 1 (5,6 %) спостереженні, коли у хворого виникли дизартрія та контрлатеральний

геміпарез. Геміпарез регресував протягом двох місяців на фоні відновної терапії.



**Рисунок 5.5.** КТ головного мозку хворого на 3-й день після операції. Ішемія в ділянці деструкції ядра GPi

Бліда куля (pallidum) відіграє одну із провідних ролей у патогенезі розвитку ЛД. Внаслідок загибелі допамінергічних нейронів чорної субстанції відбуваються порушення нейрональної циркуляції між моторною корою та стріо-паллідарною системою, що призводить до генерації невимушених дистонічних гіперкінезів. Деструкція сенсомоторної ділянки внутрішнього сегменту блідої кулі GPi, яка розміщена в задньо-вентральній частині GPi і має нейрональні сполучення з моторною корою, призводить до блокування розвитку ЛД. Нами було встановлено, що з часом, через 4-6 років після однобічної паллідотомії у хворих не відновлювалися дискінезії в контрлатеральних кінцівках та не відмічалось їх посилення в іпсилатеральних

кінцівках, навіть у випадках збільшення дози леводопа-терапії, у зв'язку з прогресуючим перебігом захворювання.

### **5.3 Результати двобічних стереотаксичних аблятивних втручань**

На теперішній час відношення до двобічних стереотаксичних аблятивних втручань лишається суперечливим. Одним із основних обмежень проведення деструктивних стереотаксичних втручань є високий ризик розвитку психоневрологічних ускладнень після двобічних операцій. Враховуючи те, що більшість хворих на ХП, які є потенційними кандидатами до хірургічного втручання мають тривалий анамнез захворювання та двобічний характер ураження питань, щодо проведення двобічних деструктивних операцій є актуальним та відкритим.

У дослідження включено 27 (30,0 %) хворих на хворобу Паркінсона, яким були виконані двобічні стереотаксичні аблятивні втручання, а саме у 15 (16,7 %) випадках - стереотаксична таламотомія та контрлатеральна паллідотомія (група Vim-GPi) та в 12 (13,3 %) випадках - стереотаксична таламотомія та контрлатеральна субталамотомія (група Vim-STN). Всім хворим хірургічне лікування проводилось в два етапи. Спочатку виконувалась деструкція вентролатерального інтермедіального ядра таламусу (Vim). Під час другої операції проводилась деструкція медіанного сегменту контрлатеральної блідої кулі (GPi) або деструкція контрлатерального STN.

Вік хворих коливався від 47 до 72 років і в середньому становив у групі Vim-GPi -  $56,5 \pm 2,1$  року, в групі Vim-STN -  $59,1 \pm 2,1$  року. Серед оперованих хворих було 6 (40,0 %) чоловік та 9 (60,0 %) жінок в групі Vim-GPi та 4 (33,3 %) чоловіків та 8 (66,7 %) жінок в групі Vim-STN. Тривалість захворювання складала від 4 до 18 років і в середньому складала  $10,7 \pm 1,2$  роки для хворих групи Vim-GPi та  $8,8 \pm 1,0$  роки для хворих групи Vim-STN.

У групі Vim-GPi в 10 (66,7 %) хворих встановлена тремтливо-ригідна форма ХП, ще в 5 (33,3 %) хворих - тремтливо-акінетико-ригідна форма. В

даній групі не було хворих, які б мали ізольовану тремтливу та акінетико-ригідну форми ХП. У групі Vim-STN тремтливо-ригідна форма мала місце в переважній більшості хворих - 8 (66,6 %) спостережень, ще в 2 (16,7 %) спостереженнях визначена ізольована тремтлива форма захворювання.

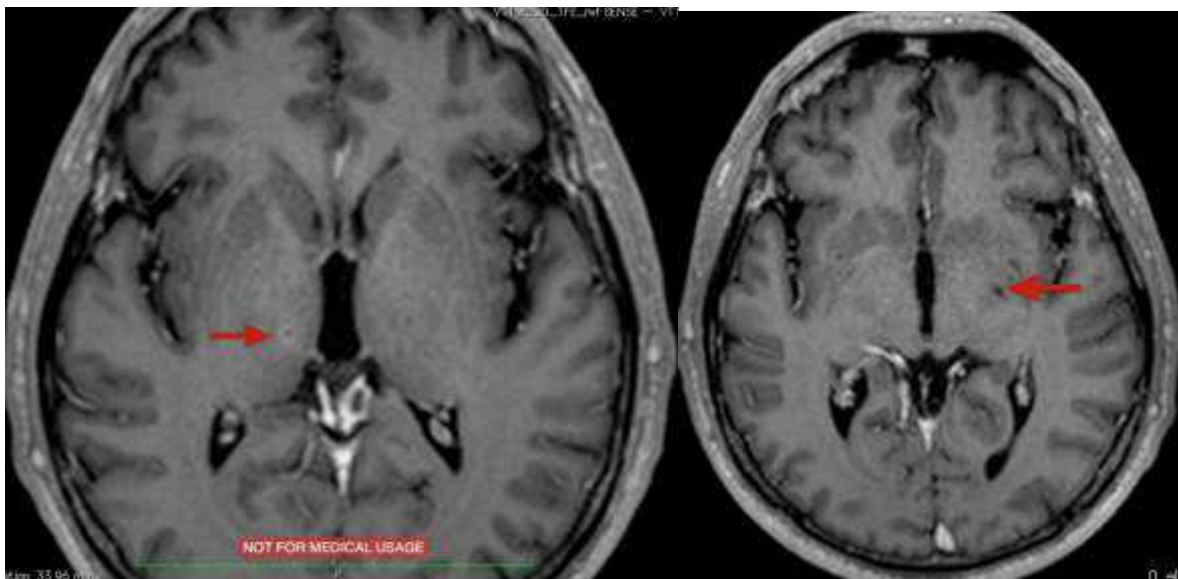
Хворим, яким виконана таламотомія та контрлатеральна паллідотомія тяжкість стану на момент другої операції за шкалою Хен і Яра було оцінено у 3,0 бали в 11 (73,3 %) спостереженнях і 4,0 бали – в 4 (26,7 %) випадках. Час між двома хірургічними втручаннями становив від 1 до 7,5 років (у середньому  $3,5 \pm 0,5$  року). В 11 (73,3 %) хворих за шкалою денної активності Шваб-Інгланда стан оцінено у 50 %, що відповідало достатній залежності від сторонньої допомоги, коли хворий більше ніж в половині ситуацій потребує сторонньої допомоги, в 4 (26,7 %) спостереженнях стан оцінено в 60 %. Середній бал за шкалою денної активності Шваб-Інгланда становив 52,5 %. Тривалість ЛЗТ коливалась від 3 до 21 років (у середньому -  $7,6 \pm 1,0$  роки). Доза препарату леводопи на момент другого хірургічного втручання коливалась від 400 до 1600 мг на добу (у середньому -  $857,4 \pm 197,5$  мг на добу).

У всіх хворих, яким виконана таламотомія та контрлатеральна паллідотомія мали місце побічні ефекти ЛЗТ. МФ були відмічені у 15 (100,0 %) хворих, в той час як ЛІД спостерігалися в 11 (73,3 %) оперованих хворих. МФ проявлялися феноменами «включення - виключення» та «виснаження ефекту дози», «нерівномірної дії препарату протягом доби». В 2 (13,3 %) випадках було відмічено феномен «йо-йонг», що клінічно проявлявся хаотичними швидкими коливаннями стану хворого між надмірною руховою активністю та практично повною нерухомістю. ЛІД в усіх 11 (73,3 %) спостереженнях були двобічними. У хворих спостерігалися дискінезії «піку дози», двофазні дискінезії та непередбачувані «пароксизмальні» дискінезії. Тривалість леводопа-викликаних дискінезій коливалась від 1,5 до 10,0 років (у середньому –  $4,1 \pm 1,5$  роки) після початку ЛЗТ.

Показники шкали UPDRS в групі Vim-GPi були невисокими у порівнянні з іншими хворими, період максимальної дії препарату леводопи

становили  $59,5 \pm 4,4$  бали, у період мінімальної дії препарату – у  $79,8 \pm 5,3$  бали.

Хірургічні втручання виконувалися по стандартному протоколу з використанням сучасної плануючої станції, прямим та непрямим методом розрахунку координат мішеней деструкції. Післяопераційний катамнез простежено у термін від 3 до 7,5 років (у середньому  $5,3 \pm 1,3$  роки). Під час контрольних оглядів здійснювалось неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження хворих (рис. 5.6).



А

Б

**Рисунок 5.6.** МРТ головного мозку хворого Б. Зони радіочастотної деструкції через 2 роки після операції. А - проміжне вентролатеральне ядро таламусу (Vim) праворуч. Б - внутрішній сегмент блідої кулі (GPi) ліворуч

Після другої операції у 11 (73,3 %) хворих повністю припинилися тремор та ригідність, в певній мірі регресувала гіпокінезія – у 60,0 %. Після операції ЛІД регресували в 9 (81,8 %) із 11 хворих, у яких вони мали місце до хірургічного втручання. Регрес МФ був відмічений у 11 (73,3 %) з 15 випадків, лише в 4 (26,7 %) хворих після операції лишився феномен «виснаження ефекту дози».

Слід зазначити про істотне зниження дози леводопи після двобічної деструкції, яка в середньому знизилась із  $857,4 \pm 197,5$  до  $512,8 \pm 89,6$  мг на добу, тобто на 40,2 %. Регрес екстрапірамідних гіперкінезів, припинення або зменшення вираженості МФ та дискінезій на фоні зменшення дози ЛЗТ призвело до покращення якості життя оперованих хворих, що дозволило покращити показники денної активності за шкалою Шваб-Інгланда, з 52,5 % до 72,7 %. Відмічена позитивна динаміка стану хворих за показниками шкали UPDRS. Встановлено що період максимальної дії препарату леводопи показники UPDRS покращилися на 64,4 % (з  $59,5 \pm 4,4$  до  $21,2 \pm 1,1$  бали), а в період мінімальної дії препарату - на 52,9 % (з  $79,8 \pm 5,3$  до  $37,6 \pm 2,2$  бали) [236].

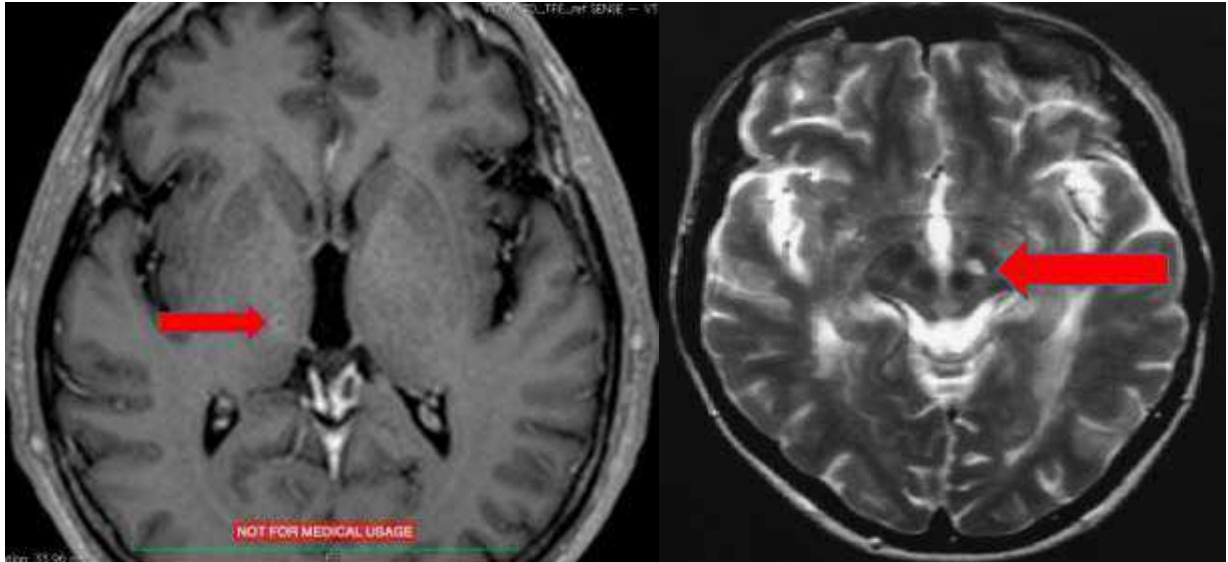
Операційне ускладнення у вигляді локальної ішемії виникло в 1 (6,7 %) хворого, яке призвело розвитку дизартрії та псевдобульбарного паралічу. На фоні відновної терапії вищевказані неврологічні порушення дещо регресували, проте повністю не зникли. В 1 (6,7 %) хворого після другої операції виникли гіпофонія і ще в 1 (6,7 %) випадку розвився псевдобульбарний параліч, який регресував через 6 місяців після операції.

Хворим, яким виконана таламотомія та контрлатеральна деструкція субталамічного ядра тяжкість стану на момент другої операції за шкалою Хен і Яра оцінено у 2,0 бали - в 2 (25,0 %) випадках, в 3,0 бали в 8 (50,0 %) спостереженнях, 4,0 бали - в 2 (25,0 %) випадках (у середньому – 3,0). Таким чином, в даній групі ступінь тяжкості хвороби Паркінсона був найнижчий, у порівнянні з іншими хворими. Проміжок часу між двома хірургічними втручаннями становив від 1,5 до 6,5 років (у середньому  $3,7 \pm 1,5$  року). Стан хворих за шкалою денної активності Шваб-Інгланда коливався від 50 % до 80 % (у середньому 59,6 %). На відносно легший перебіг захворювання та стан хворих вказували найнижчі показники UPDRS, порівнюючи з іншими хворими. У групі Vim-STN в період максимальної дії препарату леводопи показники UPDRS оцінені у  $54,2 \pm 4,1$  бали, у період мінімальної дії препарату – у  $70,8 \pm 4,8$  бали.

Тривалість ЛЗТ коливалась від 2 до 10 років (у середньому -  $6,0 \pm 1,1$  роки). Доза препарату леводопи на момент другого хірургічного втручання коливалась від 375 до 11750 мг на добу (у середньому -  $367,5 \pm 116,7$  мг на добу). У всіх хворих на момент хірургічного втручання мали місце VA, а саме у 6 (50,0 %) спостереженнях феномени «включення - виключення» та «виснаження ефекту дози», у 3 (25,0 %) випадках феномени «включення - виключення» та «нерівномірної дії препарату протягом доби», в 2 (16,7 %) - феномени «відстроченого виключення» та «нерівномірної дії препарату протягом доби» і в 1 (8,3 %) спостереженні - феномени «включення - виключення», «відстроченого виключення» та «йо-йонг». Таким чином у всіх хворих не було відміченого одного ізольованого виду моторних флуктуацій, у всіх спостереженнях вони були поліморфні. Тривалість моторних флуктуацій в даній групі хворих коливалась від 1,5 до 5,5 років (у середньому -  $1,3 \pm 1,0$  роки). Слід зазначити, що в даній групі хворих не було ЛД. Досвід попередніх досліджень та аналіз сучасної літератури вказували на високий ризик появи гемібалізму та деяких інших гіперкінезів після субталамотомії у хворих з ЛД.

Після операції припинення тремору або значний його регрес спостерігався у 11 (91,7 %) хворих, нормалізація м'язового тону мала місце у 8 (80,0 %) з 10 хворих, у яких ригідність констатована до операції, гіпокінезія регресувала в 1 (50,0 %) з 2 хворих. Корекція вищевказаних рухових розладів сприяла виправленню постави, поліпшенню ходи, збільшенню рухової активності. Регрес МФ відзначений у 10 з 12 (83,3 %) хворих, у яких флуктуації мали місце до хірургічного втручання. Після операції доза леводопа-терапії зменшилася в середньому на 24.8% - з  $367,5 \pm 116,7$  до  $276,5 \pm 94,4$  мг / добу, що також позитивно впливало на припинення або зниження вираженості МФ. Через 1 рік після операції відзначено збільшення показників UPDRS у періоді «включення» - на 50%, у періоді «виключення» - на 34% [237]. Всі вищезазначені фактори позитивно вплинули на покращення якості життя і соціально-побутову адаптацію хворих, що було підтверджено зростанням показників шкали денної активності Шваб- Інгланд: з

доопераційних 59,6 % до післяопераційних 85,5 %. У більшості випадків контрольне МРТ головного мозку дозволяло визначити вогнище радіочастотної термодеструкції (Рис. 5.7).



А

Б

**Рисунок 5.7.** МРТ головного мозку хворого В. Зони радіочастотної деструкції через 1.5 роки після операції. А - проміжне вентролатеральне ядро таламусу. Б – субталамічне ядро

Післяопераційні ускладнення відзначені у 2 (16,7 %) хворих. В обох випадках вони виникли після субталамотомії і клінічно проявилися розвитком минушого гемібалізму у контрлатеральних кінцівках. Виникнення гемібалізму після субталамотомії спонукало нас більш детально вивчити причини розвитку даного ускладнення. Ми розділили оперованих хворих на дві групи. До першої групи були включені 6 хворих, яким деструкція проводилась радіочастотним електродом діаметром 2,1 мм, довжиною 2,0 мм робочої частини, при цьому перед остаточною деструкцією була проведена одна тестова термодеструкція при температурі 45<sup>0</sup>С тривалістю 30 сек. II групу склали також 6 хворих, яким деструкція субталамічного ядра була проведена радіочастотним електродом з робочою частиною діаметром 1,4 мм, довжиною 3,0 мм, що спричинювало менший об'єм деструкції [238]. У II групі були



проведені 3 попередні тестові термодеструкції при температурі 45°C, 50°C і 60°C тривалістю 30 сек кожна з проміжком у 2 хв (табл. 5.8).

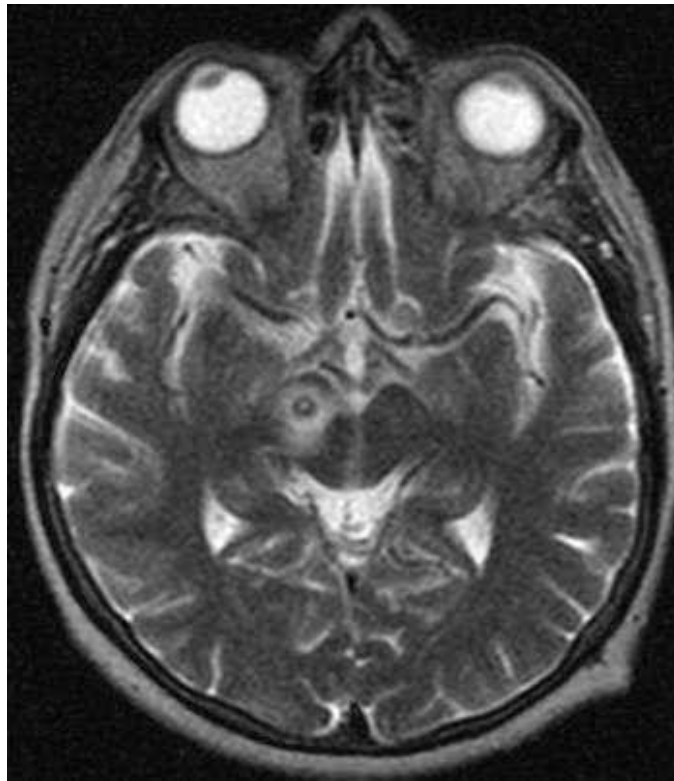
Таблиця 5.8

**Клінічна характеристика та аналіз ускладнень у хворих, яким проведена таламотомія та контрлатеральна субталамотомія**

Показник	Підгрупа 1, n=6	Підгрупа 2, n=6	Разом
Вік на момент першої операції, роки	58,8 ± 3,5	53,3 ± 1,7	56,6 ± 3,1
Вік на момент другої операції, роки	61,6 ± 3,6	59,1 ± 2,4	60,1 ± 3,3
Інтервал між операціями, роки	2,4 ± 0,5*	4,8 ± 1,4*	3,6 ± 1,2
Тривалість хвороби Паркінсона, роки	8,6 ± 0,7	9,1 ± 1,2	8,8 ± 1,0*
Доза леводопи, мг/добу	340,4 ± 88,2	425,5 ± 122,1	367,5 ± 116,7
Тривалість леводопатерапії, роки	4,6 ± 0,7	6,8 ± 1,2	6,0 ± 1,0
Моторні флуктуації	6 (100 %)	6 (100 %)	12 (100 %)
Леводопа-індуковані дискінезії	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Ускладнення після контрлатеральної субталамотомії</b>			
Гемібалізм	2 (30 %)	0 (0 %)	2 (17 %)

*Примітка.* \* – Достовірність відмінностей показників між підгрупами

Після субталамотомії у двох хворих першої групи виник гемібалізм, тоді як у хворих другої групи такого ускладнення не було, незважаючи на те, що в другій підгрупі тривалість захворювання, дози леводопатерапії та її тривалість були більшими. Отже, встановлено чинники, які можуть призвести до гемібалізму після субталамотомії, а саме велике вогнище деструкції та невеликий інтервал між операціями (менше 4 років) (рис 5.8).



**Рисунок 5.8.** МРТ головного мозку хворої Г. Обширна зона деструкції правого субталамічного ядра, яка викликала транзиторний гемібалізм в контрлатеральних кінцівках

Отримані результати двобічної стереотаксичної деструкції підкіркових структур продемонстрували високу ефективність та безпечність таких хірургічних втручань у лікуванні ХП. Стереотаксична таламотомія та наступна контрлатеральна паллідотомія призводять до нормалізації моторних функцій, зростанню рухової активності та покращенню якості життя хворих. Позитивні результати проведених хірургічних втручань можна пояснити деструкцією підкіркових ядер, задіяних в патогенезі захворювання, а також можливістю зниження дози препарату леводопи, що призвело до усунення побічної дії медикаментозної терапії.

Стереотаксична радіочастотна таламотомія і контрлатеральна субталамотомія привела до припинення тремору і нормалізації м'язевого тонузу більш ніж у 90,0 % оперованих хворих, при цьому регрес гіпокінезії спостерігався у 66,7 % спостережень. У представленій серії хворих операційні

ускладнення виникли у 2 (16,7 %) хворих після деструкції субталамічного ядра і клінічно проявилися минушим контрлатеральним гемібалізмом. Були виявлені несприятливі фактори, які збільшували ризик виникнення гемібалізму. У першу чергу - це великий діаметр радіочастотного електроду, який викликав велику зону деструкції, короткий проміжок між повторними хірургічними втручаннями та проведення повторних тестових деструкцій із поступово наростаючою температурою, що сприяло ранньому виявленню і запобіганню розвитку неврологічних ускладнень, .

#### **5.4 Результати імплантації нейростимулюючої системи для двобічної стимуляції субталамічних ядер**

На теперішній час ГМС є найбільш поширеним методом хірургічного лікування ХП. ГМС має суттєві переваги у порівнянні з класичними аблятивними хірургічними втручаннями, а саме: високу ефективність при різних формах захворювання, зокрема акінетичній формі, можливість одночасної двобічної стимуляції підкіркових структур головного мозку, можливість індивідуального підбору оптимальних параметрів стимуляції неінвазивним способом [5].

У дослідження включено 14 хворих на ХП, яким була проведена імплантація внутрішньомозкових електродів для двобічної нейростимуляції–STN. Оперовані хворі мали важку форму ХП, яка характеризувалась проградієнтним перебігом, низькою ефективністю медикаментозної терапії, побічними ефектами від протипаркінсонічної терапії та прогресуючою соціально-побутовою дезадаптацією. Вік хворих коливався від 31 до 70 років (у середньому  $56,6 \pm 3,1$  роки). Із них було 11 чоловіків (78,6 %) та 3 жінок (21,4 %). Тривалість захворювання складала від 3 до 17 років (у середньому  $9,1 \pm 1,0$  роки).

Вік дебюту захворювання хворих даної групи відповідав середньостатистичним показникам, однак особливою ознакою клінічних

проявів ХП у даних хворих був швидкий проградієнтний перебіг захворювання, необхідність вживання високих доз ЛЗТ. У 2 (14,3 %) хворих діагностована тремтливо-ригідна форма, в 4 (28,6 %) спостереженнях – акінетико-ригідна, ще в 8 (57,1 %) спостереженнях – змішана тремтливо-акінетико-ригідна форма захворювання. Слід відмітити, що в даній групі не було хворих із ізольованою тремтливою формою, проте кількість хворих із змішаною тремтливо-акінетико-ригідною формою була достовірно більше у порівнянні з іншими групами хворих.

Ступінь тяжкості стану за шкалою Хен і Яра оцінено у 3.0 бали в 8 (57,1 %) хворих і 4.0 бали - у 6 (42,9 %) випадках (у середньому  $3,4 \pm 0,2$ ). За шкалою денної активності Шваб-Інгланд у 9 (64,3 %) спостереженнях стан хворих оцінений у 60 %, що відображає виражену залежність хворих, які можуть виконувати без сторонньої допомоги тільки деякі завдання. У 3 (21,4 %) хворих стан оцінено у 50 %, що характеризує виражену залежність хворих, яким необхідна стороння допомога у 50 % випадків будь-яких їх дій, також у цих хворих мала місце виражена сповільненість та утруднення під час виконання будь-якої роботи. В (14,3 %) випадках стан хворого оцінено у 40 % за шкалою Шваб-Інгланда. У середньому за шкалою денної активності Шваб-Інгланда стан оперованих хворих оцінений на 50,0 %. Такий показник відображає значну залежність хворого від сторонньої допомоги. На такий низький показник якості життя хворих суттєво впливали два фактори, а саме, наявність акінезії та побічних ефектів від леводопа-замісної терапії. Показники шкали UPDRS в даній групі були найнижчими у порівнянні з іншими хворими, залученими в дослідження і в середньому становили в період максимальної дії препарату леводопи у  $71,4 \pm 4,7$  бали, у період мінімальної дії препарату – у  $93,5 \pm 5,1$  бали.

Більшість хворих, яким проведена імплантація нейростимулюючої системи приймали леводопа-препарати, які на початку лікування були ефективними. Леводопа-терапія призводила до регресу гіпокінезії, ригідності, зменшення тремору. На момент хірургічного втручання ЛЗТ отримували 13

хворих (92,9 %), тривалість якої в середньому склала  $5,8 \pm 0,9$  роки (тривалість коливалась від 3 до 10 років). Доза леводопи коливалась від 500 до 1300 мг на добу (у середньому -  $1194,5 \pm 150,4$ ). Один (7,1 %) хворий припинив вживати леводопу за 6 місяців до імплантації нейростимулюючої системи, у зв'язку з появою та прогресуванням побічних явищ зі сторони шлуночко-кишкового тракту, зокрема – нудоти, зниження апетиту, закріпів.

Побічні ефекти ЛЗТ мали місце у всіх хворих. МФ були відмічені у 13 (92,9 %) хворих, в той час як ЛІД спостерігалися в 12 (85,7 %) оперованих хворих. Ізольовані побічні ефекти мали місце в 2 спостереженнях (14,3 %), в одному (7,1 %) випадку спостерігалися двофазні дискінезії, в другому (7,1 %) - МФ у вигляді феноменів «включення - виключення» та раптового застигання (“freezing”). У більшості хворих, яким імплантувалась нейростимулююча система МФ мали комбінований характер. У 6 (42,9 %) хворих відмічені феномени «виснаження ефекту дози», «включення - виключення» («on-off»). В 4 (28,6 %) випадках феномен «включення - виключення» поєднувався з феноменом раптового застигання (“freezing”), в 3 (21,4 %) хворих спостерігалась феномени «виснаження ефекту дози», «включення - виключення» та раптового застигання. До моменту хірургічного втручання тривалість МФ коливалась від 2,5 до 7 років (у середньому –  $3,5 \pm 1,8$  роки) після початку ЛЗТ.

ЛІД клінічно проявлялися типовими дистонічними, в рідких випадках, міоклонічними гіперкінезами шиї, м'язів обличчя, плечей, тулубу та кінцівок. В переважній більшості хворих – 10 із 12 (83,3 %) гіперкінези були двобічними, лише в 2 (16,7 %) спостереженнях гіперкінези мали однобічний характер. Слід зазначити, що в усіх хворих дискінезії були поліморфними. Дискінезії «піку дози» поєднувалися з дискінезіями «дії» в 3 (21,4 %) випадках, дискінезії «піку дози» поєднувалися з двофазними дискінезіями в 4 (28,6 %) випадках та в 3 (21,4 %) спостереженнях з непередбачуваними «пароксизмальними» дискінезіями. Ще в 2 (14,3 %) спостереженнях мали місце дискінезії «періоду виключення» та непередбачуваної

«пароксизмальній» дискінезії. Тривалість ЛІД коливалась від 1,5 до 6,5 років (у середньому –  $2,8 \pm 0,8$  роки) після початку ЛЗТ.

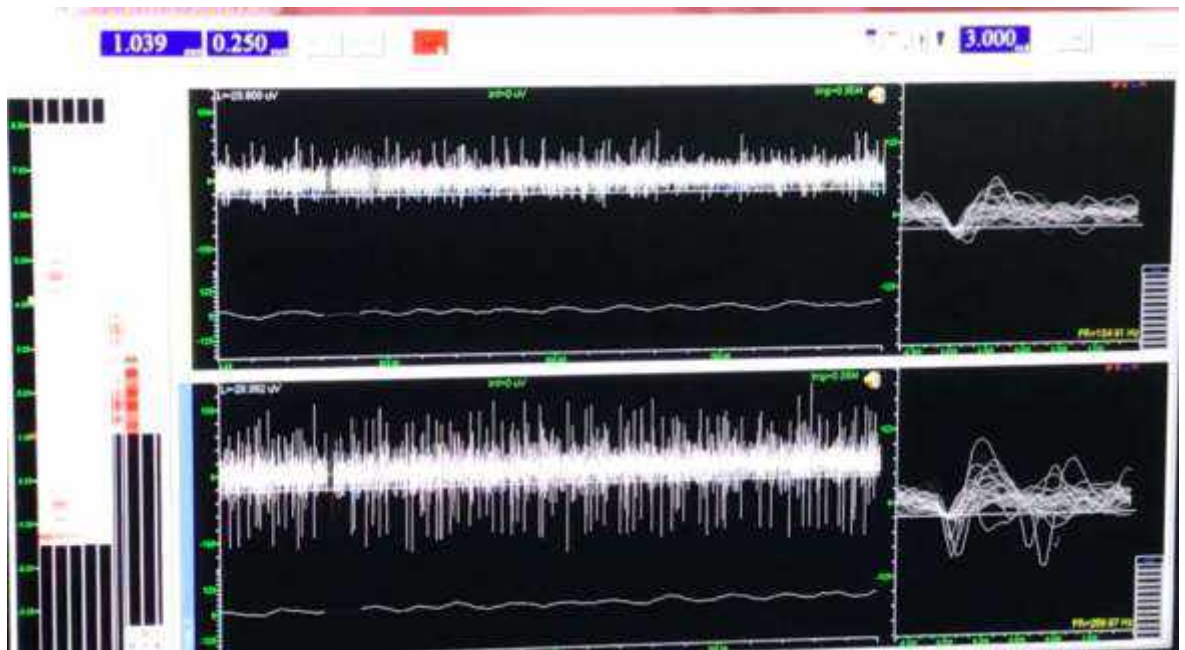
Імплантація нейростимулюючої системи 10 (71,4 %) хворим проводилась одним етапом і 4 (28,6 %) хворим – в два етапи. Під час першого етапу здійснювалась імплантація внутрішньомозкових електродів в субталамічні ядра обох півкуль головного мозку. Така операція виконувалась під “wake-up” анестезією, завдяки якій вдавалось здійснити інтраопераційну тестову мікро- та макростимуляцію під час яких проводилась оцінка регресу тремору і ригідності м’язів. Отримані дані допомагали визначити оптимальне місце імплантації внутрішньомозкового електроду. Через 3-4 дні після першого хірургічного втручання виконувався другий етап операції, який полягав в імплантації нейрогенератора та підключення через подовжувачі до нього внутрішньомозкових електродів. Друга операція виконувалась під загальним знеболенням та зі штучною вентиляцією легень.

З метою додаткового електрофізіологічного контролю коректного розміщення внутрішньомозкових електродів 6 (42,9 %) хворим була проведена інтраопераційна реєстрація електричної активності підкоркових ядер за допомогою мікроелектродів (microelectrode recording - MER) (Рис. 5.9).



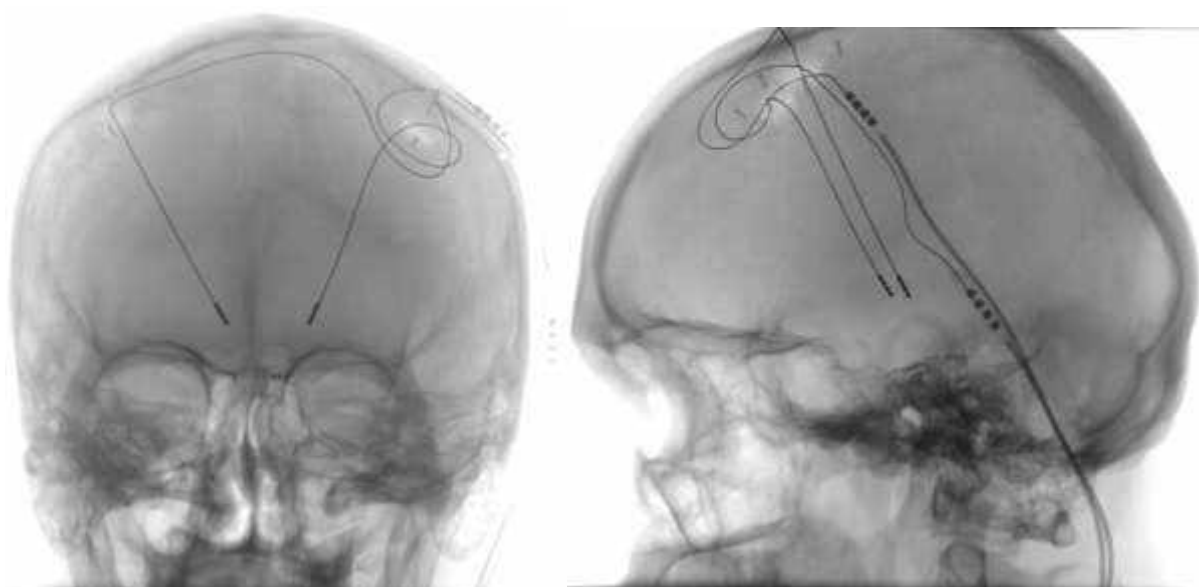
**Рисунок 5.9.** Інтраопераційний мікроелектродрекордінг

Слід зазначити, що в усіх 6 (100,0 %) випадках остаточне місце імплантації внутрішньомозкових електродів відрізнялось від попередньо визначених координат, а саме в 3 (50,0 %) випадках остаточне місце імплантації було на 2мм глибше, в 2 (33,3 %) випадках – в 2мм латеральніше і в 1 (16,4 %) випадку – на 2мм до переду. Активність субталамічного ядра відображалась високочастотною високоамплітудною активністю, яка характеризувалась специфічним звуковим компонентом (Рис. 5.10).



**Рисунок 5.10.** Інтраопераційний мікроелектрореєстринг. Реєстрація високоамплітудного сигналу, характерного для активності субталамічного ядра

Після операції всім хворим проводилась мультиспіральна КТ. У разі необхідності проводились рентгенографічне дослідження з метою підтвердження цілісності всієї нейростимулюючої системи (рис. 5.11, 5.12). Налаштування параметрів нейростимуляції починалось на третій день після хірургічного втручання. Середнє перебування хворого в стаціонарі складало  $14 \pm 2,5$  днів.



А

Б

**Рисунок 5.11.** Рентгенографія хворого Б. із імплантованими внутрішньомозковими електродами для двобічної глибокої мозкової стимуляції субталамічних ядер на наступний день після операції. Симетричне розміщення електродів. А – передньо-задня проекція; Б – бокова проекція



**Рис. 5.12** Рентгенологічний контроль розміщення нейрогенератора у лівій підключичній ділянці хворого Б

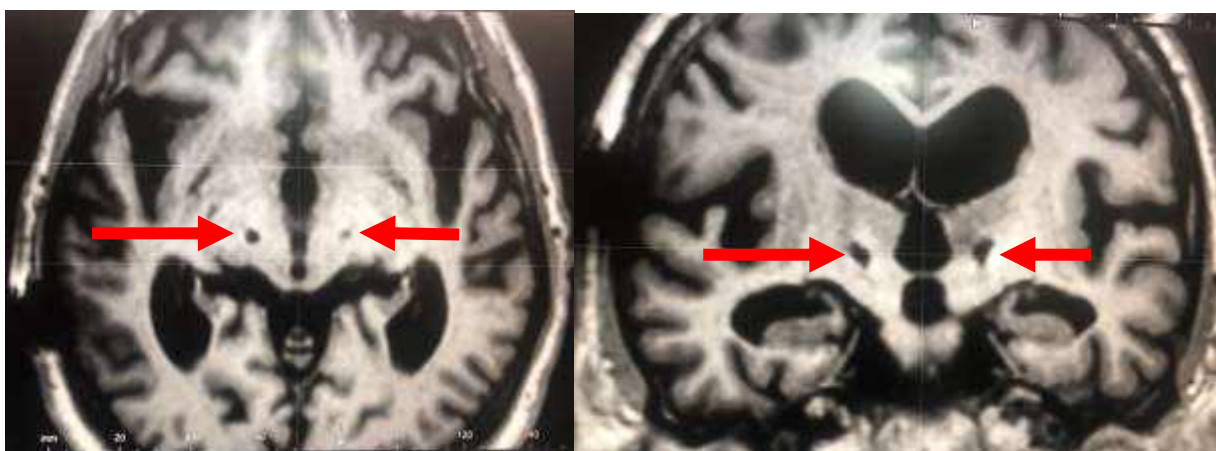


Після операції повного припинення тремору та нормалізації м'язевого тонуся вдалося досягти у всіх 14 (100,0 %) оперованих хворих, в той час як гіпокінезія регресувала в 12 (85,7 %) спостереженнях. Такі показники ефективності хірургічного втручання були найвищими в порівнянні з іншими оперованими хворими. Висока ефективність методу нейростимуляції підтверджується істотним покращенням показників UPDRS у порівнянні з доопераційним періодом. Встановлено що в період «включення» показники UPDRS покращилися на 81,7 % (з  $71,4 \pm 4,7$  до  $13,1 \pm 1,6$  балів), а в період «виключення» - на 74,5 % (з  $93,5 \pm 5,1$  до  $23,8 \pm 2,0$  балів).

Протягом 6 місяців після операції вдалось суттєво скоротити дозу леводопи, яка зменшилась більше ніж вдвічі - із  $1194,5 \pm 150,4$  мг на добу до  $408,6 \pm 107,5$  мг на добу, тобто на 65,8 %. Покращення моторної функції у поєднанні із регресом побічних ефектів ЛЗТ та суттєвим зниженням дози леводопи вплинули на покращення якості життя та соціально-побутовій адаптації хворих. Відображенням вищевказаного є покращення показників денної активності за шкалою Шваб-Інгланда, а саме зростання середнього показника з 50,0 % до 84,2 %.

Порівняння результатів нейростимуляції між хворими, яким під час операції використовувався інтраопераційний мікроелектродрекордінг і тими хворими, у яких він не використовувався було встановлено, що показники UPDRS були краще на 14,4 % у хворих, яким проводився мікрорекордінг. Показник денної активності за шкалою Шваб-Інгланда у цих хворих був також кращим. Отримані дані надають можливість стверджувати, що використання інтраопераційного мікроелектрорекордінгу сприяє покращенню результатів операцій імплантації систем для ГМС. Дана методика має бути рекомендована для рутинного використання під час подібних хірургічних втручань, оскільки надає можливість ідентифікувати оптимальне місце імплантації внутрішньомозкового електроду, що забезпечує високу ефективність та безпечність даного виду хірургічного лікування ХП [103, 188].

Параметри нейростимуляції суттєво не відрізнялися від загальноприйнятих. Частота імпульсу стимуляції в усіх випадках становила 130 Герц, ширина імпульсу в 10 (71,4 %) хворих була 60мс і в 4 (28,6 %) спостереженнях – 90мс. Амплітуда імпульсу коливалась від 1,5 до 3,3 Вольт (у середньому  $2,3 \pm 0,5$  Вольт) у лівій півкулі і від 1,5 до 2,6 Вольт (у середньому  $2,7 \pm 0,3$  Вольт) у правій півкулі. У 2 (14,3%) випадках необхідно було проводити МРТ дослідження з метою верифікації положення контактів електроду в субталамічному ядрі та визначення найбільш оптимального контакту або контактів для нейростимуляції (рис. 5.13).



А

Б

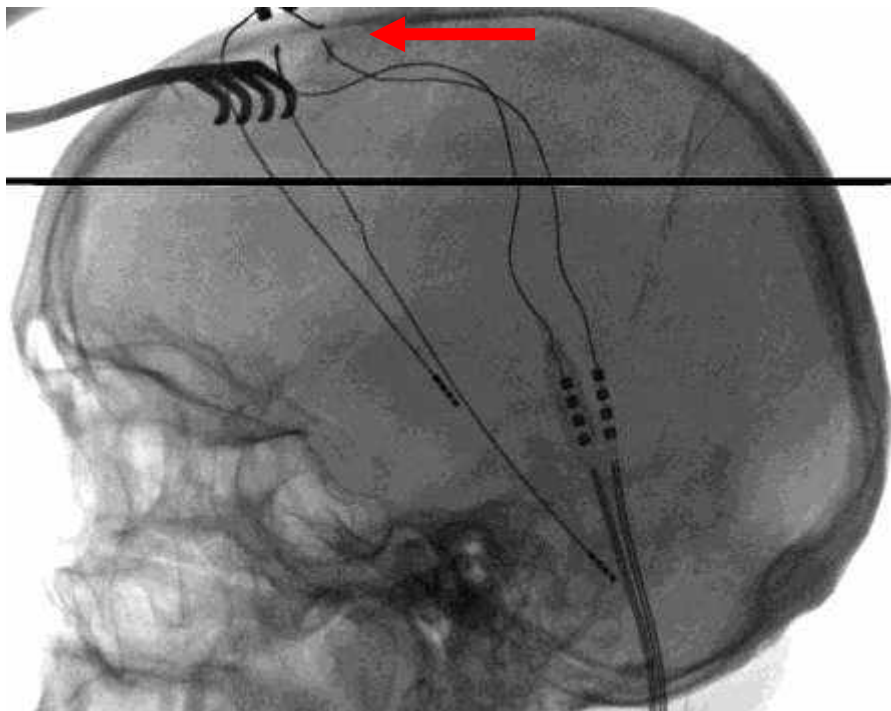
**Рисунок 5.13.** МРТ хворого Д. із імплантованими внутрішньомозковими електродами для двобічної глибокої мозкової стимуляції субталамічних ядер через 6 років після операції. А – аксіальна проекція; Б – коронарна проекція.

Аналіз динаміки регресу побічних ефектів ЛЗТ після хронічної стимуляції субталамічних ядер показав значний регрес МФ. Лише в 1 (7,1 %) хворій залишився феномен поступового «виснаження ефекту дози», хоча його вираженість скоротилася. В той же час ЛІД регресували в 11 (91,7 %) з 12 спостережень. Слід зазначити, що дискінезії регресували двобічно в усіх без винятку випадках, де це мало місце, що вказує на перевагу даного виду хірургічного лікування у порівнянні з іншими. Двобічна нейростимуляція субталамічних ядер призвела до припинення дискінезій «піку дози» та двофазних дискінезій, в той час як непередбачувані «пароксизмальні»

дискінезії регресували у 2 (66,6 %) із 3 хворих, а дискінезії «періоду виключення» – в 1 (50,0 %) із 2 випадків.

Ускладнення, пов'язані з імплантацією нейростимулюючої системи мали місце в 3 (21,4 %) спостереженнях. Не дивлячись на відносно високі показники ускладнень, в жодному випадку вони негативно не вплинули на кінцевий позитивний результат операції. В 1 (7,1 %) спостереженні через два місяці після операції виникла серома в місці імплантації нейрогенератора. Після аспірації та накладання тугої пов'язки рецидиву серому не відмічено.

В 1 (7,1 %) хворої виявлено зміщення і розрив внутрішньомозкового електроду. Повторне хірургічне втручання направлене на заміну ушкодженого електроду проведено через два тижні після першої операції (рис. 5.14). Реімплантація одного електроду призвела до покращення стану хворої та регресу симптомів ХП та побічних ефектів ЛЗТ.



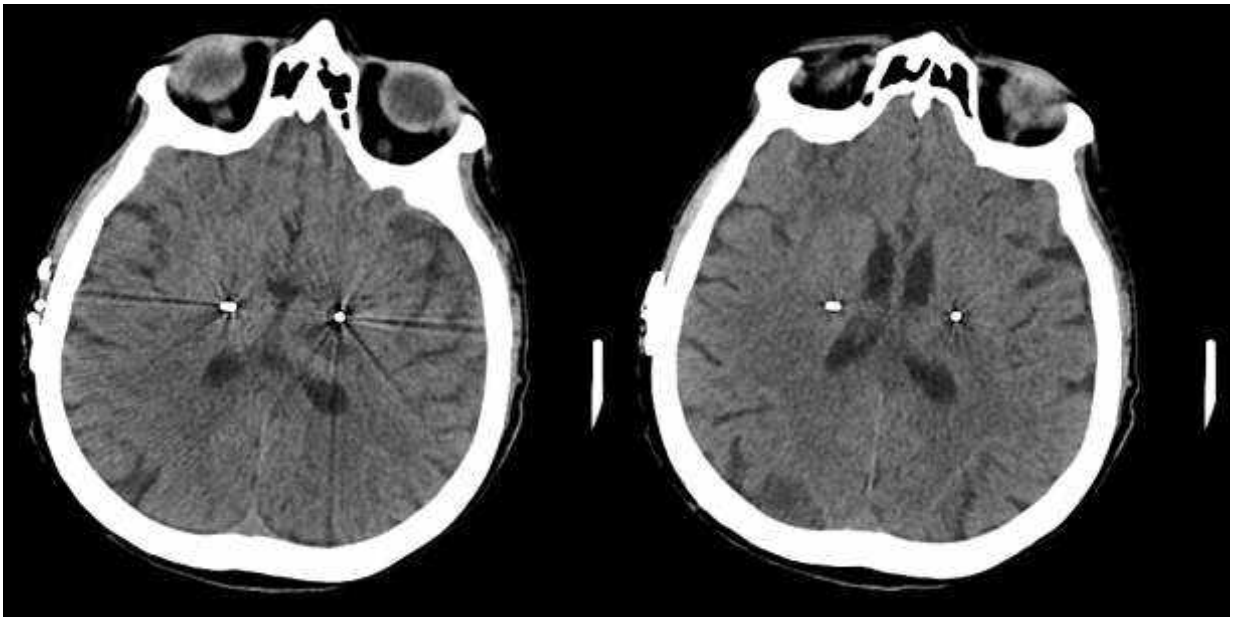
**Рисунок 5.14.** Рентгенографія хворої Л. Розрив електроду та його зміщення.

Ще в 1 (7,1 %) хворі виник однобічних крововилив у місці імплантації електроду із формуванням внутрішньомозкової гематоми у підкірковій ділянці (рис. 5.15).



**Рисунок 5.15.** МСКТ головного мозку хворої Р. одразу після операції. Крововилив у місці імплантації внутрішньомозкового електроду з проривом крові у шлуночкову систему

На фоні гемостатичної, антиоксидантної, відновної, ноотропної терапії гематома резорбувалась. Через 1 місяць після імплантації електродів хворій був імплантований нейрогенератор і після його підключення відмічений значний регрес симптомів основного захворювання (рис. 5.16).



**Рисунок 5.16.** МСКТ головного мозку хворої Р. через 30 днів після операції. Резорбція внутрішньомозкової гематоми

В 1 (7,1 %) спостереженні мало місце ускладнення, безпосередньо пов'язане з нейростимуляцією субталамічних ядер. У хворого через один рік після імплантації електродів виникла виражена депресія, яка потребувала стаціонарного лікування. Після проведення специфічного лікування та корекції параметрів нейростимуляції психологічний стан хворого нормалізувався і на теперішній час він відчуває себе добре (катамнез – 4,5 роки).

Катамнез простежено від 0,5 до 6,5 років (у середньому  $4,5 \pm 1,2$  роки). В нашому дослідженні позитивного результату вдалося досягти у всіх оперованих хворих. Регрес рухових розладів, МФ, ЛД, у поєднанні з покращенням психоемоційного стану хворих призвів до суттєвого покращення якості життя хворих. Результати двобічної стимуляції субталамічних ядер, щодо контролю за руховою функцією були найкращими в порівнянні з іншими хворими, які були залучені у дослідження. До провідних факторів покращення стану хворих належать двобічний позитивний ефект операції, значний регрес гіпокінезії, суттєве зменшення дози ЛЗТ, а також регрес МФ та дискінезій, спричинених як ефектом нейростимуляції так і

зниженням дози леводопи. Певною мірою, до негативних аспектів слід віднести необхідність регулярного консультативного відвідування лікарів з метою підбору параметрів нейростимуляції. Під час такого підбору має бути враховано як регрес моторних екстрапірамідних розладів, так і відсутність появи побічних ефектів нейростимуляції. Заміна нейрогенератора, у зв'язку з вичерпанням його заряду виконана 3 (21,4 %) хворим. Всі хворі перенесли повторне хірургічне втручання добре, ускладнень не було. Зважаючи на підвищений ризик розвитку інфекційних ускладнень після повторних хірургічних втручань перевага має надаватися підзарядним нейрогенераторам, які не потребують заміни протягом 15 – 25 років.

## РОЗДІЛ 6

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ (УЗАГАЛЬНЕННЯ)

ХП лишається одним із самих поширених нейродегенеративних захворювань нервової системи [1, 239]. Не дивлячись на чисельні клінічні та експериментальні дослідження, на теперішній час не існує способу вилікування від даного захворювання. Пріоритетним методом лікування є медикаментозна терапія в комбінації з психологічною та соціальною реабілітацією [240, 241]. Однак тривале застосування ЛЗТ спричиняє виникнення побічних симптомів переважно у вигляді рухових і нерухових розладів.

До рухових побічних ефектів належать МФ, ЛД та акінетичний кризі, які частіше виникають на проміжній, нестабільній стадії перебігу захворювання через 6 -10 років з моменту дебюту ХП. На даній та послідуєчих стадіях ХП в багатьох випадках на перших план клінічної картини захворювання виступають не класичні симптоми ХП, а побічні ефекти ЛЗТ, які істотно знижують якість життя хворих. Дослідження показали, що під час опитування хворих на ХП 15% опитаних вказали, що найбільш значущим симптомом, який погіршує якість їх життя є флуктуації, пов'язані з прийомом медикаментів, в той час як наявність тремору лише у 8% опитаних викликала дискомфорт [10]. За даними епідеміологічних досліджень дискінезіями страждає від 1,2 до 2,4 мільйоні населення [11]. Таким чином проблема лікування побічних ефектів ЛЗТ є актуальним завданням, вирішення котрого сприятиме значному покращенню якості життя хворих, повернення їх до функціональної незалежності та соціальної адаптації.

Питання хірургічного лікування ХП ставиться у випадку проградієнтного перебігу захворювання, недостатньо високої ефективності специфічної протипакінсонічної терапії та розвитку побічних ефектів від тривалого вживання протипаркінсонічних ліків. На теперішній час

провідними методами хірургічного лікування ХП є стереотаксичні абляції підкіркових ядер та ГМС [80, 81, 242, 243]. Дані сучасної літератури засвідчують високу ефективність та безпечність стереотаксичних операцій у лікуванні тяжких форм ХП. Найефективнішим методом хірургічного лікування ХП є нейростимулюючі операції, які усувають тремор, ригідність та брадикінезію, а також сприяють регресу дискінезій та МФ [244-247]. До вагомих переваг методу нейростимуляції відносять можливість одночасної корекції двобічної симптоматики захворювання, велику чисельність варіацій параметрів нейростимуляції та можливість їх швидкої настройки та корекції.

Протягом останніх двох десятиріч у лікуванні ХП широко та успішно застосовують метод нейростимуляції, проте це не знижує інтерес до використання аблятивних нейрохірургічних втручань, що зумовлено їх високою ефективністю, малою травматичністю, безпечністю та простотою виконання [248, 249]. Аблятивні втручання не потребують значних фінансових витрат, періодичної корекції параметрів нейростимуляції, постійного лікарського спостереження та необхідності заміни нейрогенератора. Сучасні дослідження показали, що тривала нейростимуляція істотно впливає на усунення симптомів захворювання, однак це не завжди поліпшує якість життя, оскільки хворі стикаються з певними обмеженнями в соціально-побутовій сфері. Такі обмеження пов'язані з наявністю в тілі хворого складної технологічної системи, яка потребує постійної корекції параметрів стимуляції, а також повторних операцій, пов'язаних із заміною нейрогенератора. Іншим чинником, який обмежує широке використання нейростимуляції, є те, що сама по собі тривала нейростимуляція змінює характер перебігу захворювання і в деяких випадках призводить до появи нових неврологічних та психологічних розладів, які вже, в свою чергу, потребують корекції.

У представленій роботі проаналізовані результати диференційованих видів хірургічного лікування ХП у хворих з МФ та ЛІД. Серед прооперованих хворих було 34 (37,8 %) жінки та 56 (62,2 %) чоловіків. Вік пацієнтів коливався



від 31 до 77 років (середній вік –  $58,1 \pm 0,9$  року). Більшість – 83 (92,2 % ) хворих були середнього та похилого віку.

Були проведені наступні хірургічні втручання: стереотаксична радіочастотна однобічна таламотомія - 31 (34,4 %) хворий (група Vim), стереотаксична радіочастотна однобічна паллідотомія - 18 (20,0 %) хворих (група GPi), стереотаксична радіочастотна таламотомія та контрлатеральна паллідотомія - 15 (16,7 %) хворих (група Vim-GPi), стереотаксична радіочастотна таламотомія та контрлатеральна субталамотомія - деструкція субталамічного ядра - 12 (13,3 %) хворих (Vim-STN), імплантація системи для двобічної нейростимуляції субталамічних ядер - 14 (15,6 %) хворих (група DBS-STN).

Всі хворі мали тяжку форму ХП, яка супроводжувалась додатковими руховими розладами, пов'язаними з використанням ЛЗТ. Тривалість захворювання на момент хірургічного втручання в середньому становила  $9,8 \pm 0,5$  роки. Вона була найвищою у хворих групи GPi ( $11,6 \pm 0,6$  роки) і найменшою у хворих групи Vim – STN ( $8,8 \pm 1,0$ ). Відмінність між цими групами була статистично достовірною  $p = 0,03$

Хірургічні втручання виконувалися на стереотаксичній системі CRW Radionics (США) з використанням прямого та непрямого методів розрахунку координат мішеней нейрохірургічного втручання. Під час імплантації внутрішньомозкових електродів у 6 (42,9 %) випадках була проведена інтраопераційна реєстрація електричної активності підкоркових ядер за допомогою мікроелектродів. Використання даної технології надало можливість більш точно визначити місце імплантації внутрішньомозкових електродів на основі додаткового електрофізіологічного контролю, що сприяло покращенню результатів лікування.

З метою аналізу ефективності хірургічного лікування використовувались загальноприйняті неврологічні шкали оцінки тяжкості стану хворих на ХП, а саме, шкала Хен-Яра, Уніфікована рейтингова шкала

оцінки проявів паркінсонізму (UPDRS), шкала денної активності Шваб-Інгланда.

У переважній більшості хворих (58,9 %) встановлена тремтливо-ригідна форма, у 25,6 % - тремтливо-акінетико-ригідна форма. Ізольована тремтлива та змішана акінетико-ригідна були виявлені відповідно у 8,9 % та 6,7 % хворих. Слід зазначити, що хворим з ізольованою тремтливою формою ХП виконувалася лише однобічна таламотомія або таламотомія в комбінації з контрлатеральною субталамотомією, в той час як хворим з акінетико-ригідною формою захворювання проводилась тільки однобічна паллідотомія або двобічна стимуляція субталамічних ядер.

Основним критерієм включення хворих у дослідження була наявність в клінічній картині перебігу захворювання побічних ефектів ЛЗТ. У 82 (91,1 %) хворих мали місце МФ, у 58 (64,4 %) - ЛД. У 55 (61,1 %) випадках мали місце як моторні флуктуації, так і леводопа-викликані дискінезії. У дослідженні показано, що вираженість побічних ефектів леводопи залежала від тривалості захворювання, дози та тривалості леводопа-терапії. За нашими даними середня доза леводопи складала  $869,6 \pm 123,1$  мг на добу. Вона була достовірно вищою у хворих яким проводилась однобічна паллідотомія та внутрішньомозкова стимуляція. Достовірно нижчою доза леводопи-терапії була у хворих, яким проведена таламотомія в комбінації з контрлатеральною субталамотомією. Середня тривалість леводопи-терапії становила  $6,6 \pm 0,4$  років. Тривалість була найбільшою в групі GPi ( $8,4 \pm 0,9$  роки) та в групі Vim-GPi ( $7,6 \pm 1,0$  роки), найменшою – в групі Vim ( $4,7 \pm 0,4$ ). Відмінність між першими двома групами та останньою була достовірною  $p = 0,01$  та  $p = 0,05$  відповідно

Серед всіх оперованих хворих 51 (56,7 %) приймали лише ЛЗТ, в той час як 30 (30,0 %) пацієнтів приймали ППП двох різних груп, ще 8 (8,9 %) хворих приймали ППП трьох різних груп. Лише 1 (1,1 %) хворий, якому імплантували нейростимулюючу систему, припинив прийом леводопи за 6 міс до операції у

зв'язку з вираженою побічною дією препарату. Не виявлено залежності між частотою виникнення побічних ефектів і кількістю ППП.

Беручи до уваги вираженість симптоматики, характер перебігу захворювання та ступінь побутової дезадаптації, найбільш важкий стан відмічено у хворих, яким виконана імплантація нейростимулюючої системи, а також у хворих яким проведена однобічна паллідотомія. До ключових факторів, які впливали на важкість стану хворих належали акінетико-ригідна форма захворювання, ЛД, тривалість захворювання та доза ЛЗТ.

Аналіз отриманих результатів показав високу ефективність та безпечність різних видів стереотаксичних втручань у лікуванні ХП. Найбільш ефективним хірургічним видом лікування була двобічна глибинна мозкова стимуляція субталамічних ядер. У хворих, яким виконувалась нейростимуляція, визначена найбільш виражена позитивна динаміка перебігу захворювання, яка була об'єктивно підтверджена показниками шкали UPDRS та шкалою денної активності Шваб-Інгланда (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Динаміка зміни денної активності хворих  
за шкалою Шваб–Інгланда**

<b>Група хворих</b>	<b>До операції, %</b>	<b>Після операції, %</b>
Vim (n=31)	62,4	88,4
GPi (n=18)	45,5	78,4
Vim-GPi (n=15)	52,5	72,7
Vim-STN (n=12)	59,6	85,5
DBS-STN (n=14)	50,0	84,2
<b>Разом</b>	<b>54,0</b>	<b>80,8</b>

Під час оцінки динаміки змін за шкалою UPDRS до та після операції виявлено найбільш суттєві позитивні зміни у розділах III та IV, які відображають рухову функцію та побічну дію специфічної протипаркінсонічної терапії. Однак і загальні дані оцінки змін за шкалою

UPDRS дозволяють відмітити найбільшу ефективність методу нейростимуляції та однобічної паллідотомії (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

### Динаміка клінічних симптомів хвороби Паркінсона за шкалою UPDRS

Група хворих	До операції		Після операції	
	UPDRS ON, бали	UPDRS OFF, бали	UPDRS ON, бали	UPDRS OFF, бали
Vim (n=31)	52,8 ± 3,7	69,2 ± 3,9	24,8 ± 2,6*	43,6 ± 3,2*
GPi (n=18)	64,2 ± 4,1	89,5 ± 5,2	28,9 ± 2,6*	47,4 ± 3,7*
Vim-GPi (n=15)	59,5 ± 4,4	79,8 ± 5,3	21,2 ± 1,1*	37,6 ± 2,2
Vim-STN (n=12)	54,2 ± 4,1	70,8 ± 4,8	27,1 ± 2,0*	46,7 ± 3,2*
DBS-STN (n=14)	71,4 ± 4,7	93,5 ± 5,1	13,1 ± 1,6*	23,8 ± 2,0*
<b>Разом</b>	<b>58,5 ± 4,2</b>	<b>80,6 ± 4,7</b>	<b>23,1 ± 2,0</b>	<b>39,8 ± 3,2</b>

*Примітка.* Різниця є статистично значущою ( $p < 0,05$ ) при порівнянні: \* –показників групи DBS-STN з показниками інших груп

Установлено, що одним із провідних критеріїв поліпшення стану хворих та їх соціальної адаптації було зниження дози леводопи після операції. Найбільш істотно статистично значущо дозу леводопи вдалося зменшити після імплантації нейростимулюючої системи (на 51,2 %) і таламотомії та контрлатеральної паллідотомії (на 40,2 %). Незважаючи на суттєве поліпшення стану хворих після однобічної паллідотомії, дозу леводопи було зменшено лише на 17,4%, що свідчить про високу леводопа-залежність хворих цієї групи (табл. 6.3).

Стереотаксичну однобічну радіочастотну таламотомію і паллідотомію нами виконано відповідно у 31 і 18 хворих. Аналіз результатів хірургічних втручань стереотаксична таламотомія ефективно усуває тремор та ригідність, а паллідотомія, поряд з контролем за тремором, сприяє регресу ригідності та ЛІД. Після паллідотомії регрес ригідності відмічено у 4 із 6 (66,7 %) хворих, у яких він мав місце до операції. На нашу думку, зменшення вираженості МФ та ЛІД та після таламотомії відбулося внаслідок можливості зменшення дози

ЛЗТ майже на 29 %. Слід зазначити, що зменшення або припинення тремору та нормалізація м'язевого тонуусу також позитивно вплинули на регрес МФ.

Таблиця 6.3

### Добова доза препаратів леводопи

Група хворих	До операції, мг/добу	Після операції, мг/добу	Зменшення дози леводопи, %
Vim (n=31)	860,9 ± 85,2	612,4 ± 48,3	28,9
GPi (n=18)	1065,9 ± 215,8*	880,4 ± 115,4	17,4^
Vim-GPi (n=15)	857,4 ± 197,5	512,8 ± 89,6	40,2
Vim-STN (n=12)	367,5 ± 116,7 *#	276,5 ± 94,4	24,8
DBS-STN (n=14)	1194,5 ± 150,4#	408,6 ± 107,5	51,2^
<b>Разом</b>	<b>869,6 ± 123,1</b>	<b>538,1 ± 92,5</b>	<b>32,5</b>

*Примітка.* Різниця є статистично значущою ( $p < 0,05$ ) при порівнянні:

\* –показників груп GPi та Vim-STN;

# – показників груп DBS-STN і Vim-STN;

^ –показників груп DBS-STN та GPi.

Механізм регресу МФ та ЛІД можна пояснити тим, що різні відділи блідої кулі надзвичайно сильно інтегровані у регуляцію рухової активності. Дефіцит дофаміну в смугастому тілі спричинює патологічну гіперактивність ядра GPi, що призводить до блокування тривалості рухів та пригнічення ініціації рухів, шляхом інгібіції таламо-кортикальної нейроциркуляції. Таке блокування є причиною розвитку акінезії, ригідності і тремору при ХП. Слід зазначити смугасте тіло спрямовує свої імпульси до ядра GPi, викликаючи його гіперактивність за допомогою ГАМК-ергічних прямих сполучень та ГАМК-ергічних та глутамінергічних непрямих сполучень через ядро зовнішнього сегменту блідої кулі (GPe) та STN. Дискінезія, пов'язана з тривалим прийомом ЛЗТ, також може бути спровокована блокуванням гальмівних властивостей STN, що, в свою чергу, призводить до зниження гальмівної активності GPi та ініціації хореоатетозних та дистонічних рухів, тобто дискінезій. Тому деструкція задньовентральної сенсомоторної частини GPi призводить до усунення патологічної нейрональної активності GPi,

нормалізації таламо-кортикальної активності та регресу симптоматики [250, 251, 252].

Стереотаксична однобічна таламотомія рекомендується хворим похилого віку, у котрих переважає тремтлива форма захворювання, особливо однобічна [253]. Стереотаксична однобічна паллідотомія може бути застосована хворим різних вікових груп з тривалим перебігом захворювання та прогресуванням побічних ефектів ЛЗТ.

Отримані результати двобічної стереотаксичної деструкції підкіркових структур продемонстрували високу ефективність та безпечність таких хірургічних втручань у лікуванні ХП. Стереотаксична таламотомія та наступна контрлатеральна паллідотомія призводять до нормалізації моторних функцій, зростанню рухової активності та покращенню якості життя хворих. Позитивні результати проведених хірургічних втручань можна пояснити деструкцією підкіркових ядер, задіяних в патогенез захворювання, а також можливістю зниження дози препарату леводопа, що призвело до усунення побічної дії медикаментозної терапії. Стереотаксичні двобічні деструктивні операції сприяли припиненню тремору та нормалізації м'язевого тонусу відповідно у 73,3 % та 80,0 % оперованих хворих, в той час як регрес гіпокінезії спостерігався в 60,0 % спостережень. У представленій серії хворих операційні ускладнення виникли в 1 (6,7 %) спостереженні, які призвели до стійкого неврологічного дефіциту у вигляді псевдобульбарного паралічу.

Стереотаксична таламотомія і подальша контрлатеральна субталамотомія забезпечують нормалізацію моторних функцій, зростання рухової активності і покращення якості життя хворих. Позитивні результати проведених хірургічних втручань зумовлені наслідками деструкції підкіркових ядер, які відіграють важливу роль у патогенезі захворювання. Після операцій доза ЛЗТ була знижена в середньому на 24,8 %, що слугувало одним із факторів регресу МФ.

Стереотаксична радіочастотна таламотомія і контрлатеральна субталамотомія зумовили припинення тремору і нормалізацію м'язового

тону су більш ніж у 80% оперованих хворих, при цьому регрес гіпокінезії спостерігався в 1 (50,0 %) із 2 хворих, у яких вона була до лікування. У представленій серії хворих післяопераційні ускладнення виникли у 2 (20,0 %) хворих і були наслідком деструкції субталамічного ядра і клінічно проявилися минушим контрлатеральним гемібалізмом. Були виявлені несприятливі фактори, які збільшували ризик виникнення даного ускладнення. У першу чергу - це великий діаметр електрода для радіочастотної деструкції, який викликав велику зону деструкції, відносно короткий інтервал між операціями (менше 4 років), а також відсутність проведення повторних тестових деструкцій із поступово наростаючою температурою, що не сприяло ранньому виявленню і запобіганню розвитку неврологічних ускладнень.

Більшість сучасних робіт акцентують увагу на високій добовій дозі леводопи як фактору ризику розвитку гемібалізму і розмірах вогнища деструкції. У той же час А. Lozano (2018) припустив, що субталамотомія не може провокувати дискінезії, оскільки вогнище деструкції досягає таламічних нервових пучків, розташованих дорсальніше субталамічного ядра, що, на його думку, повинно викликати ефект, подібний паллідотомії. За його припущенням велике вогнище деструкції, що поширюється дорсально і досягає *Zona incerta* і поля Фореля повинно призводити до зменшення дискінезії. Однак не всі автори згодні з таким твердженням [165, 254, 255]. З метою лікування гемібалізму пропонують використовувати таламотомію та паллідотомію [256].

Враховуючи вищевказане можна стверджувати, що стереотаксична радіочастотна деструкція підкіркових ядер є ефективним і безпечним методом хірургічного лікування ХП за умови ретельного підбору хворих до даного виду хірургічного втручання. Стереотаксична абляція підкіркових ядер призводить до зростання рухової та повсякденної активності, покращенню якості життя хворих. До переваг методу радіочастотної деструкції можна віднести коротку тривалість операції, відсутність необхідності регулярного, пожиттєвого спостереження за хворими, незначними фінансовими витратами, пов'язаними із придбанням

нейростимулюючої системи, що є надзвичайно актуальним для країн із низьким рівнем економічного розвитку. За нашими даними повторну операцію перенесли краще ті хворі, у яких проміжок між двома хірургічними втручаннями був більшим. Показами до двобічної деструкції є прогресуючий перебіг захворювання, що призводить до соціально-побутової дезадаптації хворих, неефективність медикаментозної терапії або розвиток побічних ефектів від ЛЗТ. Слід зауважити, що більшість таких хворих є гарними кандидатами для двобічної ГМС. Питання двобічних деструкцій може бути актуальним у випадках неможливості проведення ГМС за різних причин.

Підвищення технічних можливостей нейрохірургів, використання сучасних діагностичних та хірургічних комп'ютерних технологій надає можливість провести більш точну стереотаксичну деструкцію і досягти високого позитивного лікувального ефекту та попередити післяопераційні ускладнення. Метод нейростимуляції вперше був впроваджений в практику в середині минулого сторіччя і вдосконалювався разом із аблятивними стереотаксичними втручаннями. На початку нейростимуляція використовувалась з метою лікування певних психічних розладів. Пізніше нейростимуляцію почали використовувати у лікуванні епілепсії, ХП, нестерпного больового синдрому та деяких інших захворювань нервової системи [184, 257]. Сучасна ера хронічної мозкової стимуляції бере свій початок з кінця 20-го сторіччя, коли у 1987 році французькі нейрохірурги на чолі з професором Venabid A.L. доповіли результати успішного використання нейростимуляції у хворих на есенційний тремор та ХП [185, 186]. На теперішній час в світі даним методом прооперовано більше 200 тисяч хворих.

Чисельними клінічними дослідженнями доведена висока ефективність та безпечність нейростимуляції [12, 14; 16]. Показано, що ГМС призводить до значного регресу моторних проявів ХП та покращенню якості життя хворих [258, 259, 260, 261]. Протягом останніх років все більше уваги надається вивченню динаміки змін психічних розладів у хворих, яким проведена хронічна мозкова стимуляція [12, 13]. Різні автори вказують як на позитивний



так і негативний вплив нейростимуляції на психоемоційний стан хворих на ХП. Так D.J. Burn та A.I. Troster (2004) вказують на те, що ГМС субталамічних ядер може викликати депресію, гіпоманію та апатію, а в рідких випадках збудження та психози [261, 262]. В той же час показано, що регрес рухових розладів внаслідок нейростимуляції сприяє нормалізації емоційної сфери, усуває явища депресії або зменшує їх вираженість, що, в свою чергу, покращує якість життя хворих. Протягом останніх років удосконалюються нейростимулюючі системи за рахунок можливості використовувати різні частоти імпульсу стимуляції, формувати різні конфігурації поля стимуляції, сучасні підзарядні нейрогенератори, програмне забезпечення з метою розрахунку координат мішень імплантації, що забезпечують максимальну ефективність ГМС та зводять до мінімуму побічної дії стимуляції [263-268].

Отримані результати двобічної нейростимуляції STN свідчать про високу ефективність та безпечність цього методу хірургічного лікування ХП. В нашому дослідженні позитивного результату вдалося досягти у всіх оперованих хворих. Регрес тремору та ригідності відмічено у 100,0% оперованих хворих, регрес дискінезії – у 83,3 %. ГМС призвела до припинення МФ у 92,3 %, ЛІД – у 91,7% хворих, що призвело до покращення психоемоційного стану хворих та суттєвого покращення якості життя хворих. Позитивний результат об'єктивно підтверджений покращенням показників UPDRS на 81,7 % в період включення на 74,5 %, показників якості життя за шкалою Шваб–Інгланда – на 68,4 %, зменшенням добової дози леводопи на 51,2%. Високу ефективність нейростимуляції можна пояснити ретельним підбором хворих до нейрохірургічного втручання та досвідом хірургів. Додатковий електрофізіологічний контроль - мікроелектродрекордінг сприяв збільшенню ефективності нейростимуляції, що відобразилось у покращенні показників UPDRS на 14,4 % у порівнянні з хворими, яким імплантація внутрішньомозкових електродів була проведена без використання даної методики.

Операційні ускладнення, а саме міграція та розрив електроду, розвиток сероми в місці імплантації нейрогенератора після повторних хірургічних

втручань були усунуті і не вплинули на позитивний результат. Показами до хірургічного лікування ХП є: прогресування захворювання, низька ефективність специфічної медикаментозної терапії, розвиток побічних ефектів від леводопа-терапії. Оцінка психоемоційного стану хворого має одне із ключових значень під час вирішення показань до імплантації нейростимулюючої системи. Когнітивні порушення та виражена депресія є протипоказами до використання нейростимуляції. Тому важливе значення має мультидисциплінарний підхід до визначення показань до імплантації нейростимулюючої системи з урахуванням даних нейровізуалізаційних та нейропсихологічних обстежень. Вдосконалення нейростимуляційних систем, зокрема впровадження «направленої» нейростимуляції призведе до ще більшого регресу рухових розладів та зведе до мінімуму розвиток побічних ефектів від нейростимуляції.

Незалежно від виду хірургічного втручання у більшості прооперованих хворих спостерігали припинення або значний регрес тремору, нормалізацію м'язового тону, виправлення осанки, збільшення рухової активності, регрес леводопа-спричинених дискінезій. Найкращі результати були отримані після двобічної стимуляції субталамічних ядер. Хірургічні втручання не призводять до посилення когнітивних порушень і певною мірою зменшують вираженість психоемоційних розладів (табл. 6.4).

Отримані результати є підставою для впровадження диференційованого підходу до визначення виду хірургічного лікування ХП залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання, віку, загальносоматичного стану хворого, а також характеру психоемоційних розладів. Хірургічне лікування хвороби Паркінсона слід ширше застосовувати при тяжких формах захворювання, особливо у разі виникнення моторних флуктуацій та леводопа-спричинених дискінезій. Визначення показань та виду хірургічного втручання має ґрунтуватися на особливостях клінічного перебігу захворювання, віку та характеру психоемоційних розладів.

**Оцінка стану хворих та зменшення добової дози леводопи залежно від виду хірургічного втручання (n=90)**

Група хворих	Зниження за UPDRS ON, %	Зниження за UPDRS OFF, %	Підвищення за шкалою Шваб–Інгланда, %	Зменшення дози леводопи, %
Vim (n=31)	53,0 *	47,4	41,7 <sup>#</sup>	28,9
GPI (n=18)	55,0*	50,2	72,3 <sup>#</sup>	17,4*
Vim-GPI (n=15)	64,4	52,9	38,5* <sup>#</sup>	40,2
Vim-STN (n=12)	50,0*	34,2*	43,5	24,8*
DBS-STN (n=14)	81,7*	74,5*	68,4*	51,2 *
Разом	60,8	51,1	52,9	32,5

*Примітка.* Різниця є статистично значущою ( $p < 0,05$ ) при порівнянні:

\* – показників групи DBS-STN з іншими групами;

# – показників групи GPI з іншими групами

Висока ефективність стереотаксичних операцій була досягнута за рахунок використання сучасної плануючої комп'ютерної станції, а також можливості проведення інтраопераційної тестової стимуляції. Впровадження інтраопераційного мікроелектродрекордінг поліпшує точність мішені імплантації внутрішньомозкових електродів для хронічної глибокої мозкової стимуляції і покращує результати нейростимуляції. Під час порівняння результатів нейростимуляції між хворими, яким під час операції використовувався інтраопераційний мікроелектродрекордінг і тими хворими, у яких він не використовувався було встановлено, що показники UPDRS були краще на 14,4 % у хворих, яким проводився мікроелектрорекоординг.

Використання сучасних нейровізуалізаційних, комп'ютерних та хірургічних технологій у поєднанні із залученням фахівців різних спеціальностей, зокрема неврологів, психологів, нейрохірургів, нейрофізіологів та деяких інших, дає змогу визначити найбільш ефективну та безпечну хірургічну тактику для хворого, який потребує хірургічного лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Вибір виду хірургічного лікування хвороби Паркінсона визначають характер перебігу захворювання, вік хворих та супутні леводопа-індуковані рухові розлади.

2. Установлено чинники, які призводять до виникнення та прогресування леводопа-індукованих рухових розладів у хворих на хворобу Паркінсона, а саме: ранній дебют захворювання (молодий вік – від 25 до 44 років), тривалий перебіг захворювання (понад 6 років), тривала леводопа-замісна терапія (понад 4 роки), високі дози леводопа-замісної терапії. Моторні флуктуації виникали у 75 % хворих при середній дозі леводопи  $839 \pm 374$  мг/добу, у 100 % хворих – при середній дозі  $985 \pm 395$  мг/добу. Леводопа-індуковані дискінезії виникали у 75 % хворих при середній дозі  $1020 \pm 314$  мг/добу, у 100 % хворих – при середній дозі леводопи  $1244 \pm 395$  мг/добу.

3. Стереотаксична радіочастотна однобічна таламотомія сприяла усуненню тремору в 96,8 % хворих і нормалізації м'язового тону в 88,0 %. Таламотомія мала значно менший вплив на гіпокінезію і спричинила її регрес у 50,0 % хворих. Визначено покращення стану хворих за показниками UPDRS у період в період максимальної дії леводопи на 53,0 %, у період в період мінімальної дії – на 47,4 %. Однобічна таламотомія має високу ефективність при лікуванні хворих з ізольованою тремтливою і тремтливо-ригідною формами хвороби Паркінсона та рекомендована хворим похилого віку, які мають моторні флуктуації.

4. Після однобічної таламотомії регрес моторної флуктуації відзначено у 61,3 % хворих, регрес леводопа-індукованої дискінезії – у 41,2 %. Регрес патологічної симптоматики більшою мірою пов'язаний з зменшенням дози леводопи (на 28,9 %).

5. Однобічна паллідотомія ефективна при тяжких формах хвороби Паркінсона переважно у хворих молодого і середнього віку з леводопа-індукованими дискінезіями. Паллідотомія сприяла найбільш істотному

поліпшенню якості життя хворих (за шкалою Шваб–Інгланда – на 72,3 %) за рахунок регресу леводопа-індукованих дискінезій (у 88,9 % хворих), тремору (в 75,0 %), ригідності (у 88,9 %) та гіпокінезії (у 66,7 %).

6. Двобічні аблятивні операції можна проводити хворим середнього віку із двобічною формою хвороби Паркінсона у разі неможливості виконання нейростимулюючої операції. Радіочастотна таламотомія і контрлатеральна паллідотомія значно поліпшували стан хворих за шкалою UPDRS: у період максимальної дії леводопи – на 64,4 %, у період мінімальної дії – на 52,9 % за рахунок регресу леводопа-індукованих дискінезій (у 81,8 % хворих). Патогенез регресу леводопа-індуковані дискінезії пов'язаний як із суттєвим зменшенням дози леводопа-замісної терапії (на 40,2 %), так і з нормалізацією нейрональної та метаболічної активності кортико-стріо-паллідо-таламо-кортикальної нейроциркуляції.

7. Стереотаксична таламотомія та контрлатеральна субталамотомія ефективні при лікуванні хвороби Паркінсона, в клінічній картині якої переважають двобічний тремор і моторна флуктуація, за відсутності леводопа-індукованих дискінезій. Регрес моторних флуктуацій відзначено у 83,3 % спостережень, тоді як поліпшення стану за показниками UPDRS було найменшим порівняно з іншими групами: на 50,0 % у період у період максимальної дії леводопи і на 34,2 % у період мінімальної дії.

8. Визначено чинники, які запобігають появі гемібалізму після субталамотомії: відсутність у хворих леводопа-індукованих дискінезій, тривалий інтервал між хірургічними втручаннями – понад 4 роки, формування мінімального вогнища деструкції завдяки використанню радіочастотного електрода діаметром 1,1 мм, зменшення температури деструкції із 80 до 70 °С, зменшення експозиції деструкції із 60 до 50 с.

9. Установлено, що глибинна мозкова стимуляція субталамічного ядра є найефективнішим методом хірургічного лікування хвороби Паркінсона з моторними флуктуаціями та леводопа-індукованими дискінезіями. Нейростимуляція сприяла регресу тремору, ригідності, акінезії в усіх 100,0 %

хворих та леводопа-індукованих рухових розладів – у 92,0 %, що підтверджено значним поліпшенням показників UPDRS (на 81,7 % у період максимальної дії леводопи та на 74,5 % у період мінімальної дії), суттєвим зниженням дози леводопи (на 51,2 %) та поліпшенням якості життя за шкалою Шваб–Інгланда (на 68,4 %).

10. Відзначено, що використання інтраопераційного мікроелектрореєстрингу поліпшує позитивний ефект глибинної мозкової стимуляції, що підтверджує покращенням показників UPDRS у період мінімальної дії леводопи на 14,4 % у хворих, яким проводили мікроелектрореєстринг, порівняно з хворими, котрим цю методику не застосовували.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Кандидатами для хірургічного лікування слід вважати хворих на хворобу Паркінсона з прогресуючим характером перебігу захворювання, неефективною або низькою ефективністю специфічної протипаркінсонічної терапії, наявністю і прогресуванням побічних ефектів від леводопа-замісної терапії, зростанням соціально-побутової дезадаптації.

2. Для відтермінування появи побічних ефектів леводопа-замісної терапії і забезпечення тривалої ефективності терапії рекомендовано призначати препарати леводопи пролонгованої дії, а також комбінації леводопа-замісної терапії з прямими агоністами дофамінових рецепторів, інгібіторами моноаміноксидази типу Б та катехол-О-метилтрансферази і центральними холінолітиками, які не бажано призначати хворим похилого віку через негативний вплив на когнітивні функції.

3. Запорукою ефективності стереотаксичних втручань є ретельний відбір хворих під контролем неврологів, нейрохірургів та нейрофізіологів.

4. Пріоритетним методом хірургічного лікування хвороби Паркінсона є глибинна мозкова стимуляція.

5. Стереотаксичні аблятивні втручання мають бути переважно однобічними.

6. Двобічні стереотаксичні аблятивні втручання можуть бути рекомендовані хворим середнього віку за неможливості проведення глибинної мозкової стимуляції.

7. Вибір мішені стереотаксичної деструкції залежить від віку хворого, форми та особливостей неврологічної симптоматики захворювання, зокрема леводопа-індукованих рухових розладів.

8. Однобічна таламотомія показана хворим похилого віку з ізольованою тремтливою та тремтливо-ригідною формами хвороби Паркінсона, які мають моторні флуктуації.

9. Стереотаксична радіочастотна однобічна паллідотомія показана

хворим молодого і середнього віку, які страждають на тяжку форму захворювання, в клінічній картині якої переважають леводопа-індуковані дискінезії.

10. Стереотаксична радіочастотна субталамотомія рекомендована хворим із двобічною формою захворювання, в клінічній картині якої переважають тремор і моторні флуктуації.

11. Для запобігання розвитку гемібалізму після деструкції субталамічного ядра таку операцію рекомендовано проводити хворим, у яких відсутні леводопа-індуковані дискінезії, а саме вогнище деструкції має бути меншим порівняно зі стандартними за рахунок використання радіочастотного електрода меншого діаметра, зменшення тривалості експозиції і температури деструкції.

12. Для більшої ефективності глибокої мозкової стимуляції рекомендовано використовувати під час операції інтраопераційний мікроелектрореєстринг, який дає змогу електрофізіологічним методом найточніше ідентифікувати місце імплантації внутрішньомозкового електрода.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*. 2016; 172(1):14-26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012>.
2. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1257-1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7. Review. PMID:27751556.
3. Xu J, Gong DD, Man CF, Fan Y. Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2014 Feb;129(2):71-9. doi: 10.1111/ane.12201. Review. PubMed PMID: 24256347.
4. Fujita H, Suzuki K, Numao A, Watanabe Y, Uchiyama T, Miyamoto T, et al. Usefulness of Cardiac MIBG Scintigraphy, Olfactory Testing and Substantia Nigra Hyperechogenicity as Additional Diagnostic Markers for Distinguishing between Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *PLoS One*. 2016 Nov; 11(11):e0165869. doi: 10.1371/journal.pone.0165869. PubMed PMID: 27812167; PubMed Central PMCID: PMC5094741.
5. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017 Apr;37(2):118-126. doi: 10.1055/s-0037-1601888. Review. PMID: 28511252.
6. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, et al. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol*. 2006 Jan;253(1):33-7. PubMed PMID: 16021349. DOI: [10.1007/s00415-005-0916-7](https://doi.org/10.1007/s00415-005-0916-7).
7. Prange S, Danaila T, Laurencin Ch, Caire C, Metereau E, Merie H, et al. Age and time course of long-term motor and nonmotor complications in Parkinson disease. *Neurology*. 2019 Jan;92(2):e148-e160. PMID: 30541866. doi: 10.1212/WNL.0000000000006737.
8. Stocchi F, Foltynie T. Fast Facts: Treatment Optimization of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. Health Press in S. Karger AG publishers Ltd.; 2019. 48p.

9. Fedeli U, Schievano E. Increase in Parkinson's disease-related mortality among males in Northern Italy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Jul;40:47-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.04.008. PubMed PMID: 28416129.
10. Politis M, Wu K, Molloy S, Bain PG, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010 Aug;25(11):1646-51. doi: 10.1002/mds.23135. PubMed PMID: 20629164.
11. Turcano P, Mielke MM, Bower JH, Parisi JE, Cutsforth-Gregory JK, Ahlskog JE, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: A population-based cohort study. *Neurology*. 2018 Dec;91(24):e2238-e2243. doi: 10.1212/WNL.0000000000006643. PubMed PMID: 30404780; PubMed Central PMCID: PMC6329327.
12. Liu Y, Li F, Luo H, He Q, Chen L, Cheng Y, et al. Improvement of Deep Brain Stimulation in Dyskinesia in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019 Feb;10:151. doi: 10.3389/fneur.2019.00151. eCollection 2019. PubMed PMID: 30858823; PubMed Central PMCID: PMC6397831.
13. Peng L, Fu J, Ming Y, Zeng S, He H, Chen L. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e12153. doi: 10.1097/MD.00000000000012153. Review. PubMed PMID: 30170458; PubMed Central PMCID: PMC6393030.
14. Kocabicak E, Temel Y, Höllig A, Falkenburger B, Tan SKh. Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1051-66. doi: 10.2147/NDT.S46583. PMID: 25914538; PMCID: PMC4399519.
15. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014 Sep;121(3):709-18. doi: 10.3171/2014.4.JNS131711. PubMed PMID: 24905564.
16. Fang JY, Tolleson C. The role of deep brain stimulation in Parkinson's disease: an overview and update on new developments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Mar

- 7;13:723-32. doi: 10.2147/NDT.S113998. Review. PubMed PMID: 28331322; PubMed Central PMCID: PMC5349504.
17. Witjas T, Carron R., Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology*. 2015 Nov;85(18):1562-68. doi: 10.1212/WNL.0000000000002087. PubMed PMID: 26446066.
  18. Bond AE, Dallapiazza R, Huss D, Warren AL, Sperling S, Gwinn R, et al. Arandomized, sham-controlled trial of transcranial magnetic resonance-guided focusedultrasound thalamotomy trial for the treatment of tremor-dominant, idiopathic Parkinson disease. *Neurosurgery*. 2016 Aug;63(suppl 1):154. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000489702.18785.5f>.
  19. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-535. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9. PMID:16713924.
  20. Левин ОС, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 352 с.
  21. Шток ВН, Иванова-Смоленская ИА, Левин ОС, ред. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 608 с.
  22. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30(12): 1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. Review. PubMed PMID: 26474316.
  23. Wermuth L, Pakkenberg H, Jeune B. High age-adjusted prevalence of Parkinson's disease among Inuits in Greenland. *Neurology*. 2002;58:1422-25. PMID: 12011297. DOI: 10.1212/wnl.58.9.1422.
  24. Claveria LE, Duarte J, Sevillano MD, Pérez-Sempere A, Cabezas C, Rodríguez F, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord*. 2002 Mar;17(2):242-49. PMID: 11921108. <https://doi.org/10.1002/mds.10087>.
  25. Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granérus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year

- follow-up. *Mov Disord.* 2003 Nov;18(11):1312-6. PubMed PMID: 14639673. DOI: [10.1002/mds.10537](https://doi.org/10.1002/mds.10537).
26. Lim ShY, Tan AH, Ahmad-Annuar A, Klein Ch, Tan LCh, Rosales RL, et al. Parkinson's disease in the Western Pacific Region. *Lancet Neurol.* 2019 Sep;18(9):865-79. PMID: 31175000. DOI:[10.1016/S1474-4422\(19\)30195-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30195-4).
27. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-6. PMID: 17082464. DOI: [10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03).
28. Wolters ECh, Van Laar T, Berendse HW. *Parkinsonism and Related Disorders.* Amsterdam: VU University Press Amsterdam; 2008. 576 p.
29. Grayson M. Parkinson's disease. *Nature.* 2016 Oct; 538(7626):S1. doi: [10.1038/538S1a](https://doi.org/10.1038/538S1a). No abstract available. PMID: 27783582.
30. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W, et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti- $\alpha$ -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord.* 2017 Feb;32(2):211-8. doi: [10.1002/mds.26878](https://doi.org/10.1002/mds.26878). PubMed PMID: 27886407; PubMed Central PMCID: PMC5324684.
31. Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, et al. Randomized phase I clinical trial of anti- $\alpha$ -synuclein antibody BIIB054. *Mov Disord.* 2019 Aug;34(8):1154-1163. doi: [10.1002/mds.27738](https://doi.org/10.1002/mds.27738). PubMed PMID: 31211448; PubMed Central PMCID: PMC6771554.
32. Visanji NP, Brooks PL, Hazrati LN, Lange AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun.* 2013 May;1:2. PMID: 24252164; PMCID: [PMC3776210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3776210/). DOI: [10.1186/2051-5960-1-2](https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-2).
33. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's Disease. *Lancet.* 2015 Aug; 386(9996):896-912. PMID: 25904081. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
34. Sauerbier A, Qamar MA, Rajah T, Chaudhuri KR. New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond).* 2016 Aug; 16(4):365-70. doi: [10.7861/clinmedicine.16-4-365](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-4-365). PMID: 27481383; PMCID: [PMC6280220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6280220/).

35. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010 Dec; 23(4):228-42. PMID: 20938043; PMCID: [PMC3044594](#). DOI: [10.1177/0891988710383572](#).
36. Capriotti T, Terzakis K. Parkinson Disease. *Home Healthc Now.* 2016 Jun;34(6):300-7. doi: 10.1097/NHH.0000000000000398. Review. PMID: 27243427.
37. Cerasa A, Novellino F, Quattrone A. Connectivity changes in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Oct;16(10):91. doi: 10.1007/s11910-016-0687-9. PMID: 27568202.
38. Santos-García D, Mir P, Cubo E, Vela L, Rodríguez-Oroz MC, Martí MJ, et al. COPPADIS-2015 (Cohort of Patients with Parkinson's Disease in Spain, 2015), a global – clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging – prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progression. *BMC Neurol.* 2016 Feb; 16:26. PMID: 26911448; PMCID: [PMC4766717](#). DOI: [10.1186/s12883-016-0548-9](#).
39. Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neurol.* 1992 Dec;32(6):804-12. Review. PubMed PMID: 1471873. DOI: [10.1002/ana.410320616](#).
40. Mazurenka KV, Ponomarev VV, Sakovich RA. Pathological changes in the brain assessed by diffusion tensor MRI and TCS can differentiate Parkinson's disease patients with dementia. *J Neurol.* 2014 May;261 (suppl. 1):339.
41. Galvez-Jimenez N, Fernandez HH, Espay AJ, Fox SH, editors. *Parkinson's Disease. Current and Future Therapeutics and Clinical Trials.* Cambridge University Press; 2016. 385 p.
42. Orimo S. New development of diagnosis and treatment for Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku.* 2017 Jun 28;57(6):259-273. doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-000969. Epub 2017 May 26. Review. Japanese. PMID: 28552865.
43. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, Bajaj N, Barker RA, Ben-Shlomo Y, et al. Utility of the new Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease applied retrospectively in a large cohort study of recent onset

- cases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;40:40-46. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.04.006. PMID: 28431829; PMCID: [PMC5570813](#).
44. Dashtipour K, Tafreshi A, Lee J, Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. *Neurodegener Dis Manag.* 2018 Oct;8(5):337-348. doi: 10.2217/nmt-2018-0021. Epub 2018 Sep 18. Review. PMID: 30223711.
45. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Review. Erratum in: *Mov Disord.* 2019 May;34(5):765. PubMed PMID: 30653247.
46. Chastan N, Decker LM. Posturo-locomotor markers of preclinical Parkinson's disease. *Neurophysiol. Clin.* 2019(2);49:173-80. PMID: 30686671. doi.org/10.1016/j.neucli.2019.01.001.
47. Gillivan-Murphy P, Carding P, Miller N. Vocal tract characteristics in Parkinson's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Jun;24(3):175-82. doi: 10.1097/MOO.0000000000000252. Review. PMID: 26900819.
48. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag.* 2017 Dec;7(6):365-376. doi: 10.2217/nmt-2017-0028. Epub 2017 Nov 21. Review. PMID: 29160144.
49. Gandolfi M, Geroïn C, Antonini A, Smania N, Tinazzi M. Understanding and Treating Pain Syndromes in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:827-858. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.013. Epub 2017 Jul 3. Review. PMID: 28805585.
50. Pahwa R, Lyons KE, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*. 4-th edition. New York: Informa Healthcare; 2007. 500 p.
51. Aleksovski D, Miljkovic D, Bravi D, Antonini A. Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset. *Neurological Sciences.* 2018 Nov;39(11):1971-6. PMID: 30109466. DOI: 10.1007/s10072-018-3522-z.

52. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan; 20(1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x. PMID: 23279439.
53. Patel AB, Jimenez-Shahed J. Profile of inhaled levodopa and its potential in the treatment of Parkinson's disease: evidence to date. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Nov;14:2955-64. DOI: 10.2147/NDT.S147633. PMID: 30464480; PMCID: [PMC6220433](#).
54. Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Luquin MR, Artieda J, Lera G, et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 1989 Nov; 39(11) Suppl 2:11-9. PMID: 2685647.
55. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S11-6. Review. PubMed PMID: 15822109. DOI: [10.1002/mds.20458](#).
56. Péchevis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, Berdeaux G, et al. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health related costs: a prospective European study. *Eur J Neurol*. 2005 Dec; 12(12):956-63. PMID: 16324089. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01096.x
57. Hechtner MC, Vogt T, Zöllner Y, Schröder S, Sauer JB, Binder H, et al. Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in European countries. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep;20(9):969-74. PMID: 24953743. DOI: [10.1016/j.parkreldis.2014.06.001](#).
58. Buhmann C, Vesper J, Oelsner H. Driving ability in Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018 Jan;86(1):43-48. doi: 10.1055/s-0043-110051. Epub 2017 Aug 15. Review. German. PMID: 28810286.
59. de la Fuente-Fernández R, Lu JQ, Sossi V, Jivan S, Schulzer M, Holden JE, et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):298-303. PMID: 11261503. DOI: [10.1002/ana.65.abs](#).

60. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006; 5:677-87. PMID: 16857573. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70521-X
61. Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential or new therapies. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Aug;2(8):577-88. PMID: 11484001. DOI: 10.1038/35086062.
62. Fahn S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(71):1-15. PMID: 17447410.
63. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(12):1756-60. DOI: 10.1001/archneur.63.12.1756. PMID: 17172616.
64. Fahn S. The spectrum of levodopa induced dyskinesias. *Ann Neurol.* 2000; 47 (4 Suppl 1):S2-S9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200001\)47:1<2::AID-ANA2>3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200001)47:1<2::AID-ANA2>3.0.CO;2-B).
65. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa dyskinesia Incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord.* 2005 Mar; 20(3):342-4. PMID: 15580606. DOI: [10.1002/mds.20360](http://dx.doi.org/10.1002/mds.20360).
66. Linazasoro G, Van Blercom N, Lasa A. Levodopa-induced ocular dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Jan;17(1):186-7. PMID: 11835460. <https://doi.org/10.1002/mds.10017>.
67. Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G; Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2004 Jan;19(1):22-8. PMID: 14743356. DOI: [10.1002/mds.10642](http://dx.doi.org/10.1002/mds.10642).
68. Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J, Gershanik O, Obeso JA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord.* 1992;7(2):117-24. PMID: 1350058. DOI: [10.1002/mds.870070204](http://dx.doi.org/10.1002/mds.870070204).



69. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol*. 2000;47(4 Suppl 1):S22-32; discussion S32-4. Review. PubMed PMID: 10762129.
70. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Jul;28(8):1064-71. doi: 10.1002/mds.25364. PubMed PMID: 23630119.
71. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, Arabia G, Annesi F, Messina D, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):601-5. PubMed PMID: 15824260. DOI: 10.1001/archneur.62.4.601.
72. Kelly MJ, Lawton MA, Baig F, Ruffmann C, Barber TR, Lo C, et al. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord*. 2019 Aug;34(8):1174-83. doi: 10.1002/mds.27783. PMID: 31283854; PMCID: [PMC6771533](#).
73. Krishnan S, Pisharady KK. Surgical Treatment of Levodopa-induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017 Jul-Sep; 20(3):199-206. doi: 10.4103/aian.AIAN\_244\_17. PubMed PMID: 28904448; PubMed Central PMCID: PMC5586111.
74. Lewitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F, Saint-Hilaire MH, Ellenbogen A, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1356-65. PMID: 27090868. DOI: 10.1002/mds.26611.
75. Lewitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Feb;18(2):145-154. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30405-8. PubMed PMID: 30663606.

76. Adar L, Rachmilewitz-minei T, Cohen Y, Oren S. Continuous administration of subcutaneous levodopa/carbidopa (ND0612) demonstrated comparable levodopa pharmacokinetics to levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) (S4.003). *Neurology* 2017 Apr;88(16 Suppl). Available from: [https://n.neurology.org/content/88/16\\_Supplement/S4.003](https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/S4.003).
77. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Feb;18(2):145-154. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30405-8. PubMed PMID: 30663606.
78. Ramot Y, Nyska A, Maronpot RR, Shaltiel-Karyo R, Tsarfati Y, Manno RA, et al. Ninety-day Local Tolerability and Toxicity Study of ND0612, a Novel Formulation of Levodopa/Carbidopa, Administered by Subcutaneous Continuous Infusion in Minipigs. *Toxicol Pathol.* 2017 Aug;45(6):764-73. doi: 10.1177/0192623317729891. PubMed PMID: 28891435.
79. Pahwa R, Hauser R, Worden M, Bhargava P, Vakili G, Agro A, et al. Safety of sublingual apomorphine film (APL-130277) for the treatment of OFF episodes in patients with Parkinson's disease: results from a phase 3 double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2018;33(2 Suppl): International Congress. Abstract N 372.
80. Lee DJ, Dallapiazza RF, De Vloo P, Lozano AM. Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. *Neural Regen Res.* 2018 Aug; 13(8):1342-5. doi: 10.4103/1673-5374.235220. Review. PubMed PMID: 30106037; PubMed Central PMCID: PMC6108190.
81. Lee DJ, Lozano AM. The Future of Surgical Treatments for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S79-S83. doi: 10.3233/JPD-181467. Review. PubMed PMID: 30584156; PubMed Central PMCID: PMC6311380.
82. Lozano CS, Tam J, Lozano AM. The changing landscape of surgery for Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018 Jan;33(1):36-47. doi: 10.1002/mds.27228. PMID: 29194808.

83. The structure and function of the cerebellum examined by a new method. By Sir Victor Horsley, FRS, FRCS and R.H. Clarke, MA, MB. *Brain*. 1908;31:45-124. Alastair Compston. *Brain*. 2007 Jun; 130(6):1449-52. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awm115>.
84. Horsley V. The Linacre Lecture on THE FUNCTION OF THE SO-CALLED MOTOR AREA OF THE BRAIN: Delivered to the Master and Fellows of St. John's College, Cambridge, May 6th, 1909. *Br Med J*. 1909 Jul;2(2533):121-32. PubMed PMID: 20764585; PubMed Central PMCID: PMC2319388. DOI: 10.1136/bmj.2.2533.121.
85. Bucy PC, Case TJ. Tremor: physiologic mechanism and abolition by surgical means. *Arch Neurol Psychiatry*. 1939;41(4):721-46. doi:10.1001/archneurpsyc.1939.02270160077007.
86. Putnam TJ. Results of treatment of athetosis by section of extrapyramidal tracts in the spinal cord. *Arch Neur Psych*. 1938;39(2):258-75. doi:10.1001/archneurpsyc.1938.02270020048004.
87. Walker AE. Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. II. Parkinsonian tremor. *J Nerv Ment Dis*. 1952 Dec;116(6):766-75. PubMed PMID: 13045144. DOI: 10.1097/00005053-195212000-00027.
88. Youmans J, ed. *Neurological Surgery*, Philadelphia: Saunders; 1996. Laitinen L, Hariz MI. Movement disorders; p.3575-609.
89. Ahto A, Hallgren B, Trolle E, Clausen J, Lorentzen KA, Meyers R. Surgical Experiments in the Therapy of Certain "extrapyramidal" Diseases: A Current Evaluation. Acta Psychiatrica et Neurologica: Suppl. New Orleans, Louisiana: E. Munksgaard; 1951. 168 p.
90. Cooper IS. Chemopallidectomy: an investigative technique in geriatric parkinsonians. *Science*. 1955 Feb;121(3137):217-8. PubMed PMID: 13237975. DOI: 10.1126/science.121.3137.217.
91. Meyers R. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1942;21:602-665.

92. Guiot G, Brion S. Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale; technique et résultats. *Rev Neurol (Paris)*. 1953;89(6):578-580.
93. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*. 1947 Oct;106(2754):349-50. PubMed PMID: 17777432. DOI: 10.1126/science.106.2754.349.
94. Spiegel EA, Wycis HT, Baird HW, 3rd. Long range effects of electropallidotomy in extrapyramidal and convulsive disorders. *Neurology*. 1958 Oct;8(10):734-40. PubMed PMID: 13590379. DOI: 10.1212/wnl.8.10.734.
95. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Baird HW 3rd, Adams J, Flanagan N M. Campotomy. *Trans Am Neurol Assoc*. 1962;87:240-2. PubMed PMID: 13990092.
96. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1960; 35(3):358-377. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1960.tb07606.x>.
97. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand*. 1960;35(3):358-77. PubMed PMID: 13835931. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1960.tb07606.x.
98. Krauss JK, Grossmann RG. Historical review of pallidal surgery from treatment of parkinsonism and other movement disorders. In: Krauss JK, Grossmann RG, Jankovic J, eds. *Pallidal Surgery for the Treatment of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. New York: Lippincott-Raven, Philadelphia; 1998.
99. Костюк КР. Сучасний стан і перспективи розвитку функціональної нейрохірургії в Україні. В: VI з'їзд нейрохірургів України; 2017 жовт. 14-16; Харків. Київ: Укр. асоц. нейрохірургів; 2017, с.164.
100. Зозуля ЮП, Лапоногов ОО, Цимбалюк ВІ, Костюк КР. Сучасні аспекти функціональної нейрохірургії. *Мистецтво лікування*. 2004; 5(011):4-7.
101. Лапоногов ОО, Костюк КР, Медведєв ЮМ, Попов АО. Хірургічне лікування паркінсонізму у хворих з раннім дебютом захворювання. *Укр.*

- нейрохірург. журнал. 2006;1: Матеріали конференції нейрохірургів України “Нові технології в нейрохірургії”; 2006 квіт. 26-28, м. Ужгород; с.85-6.
102. Лапоногов ОО, Костюк КР. Покращення якості життя хворих на паркінсонізм після стереотаксичної кріоталамотомії. Укр. нейрохірург. журнал. 2007;3: матеріали наук.-практ. конф нейрохірургів України «Критерії якості життя хворих після нейрохірургічних втручань», 2007 верес. 27-28; АР Крим, м.Коктебель; с. 69.
103. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Ефективність диференційованого хірургічного лікування тяжких форм хвороби Паркінсона. Укр. неврол. журнал. 2016;3(40):20-8.
104. Kostiuk K, Medvedev Y, Popov A, Shevelov M, Cheburakhin V, Vasuliv N, Lomadze V, Dichko S. Stereotactic Lesional Interventions for Parkinson’s Disease: An Experience of 465 Patients. In: Program Book XXIIInd Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; 2016 Sept 28-oct 1; Madrid, Spain; 2016. p.13.
105. Gildenberg PL. Whatever happened to stereotactic surgery? *Neurosurgery*. 1987 Jun;20(6):983-7. PubMed PMID: 3302752. DOI: 10.1227/00006123-198706000-00029.
106. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, ‘prefrontal’ and ‘limbic’ functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119-46. PubMed PMID: 2094891.
107. Kita H. Physiology of two disynaptic pathways from the sensorimotor cortex to the basal ganglia output nuclei. In: Percheron G, McKenzie JS, Feger J, eds. *The Basal Ganglia. IV. New Ideas and Data on Structure and Function*. New York: Plenum Press; 1994. p. 263-76.
108. Tasker RR: Thalamotomy for Parkinson’s disease and other types of tremor. II. The outcome of thalamotomy for tremor. In: Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York, McGraw-Hill; 1998. p. 1179-98.

109. Tasker RR, Siqueira J, Hawrylyshyn P, Organ LW. What happened to VIM thalamotomy for Parkinson's disease? *Appl Neurophysiol.* 1983;46(1-4):68-83. PubMed PMID: 6367656. DOI:10.1159/000101245.
110. Hassler R, Riechert T. Indikationen und Lokalisations-methode der gezielten Hirnoperationen. *Nervearzt.* 1954; 25:441-447.
111. Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T, Kawashima Y, Hirato M, Wada H, et al. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg.* 1986 Sep;65(3):296-302. PubMed PMID:3734879. DOI: 10.3171/jns.1986.65.3.0296.
112. Jankovic J, Hamilton WJ, Grossman RG. Thalamic surgery for movement disorders. *Adv Neurol.* 1997;74:221-33. PubMed PMID: 9348417.
113. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain.* 2006 Jul;129(Pt 7):1732-47. PubMed PMID: 16720681. DOI: 10.1093/brain/awl127.
114. Valálik I, Sági S, Solymosi D, Julow J. CT-guided unilateral thalamotomy with macroelectrode mapping for the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2001 Oct;143(10):1019-30. PubMed PMID: 11685609. DOI: 10.1007/s007010170007.
115. Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Lenz FA. Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. *Mov Disord.* 2002;17(Suppl 3):S135-44. Review. PubMed PMID: 11948768. DOI: 10.1002/mds.10155.
116. Perry VL, Lenz FA. Ablative therapy for movement disorders. Thalamotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg Clin N Am.* 1998 Apr;9(2):317-24. Review. PubMed PMID: 9495894.
117. Laitinen L. Optimal target of pallidotomy: a controversy. In: Krauss J, Grossmann R, Jankovic J, eds. *Pallidal Surgery for the Treatment of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.285-289.

118. Kelly PJ, Gillingham FJ. The long-term results of stereotaxic surgery and L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease. A 10-year follow-up study. *J Neurosurg.* 1980 Sep;53(3):332-7. PubMed PMID: 6999132. DOI: 10.3171/jns.1980.53.3.0332.
119. Fox MW, Ahlskog JE, Kelly PJ. Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post-levodopa era Parkinson's disease patients. *J Neurosurg.* 1991 Nov;75(5):723-30. DOI: 10.3171/jns.1991.75.5.0723. PubMed PMID: 1919694.
120. Matsumoto K, Shichijo F, Fukami T. Long-term follow-up review of cases of Parkinson's disease after unilateral or bilateral thalamotomy. *J Neurosurg.* 1984 May;60(5):1033-44. DOI: 10.3171/jns.1984.60.5.1033. PubMed PMID: 6716138.
121. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery.* 1995 Oct;37(4):680-6; discussion 686-7. PubMed PMID: 8559296. DOI: 10.1227/00006123-199510000-00011.
122. Kelly PJ, Ahlskog JE, Goerss SJ, Daube JR, Duffy JR, Kall BA. Computer-assisted stereotactic ventralis lateralis thalamotomy with microelectrode recording control in patients with Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc.* 1987 Aug;62(8):655-64. PubMed PMID: 2439850. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)65215-x.
123. Bruce BB, Foote KD, Rosenbek J, Sapienza C, Romrell J, Crucian G, et al. Aphasia and thalamotomy: important issues. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(4):186-90. Review. DOI: 10.1159/000082207. PubMed PMID: 15557767.
124. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000 Feb;342(7):461-8. PubMed PMID: 10675426. DOI: 10.1056/NEJM200002173420703.
125. Lyons KE, Koller WC, Wilkinson SB, Pahwa R. Long term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Nov;71(5):682-4. PubMed PMID: 11606685; PubMed Central PMCID: PMC1737606. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.682.

126. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2002 Jun;50(6):1268-74; discussion 1274-6. PubMed PMID: 12015845. DOI: 10.1097/00006123-200206000-00017.
127. Atkinson JD, Collins DL, Bertrand G, Peters TM, Pike GB, Sadikot AF. Optimal location of thalamotomy lesions for tremor associated with Parkinson disease: a probabilistic analysis based on postoperative magnetic resonance imaging and an integrated digital atlas. *J Neurosurg*. 2002 May;96(5):854-66. PubMed PMID: 12005392. DOI: 10.3171/jns.2002.96.5.0854.
128. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 1992 Jan;76(1):53-61. PubMed PMID: 1727169. DOI: 10.3171/jns.1992.76.1.0053.
129. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003 May;53(5):558-69. PubMed PMID: 12730989. DOI: 10.1002/ana.10517.
130. Fayed ZY, Radwan H, Aziz M, Eid M, Mansour AH, Nosseir M, et al. Combined Unilateral Posteroventral Pallidotomy and Ventral Intermediate Nucleus Thalamotomy in Tremor-Dominant Parkinson's Disease versus posteroventral Pallidotomy Alone: A Prospective Comparative Study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2018;96(4):264-69. doi: 10.1159/000492229. PMID: 30227440.
131. de Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, Rutgers AW, Beute GN, Bosch DA, et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet*. 1999 Nov;354(9191):1665-9. PubMed PMID: 10568567. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)03556-4.
132. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, Lenders MW, Nijssen PC, Staal MJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial. *Neurology*. 2004 Jan;62(2):201-7. PubMed PMID: 14745054. DOI: 10.1212/01.wnl.0000103235.12621.c3.



133. Fine J, Duff J, Chen R, Chir B, Hutchison W, Lozano AM, et al. Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2000 Jun;342(23):1708-14. DOI: 10.1056/NEJM200006083422304. PubMed PMID: 10841873.
134. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, McDonald WM, Cole SA, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior GPi pallidotomy: 4-year results of a pilot study. *Mov Disord*. 2000 Mar;15(2):230-7. PubMed PMID: 10752571. DOI: 10.1002/1531-8257(200003)15:2<230::aid-mds1005>3.0.co;2-u.
135. Roberts-Warrior D, Overby A, Jankovic J, Olson S, Lai EC, Krauss JK, et al. Grossman R. Postural control in Parkinson's disease after unilateral posteroventral pallidotomy. *Brain*. 2000 Oct;123 (Pt 10):2141-9. PubMed PMID: 11004130. DOI: 10.1093/brain/123.10.2141.
136. Alegret M, Valldeoriola F, Tolosa E, Vendrell P, Junqué C, Martínez J, et al. Cognitive effects of unilateral posteroventral pallidotomy: a 4-year follow-up study. *Mov Disord*. 2003 Mar;18(3):323-8. PubMed PMID: 12621637. DOI: 10.1002/mds.10329.
137. Lang AE, Lozano A, Tasker R, Duff J, Saint-Cyr J, Trépanier L. Neuropsychological and behavioral changes and weight gain after medial pallidotomy. *Ann Neurol*. 1997 Jun;41(6):834-6. PubMed PMID: 9189048. DOI: 10.1002/ana.410410624.
138. Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, Duff J, Hutchison WD, Saint-Cyr JA, et al. Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease. *Brain*. 1999 Mar;122 (Pt 3):405-16. PubMed PMID: 10094250. DOI: 10.1093/brain/122.3.405.
139. Laitinen LV. Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg Clin N Am*. 1995 Jan;6(1):105-12. PubMed PMID: 7696867. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1042-3680\(18\)30479-0](https://doi.org/10.1016/s1042-3680(18)30479-0).
140. Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, Kuzis G, Leiguarda R. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with

- contralateral stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Nov;71(5):611-4. PubMed PMID: 11606671; PubMed Central PMCID: PMC1737599. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.611.
141. Intemann PM, Masterman D, Subramanian I, DeSalles A, Behnke E, Frysinger R, et al. Staged bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2001 Mar;94(3):437-44. PubMed PMID: 11235949. DOI: 10.3171/jns.2001.94.3.0437.
142. De Bie RM, Schuurman PR, Esselink RA, Bosch DA, Speelman JD. Bilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a retrospective study. *Mov Disord*. 2002 May;17(3):533-8. PubMed PMID: 12112203. DOI: 10.1002/mds.10090.
143. Counihan TJ, Shinobu LA, Eskandar EN, Cosgrove GR, Penney JB Jr. Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 2001 Mar;56(6):799-802. PubMed PMID: 11274323. DOI: 10.1212/wnl.56.6.799.
144. Parkin SG, Gregory RP, Scott R, Bain P, Silburn P, Hall B, et al. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients. *Mov Disord*. 2002 Jul;17(4):682-92. PubMed PMID: 12210857. DOI: 10.1002/mds.10186.
145. Obeso I, Casabona E, Rodríguez-Rojas R, Bringas ML, Macías R, Pavón N, et al. Unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: Cognitive, psychiatric and neuroimaging changes. *Cortex*. 2017 Sep;94:39-48. doi: 10.1016/j.cortex.2017.06.006. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28711816.
146. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990 Sep;249(4975):1436-8. DOI: 10.1126/science.2402638. PubMed PMID: 2402638.
147. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord*. 1991;6(4):288-92. PubMed PMID: 1758446. DOI: 10.1002/mds.870060404.

148. Guridi J, Rodriguez-Rojas R, Carmona-Abellán M, Parras O, Becerra V, Lanciego JL. History and future challenges of the subthalamic nucleus as surgical target: Review article. *Mov Disord*. 2018 Oct;33(10):1540-50. doi: 10.1002/mds.92. Review. PMID: 30288779.
149. Filho OV, da Silva DJ. Unilateral subthalamotomic nucleus lesioning: a safe and effective treatment of Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Dec; 60(4):935-48. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2002000600010>.
150. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001 Jan;16(1):72-8. PubMed PMID: 11215596. DOI: 10.1002/1531-8257(200101)16:1<72::aid-mds1019>3.0.co;2-6.
151. Volkmann J. Subthalamotomy for Parkinson's disease: back to the future? *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):23-24. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30413-1. PMID: 29203154.
152. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2002 Sep;97(3):598-606. PubMed PMID: 12296644. DOI: 10.3171/jns.2002.97.3.0598.
153. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1995 Sep;10(5):672-4. PubMed PMID: 8552123. DOI: 10.1002/mds.870100523.
154. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003 May;126(Pt 5):1136-45. DOI: 10.1093/brain/awg111. PubMed PMID: 12690053.
155. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):570-83. PubMed PMID: 15689366. DOI: 10.1093/brain/awh397.

156. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol.* 1994 Aug;72(2):494-506. PubMed PMID: 7983514. DOI: 10.1152/jn.1994.72.2.494.
157. Aziz TZ, Peggs D, Agarwal E, Sambrook MA, Crossman AR. Subthalamic nucleotomy alleviates parkinsonism in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-exposed primate. *Br J Neurosurg.* 1992;6(6):575-82. PubMed PMID: 1361741. DOI: 10.3109/02688699209002375.
158. Zavala B, Damera S, Dong JW, Lungu C, Brown P, Zaghloul KA. Human Subthalamic Nucleus Theta and Beta Oscillations Entrain Neuronal Firing During Sensorimotor Conflict. *Cereb Cortex.* 2017 Jan;27(1):496-508. doi: 10.1093/cercor/bhv244. PubMed PMID: 26494798; PubMed Central PMCID: PMC5390852.
159. Gill S, Heywood P. Bilateral subthalamic nucleotomy can be accomplished safely. *Mov Disord* 1998; 13(suppl 2):201.
160. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Treatment of advanced Parkinson's disease by subthalamotomy: one-year results. *Mov Disord.* 2003 May;18(5):531-8. PubMed PMID: 12722167. DOI: 10.1002/mds.10393.
161. Jourdain VA, Schechtmann G, Di Paolo T. Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action. *J Neurosurg.* 2014 Jan;120(1):140-51. doi: 10.3171/2013.10.JNS13332. Review. PubMed PMID: 24205909.
162. Chen CC, Lee ST, Wu T, Chen CJ, Huang CC, Lu CS. Hemiballism after subthalamotomy in patients with Parkinson's disease: report of 2 cases. *Mov Disord.* 2002 Nov;17(6):1367-71. PubMed PMID: 12465086. DOI: 10.1002/mds.10286.
163. Su PC, Tseng HM, Liou HH. Postural asymmetries following unilateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Jan;17(1):191-4. PubMed PMID: 11835462. DOI: 10.1002/mds.1269.
164. Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet.* 1997 Oct;350(9086):1224. PubMed PMID: 9652569. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)63455-1.

165. Merello M, Perez-Lloret S, Antico J, Obeso JA. Dyskinesias induced by subthalamotomy in Parkinson's disease are unresponsive to amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):172-4. PubMed PMID: 16421117; PubMed Central PMCID: PMC2077561. DOI: 10.1136/jnnp.2005.068940.
166. Rodriguez-Rojas R, Carballo-Barreda M, Alvarez L, Guridi J, Pavon N, Garcia-Maeso I, et al. Subthalamotomy for Parkinson's disease: clinical outcome and topography of lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jun;89(6):572-78. doi: 10.1136/jnnp-2017-316241. PMID: 29222224.
167. Tronnier VM, Fogel W, Kronenbueger M, Steinvorth S. Pallidal stimulation: an alternative to pallidotomy? *J Neurosurg*. 1997 Nov;87(5):700-705. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.5.0700>.
168. Cif L, Hariz M. Seventy Years with the Globus Pallidus: Pallidal Surgery for Movement Disorders Between 1947 and 2017. *Mov Disord*. 2017 Jul;32(7):972-982. doi: 10.1002/mds.27054. PubMed PMID: 28590521.
169. Magara A, Bühler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound*. 2014 May;2:11. doi: 10.1186/2050-5736-2-11. PubMed PMID: 25512869; PubMed Central PMCID: PMC4266014.
170. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):54-63. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30403-9. PMID: 29203153.
171. Schreglmann SR, Hägele-Link S, Werner B, Martin E, Kägi G. Focused ultrasound ablation as tremor treatment. *Nervenarzt*. 2018 Jun;89(6):674-81. doi: 10.1007/s00115-017-0470-4. Review. German. PMID: 29327096.
172. Fasano A, Lozano AM, Cubo E. New neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2017 Aug;30(4):435-46. doi: 10.1097/WCO.0000000000000465. PMID: 28509682.

173. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016 Aug; 375(8):730-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1600159.
174. Van Wouwe NC, Pallavaram S, Phibbs FT, Martinez-Ramirez D, Neimat JS, Dawant BM, et al. Focused stimulation of dorsal subthalamic nucleus improves reactive inhibitory control of action impulses. *Neuropsychologia*. 2017 May; 99:37-47. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.016. PMID: 28237741.
175. Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Comparative Evaluation of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Essential Tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(4):279-286. doi: 10.1159/000478866. PubMed PMID: 28810261.
176. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):526-35; discussion 535-6. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182350893. PubMed PMID: 21904267.
177. Young RF, Shumway-Cook A, Vermeulen SS, Grimm P, Blasko J, Posewitz A, et al. Gamma knife radiosurgery as a lesioning technique in movement disorder surgery. *J Neurosurg*. 1998 Aug;89(2):183-93. PubMed PMID: 9688111. DOI: 10.3171/jns.1998.89.2.0183.
178. Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg*. 2013 Apr;118(4):713-8. doi: 10.3171/2013.1.JNS121111. PubMed PMID: 23373801.
179. Cahan LD, Young RF, Li F. Radiosurgical Pallidotomy for Parkinson's Disease. *Prog Neurol Surg*. 2018;33:149-57. doi: 10.1159/000481083. Review. PMID: 29332080.
180. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug;355(9):896-908. DOI: 10.1056/NEJMoa060281. PubMed PMID: 16943402.

181. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):567-72. doi: 10.1136/jnnp-2013-304943. PubMed PMID: 24096713.
182. Bari AA, Fasano A, Munhoz RP, Lozano AM. Improving outcomes of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2015 Oct;15(10):1151-60. doi: 10.1586/14737175.2015.1081815. Review. PMID: 26377740.
183. Xu F, Ma W, Huang Y, Qiu Z, Sun L. Deep brain stimulation of pallidal versus subthalamic for patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Jun;12:1435-44. doi: 10.2147/NDT.S105513. PMID:27382286; PMCID:PMC4922776.
184. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. 2010 Aug;29(2):E1. doi: 10.3171/2010.4.FOCUS10106. Review. PubMed PMID: 20672911.
185. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6. PubMed PMID: 3329873. DOI: 10.1159/000100803.
186. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*. 1996 Feb;84(2):203-14. PubMed PMID: 8592222. DOI: 10.3171/jns.1996.84.2.0203.
187. Костюк КР, Попов АО, Медведєв ЮМ, Зінкевич ЯП, Шевельов ММ, Дічко СМ. Перший досвід в Україні використання глибинної мозкової стимуляції при лікуванні хвороби Паркінсона. *Укр. неврол. журнал*. 2013;4 (29):36-42.
188. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Досвід застосування глибинної мозкової стимуляції у хворих на хворобу Паркінсона із супутніми психоневрологічними розладами. *Міжнар. неврол. журнал*. 2018; 5(99):61-66. doi: 10.22141/2224-0713.5.99.2018.142964.

189. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Clinical Literature. *Neurosurgery*. 2008 Feb; 62(2):1313-24. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000316288.75736.1c>.
190. Umemura A, Oyama G, Shimo Y, Hattori N. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Nihon Rinsho*. 2017 Jan;75(1):83-88. Review. English, Japanese. PMID: 30566299.
191. Fraix V, Houeto JL, Lagrange C, Le Pen C, Krystkowiak P, Guehl D, et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):443-9. PubMed PMID: 16543519; PubMed Central PMCID: PMC2077508. DOI: 10.1136/jnnp.2005.077677.
192. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21(Suppl 14):S290-304. Review. PubMed PMID: 16892449. DOI: 10.1002/mds.20962.
193. Mahlknecht P, Akram H, Georgiev D, Tripoliti E, Candelario J, Zacharia A, et al. Pyramidal tract activation due to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1174-1182. doi: 10.1002/mds.27042. PubMed PMID: 28590508.
194. Kim M, Cho KR, Park JH, Ahn JH, Cho JW, Park S, et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation is an effective and safe treatment option for the older patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Oct;173:182-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.025. PubMed PMID: 30149306.
195. Gross C, Rougier A, Guehl D. High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg.(Special Suppl.)*. 2010;113(3):491-98.
196. Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: The Effect of Varying Stimulation Parameters. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(2):235-45. doi: 10.3233/JPD-171077. Review. PMID: 28505983.



197. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, ред. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Т.1. Томский АА, Гамалея АА Исагулян ЭД, Декопов АВ, Мачевская ОЕ, Меликян АГ, Пицхелаури ДИ. Функциональная нейрохирургия; с.219-232.
198. Anderson W.S, Clatterbuck RE., Kobayashi KJ, Kim H, Lenz F A Lesions Versus Implanted Stimulators in Functional Neurosurgery. In: Andres M. Lozano, Philip L. Gildenberg, Ronald R. Tasker (Eds.) Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. pringer- Verlag Berlin Heidelberg 2009:1349-59.
199. Xie Y, Meng X, Xiao J, Zhang J, Zhang J. Cognitive Changes following Bilateral Deep Brain Stimulation of Subthalamic ucleusn Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2016;2016:3596415. doi: 10.1155/2016/3596415. Review. PMID: 27314016. PMCID: PMC4893566.
200. Blume J, Lange M, Rothenfusser E, Doenitz C, Bogdahn U, Brawanski A, et al. The impact of white matter lesions on the cognitive outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Aug; 159:87-92. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.05.023. PMID: 28582689.
201. Torres CV, Lopez-Manzanares L, Navas-Garcia M, Pastor J, Vega-Zelaya L, Garcia-Pallero MA, et al. Bilateral two-stage implantation for deep brain stimulation in the treatment of bilateral idiopathic Parkinson's disease: clinical outcomes. Rev Neurol. 2018 Jan 1;66(1):1-6. Spanish. PMID: 29251336.
202. Broussolle E, Danaila T, Laurencin C, Polo G, Simon É, Mertens P, et al. Parkinson's disease: from the description of the disease to its surgical treatment. Rev Prat. 2018 May;68(5):574-578. French. PMID: 30869433.
203. Mathkour M, Garces J, Scullen T, Hanna J, Valle-Giler E, Kahn L, et al. Short- and Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation in Patients 70 Years and Older with Parkinson Disease. World Neurosurg. 2017 Jan;97:247-52. doi: 10.1016/j.wneu.2016.06.001. PMID: 27297246.
204. DeLong MR, Wichmann T. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. JAMA Neurol. 2015 Nov;72(11):1354-60. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2397. Review. PubMed PMID: 26409114.

205. Akram H, Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Georgiev D, Mahlknecht P, Hyam J, et al. Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2017 Sep;158:332-345. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.012. PubMed PMID: 28711737; PubMed Central PMCID: PMC6581538.
206. Sankar T, Li SX, Obuchi T, Fasano A, Cohn M, Hodaie M, et al. Structural brain changes following subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016 Sep;31(9):1423-5. doi: 10.1002/mds.26707. PMID: 27430355.
207. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994 Dec;35(6):1126-9; discussion 1129-30. PMID: 7885558. DOI: 10.1227/00006123-199412000-00016.
208. Follett KA. Comparison of pallidal and subthalamic deep brain stimulation for the treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Neurosurg Focus*. 2004 Jul;17(1):E3. PubMed PMID: 15264772. DOI: 10.3171/foc.2004.17.1.3
209. Alkhani A, Lozano AM. Pallidotomy for parkinson disease: a review of contemporary literature. *J Neurosurg*. 2001 Jan;94(1):43-9. PubMed PMID: 11147896. DOI: 10.3171/jns.2001.94.1.0043.
210. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery*. 1999 Dec;45(6):1375-82; discussion 1382-4. PubMed PMID: 10598706. DOI: 10.1097/00006123-199912000-00024.
211. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol*. 2000 Apr;57(4):461-5. PubMed PMID: 10768618. DOI: 10.1001/archneur.57.4.461.

212. Li J, Zhang Y, Li Y. Long-term follow-up of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Chinese Parkinson's disease patients. *Br J Neurosurg.* 2015 Jun;29(3):329-33. doi: 10.3109/02688697.2014.997665. PubMed PMID: 25812021.
213. Liu X, Zhang J, Fu K, Gong R, Chen J, Zhang J. Microelectrode Recording-Guided Versus Intraoperative Magnetic Resonance Imaging-Guided Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease: A 1-Year Follow-Up Study. *World Neurosurg.* 2017 Nov;107:900-905. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.077. PMID: 28842228.
214. Brodsky MA, Anderson S, Murchison C, Seier M, Wilhelm J, Vederman A, et al. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology.* 2017 Nov;89(19):1944-50. PubMed PMID: 28986415. doi: 10.1212/WNL.0000000000004630.
215. Roberts DP, Lewis SJG. Considerations for general anaesthesia in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2018 Feb;48:34-41. doi: 10.1016/j.jocn.2017.10.062. Review. PMID: 29133106.
216. Farris S, Giroux M. Retrospective review of factors leading to dissatisfaction with subthalamic nucleus deep brain stimulation during long-term management. *Surg Neurol Int.* 2013 May;4:69. doi: 10.4103/2152-7806.112612. PubMed PMID: 23776755; PubMed Central PMCID: PMC3683170.
217. Richardson RM, Ostrem JL, Starr PA. Surgical repositioning of misplaced subthalamic electrodes in Parkinson's disease: location of effective and ineffective leads. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009;87(5):297-303. doi: 10.1159/000230692. PubMed PMID: 19641340.
218. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, Rezai AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord.* 2006 Jun;21(Suppl 14):S259-83. Review. PubMed PMID: 16810720. DOI: 10.1002/mds.20960.
219. Spindola B, Leite MA, Orsini M, Fonoff E, Landeiro JA, Pessoa BL. Ablative surgery for Parkinson's disease: Is there still a role for pallidotomy in the deep brain

- stimulation era? *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 Jul;158:33-39. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.018. Review. PMID: 28458056.
220. Hariz M. Stereotactic ablative surgery does not just mean "adding another lesion". *Mov Disord.* 2017 Jul;32(7):1112-13. doi: 10.1002/mds.27064. PubMed PMID: 28612947.
221. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26(Suppl 3):S2-41. PMID: 22021173. DOI:10.1002/mds.23829.
222. Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(1):56-65. doi: 10.1159/000343202. PubMed PMID: 23207787.
223. Bjerknes S, Skogseid IM, Sæhle T, Dietrichs E, Toft M. Surgical site infections after deep brain stimulation surgery: frequency, characteristics and management in a 10-year period. *PLoS One.* 2014 Aug;9(8):e105288. doi: 10.1371/journal.pone.0105288. PubMed PMID: 25122445; PubMed Central PMCID: PMC4133346.
224. Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord.* 2017 Oct;32(10):1380-1388. doi: 10.1002/mds.27093. PubMed PMID: 28843009.
225. Umemura A, Oka Y, Okita K, Matsukawa N, Yamada K. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease with severe medication-induced hallucinations or delusions. *J Neurosurg.* 2011 Jun;114(6):1701-5. doi: 10.3171/2011.2.JNS101261. PubMed PMID: 21375379.
226. Fernández FS, Alvarez Vega MA, Antuña Ramos A, Fernández González F, Lozano Aragonese B. Lead Fractures in Deep Brain Stimulation during Long-Term Follow-Up. *Parkinsons Dis.* 2010;2010:409356. doi: 10.4061/2010/409356. PubMed PMID: 20975776; PubMed Central PMCID: PMC2957221.

227. Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg.* 2014 Jan;120(1):132-9. doi: 10.3171/2013.10.JNS131225. PubMed PMID: 24236657.
228. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov Disord.* 2004 Sep;19(9): 1020-28. doi:10.1002/mds.20213. PMID: 15372591.
229. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967 May;17(5):427-42. PubMed PMID: 6067254. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427.
230. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord.* 2010;25(6): 710-6. doi:10.1002/mds.22875. PMID: 20213822.
231. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Sep;17(5):867-76. PubMed PMID: 12360535.
232. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007 Jan;22(1):41-7. PubMed PMID: 17115387. DOI: 10.1002/mds.21198.
233. Schwab RS, England AC. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. In: Billingham FH, Donaldson MC, eds. *Third Symposium on Parkinson's Disease*; Edinburgh: Churchill Livingstone; 1969, p. 152-157.
234. Мінцер ОП, Вороненко ЮВ, Власов ВВ. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник. К.: Вища шк.; 2003. 350 с.
235. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Стереотаксична таламотомія та контрлатеральна паллідотомія при лікуванні хвороби Паркінсона. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. К., 2016;25:298-305.*

236. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильев НС. Стереотаксическая таламотомия и контрлатеральная субталамотомия в лечении болезни Паркинсона. Медицинские новости Грузии. 2017; 11(272):12-17.
237. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильев НС. Хирургическое лечение болезни Паркинсона с левадопа-вызванными двигательными расстройствами. Медицинские новости Грузии. 2018;7-8(280-281):11-16.
238. Cosman ER, Cosman BJ. Methods of making nervous system lesions. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. Neurosurgery. New York: McGraw Hill; 1984. Vol. 3, p. 2490-9.
239. Abbas M, Xu Z, BChir MB, FRACP, Tan LC, Epidemiology of Parkinson's Disease — East Versus West. MOVEMENT DISORDERS CLINICAL PRACTICE 2018; 5(1): 14–28. doi: 10.1002/mdc3.12568.
240. Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'brien PC, Rocca WA. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. Mov Disord. 2006 Apr;21(4):446-55. PubMed PMID: 16161155. DOI: 10.1002/mds.20685.
241. Eygelshoven S, van den Hout A, Tucha L, Fuermaier ABM, Bangma DF, Thome J, et al. Are non-demented patients with Parkinson's disease able to decide about their own treatment? Parkinsonism Relat Disord. 2017 May;38:48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.021. PMID: 28262511.
242. Scott R, Gregory R, Hines N, Carroll C, Hyman N, Papanasstasiou V, et al. Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. A consecutive series of eight simultaneous bilateral and twelve unilateral procedures. Brain. 1998 Apr;121(Pt 4):659-75. PubMed PMID: 9577392. DOI: 10.1093/brain/121.4.659.
243. Lamberti VM, Pereira B, Lhommée E, Bichon A, Schmitt E, Pelissier P, et al. Profile of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: Surgical Candidates Compared to Controls. J Parkinsons Dis. 2016;6(1):133-42. doi: 10.3233/JPD-150698. PMID: 26889631.

244. Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, Lang AE; Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2001 Sep;345(13):956-63. PubMed PMID: 11575287. DOI: 10.1056/NEJMoa000827.
245. Mueller K, Jech R, Růžička F, Holiga Š, Ballarini T, Bezdicek O, et al. Brain connectivity changes when comparing effects of subthalamic deep brain stimulation with levodopa treatment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*. 2018 May;19:1025-35. doi: 10.1016/j.nicl.2018.05.006. PubMed PMID: 30035027; PubMed Central PMCID: PMC6051673.
246. Chen HM, Sha ZQ, Ma HZ, He Y, Feng T. Effective network of deep brain stimulation of subthalamic nucleus with bimodal positron emission tomography/functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Feb;24(2):135-43. doi: 10.1111/cns.12783. PubMed PMID: 29222835; PubMed Central PMCID: PMC6489760.
247. Coenen VA, Jenkner C, Honey CR, Mädler B. Electrophysiologic Validation of Diffusion Tensor Imaging Tractography during Deep Brain Stimulation Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Aug;37(8):1470-8. doi: 10.3174/ajnr.A4753. Epub 2016 Mar 31. PubMed PMID: 27032969.
248. Eggington S, Valldeoriola F, Chaudhuri KR, Ashkan K, Annoni E, Deuschl G. The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):106-16. doi: 10.1007/s00415-013-7148-z. PubMed PMID: 24158271; PubMed Central PMCID: PMC3895185.
249. Kurcova S, Bardon J, Vastik M, Vecerkova M, Frolova M, Hvizdosova L, et al. Bilateral subthalamic deep brain stimulation initial impact on nonmotor and motor symptoms in Parkinson's disease: An open prospective single institution study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9750. PMID: 29384860. doi: 10.1097/MD.00000000000009750.

250. Carpenter M.B. Jayaraman A, eds. *The Basal Ganglia II. Structure and function.* New York: Plenum Press; 1987. Miller WC, DeLong MR. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism; p. 415-27. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-5347-8\\_29](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-5347-8_29).
251. Ghiglieri V, Picconi B, Calabresi P. Direct and indirect pathways in levodopa-induced dyskinesia: a more complex matter than a network imbalance. *Mov Disord.* 2010 Aug;25(11):1527-9. doi: 10.1002/mds.23244. PubMed PMID: 20623774.
252. Tyurnikov VM, Nizametdinova DM, Gushcha AO, Fedotova EY, Poleshchuk VV, Timerbaeva SL, et al. Unilateral posteroventral pallidotomy in the treatment of drug-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2017;81(5):69-74. doi: 10.17116/neiro201781569-74. Russian. PMID: 29076470.
253. Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris).* 2018 Nov;174(9):615-620. doi: 10.1016/j.neurol.2018.07.004. Review. PMID: 30224158.
254. Tseng HM, Su PC, Liu HM. Persistent hemiballism after subthalamotomy: the size of the lesion matters more than the location. *Mov Disord.* 2003 Oct;18(10):1209-11. PubMed PMID: 14534934. DOI: 10.1002/mds.10533.
255. Ricardo Y, Pavon N, Alvarez L, Casabona E, Teijeiro J, Díaz A, et al. Long-term effect of unilateral subthalamotomy for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 May 13. pii: jnnp-2019-320523. doi: 10.1136/jnnp-2019-320523. PMID: 31085584.
256. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery.* 1995; 36(3):501-7;discussion 507-8. Review. doi: 10.1097/00006123-199503000-00009. PubMed PMID: 7753350.
257. Samotus O, Parrent A, Jog M. Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord.* 2018 May;33(5):783-792. doi: 10.1002/mds.27299. PubMed PMID: 29442369.



258. Tramontana MG, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Wylie SA, Neimat JS, et al. Neuropsychological effects of deep brain stimulation in subjects with early stage Parkinson's disease in a randomized clinical trial. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(1):151-63. doi: 10.3233/JPD-140448. PubMed PMID: 25613351.
259. Peng L, Fu J, Ming Y, Zeng S, He H, Chen L. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e12153. doi: 10.1097/MD.00000000000012153. Review. PubMed PMID: 30170458; PubMed Central PMCID: PMC6393030.
260. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012 Jul 3;79(1):55-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825dc1. PubMed PMID: 22722632; PubMed Central PMCID: PMC3385495.
261. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2014 Nov;261(11):2051-60. doi: 10.1007/s00415-014-7254-6. PubMed PMID: 24487826.
262. Patel DM, Walker HC, Brooks R, Omar N, Ditty B, Guthrie BL. Adverse events associated with deep brain stimulation for movement disorders: analysis of 510 consecutive cases. *Neurosurgery*. 2015 Mar;11(Suppl 2):190-9. doi: 10.1227/NEU.0000000000000659. PubMed PMID: 25599204.
263. Said N, Elias WJ, Raghavan P, Cupino A, Tustison N, Frysinger R, et al. Correlation of diffusion tensor tractography and intraoperative macrostimulation during deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014 Oct;121(4):929-35. doi: 10.3171/2014.6.JNS131673. PubMed PMID: 25061862.
264. Ramdhani RA, Patel A, Swope D, Kopell BH. Early Use of 60 Hz Frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: A Case Series and Review. *Neuromodulation*. 2015 Dec;18(8):664-9. doi: 10.1111/ner.12288. Review. PMID: 25833008.
265. Rizzi M, Messina G, Penner F, D'Ammando A, Muratorio F, Franzini A. Internal pulse generators in deep brain stimulation: rechargeable or not? *World*

- Neurosurg. 2015;84(4):1020-9. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.05.028. PMID: 26038334.
266. Senova S, Hosomi K, Gurruchaga JM, Gouello G, Ouerchefani N, Beaugendre Y, et al. Three-dimensional SPACE fluid-attenuated inversion recovery at 3 T to improve subthalamic nucleus lead placement for deep brain stimulation in Parkinson's disease: from preclinical to clinical studies. *J Neurosurg.* 2016 Aug;125(2):472-80. DOI: [10.3171/2015.7.JNS15379](https://doi.org/10.3171/2015.7.JNS15379).
267. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, Falk D, Witt K, Deuschl G. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):18-26. doi: 10.1111/ene.13167. Review. PMID: 27766724.
268. Schüpbach WMM, Chabardes S, Matthies C, Pollo C, Steigerwald F, Timmermann L, et al. Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges. *Mov Disord.* 2017 Oct;32(10):1371-5. doi: 10.1002/mds.27096. Review. PubMed PMID: 28843016.

## ДОДАТОК А

### **Шкала Хен-Яра**

Стадія 1.0 – тільки однобічні прояви захворювання.

Стадія 1.5 – однобічні прояви захворювання із залученням тулубу.

Стадія 2.0 – двобічні прояви захворювання без ознак порушення рівноваги.

Стадія 3.0 – легкі та помірно виражені двобічні прояви захворювання, незначна потуральна нестабільність.

Стадія 4.0 – виражена симптоматика, проте збережена можливість самостійно пересуватися.

Стадія 5.0 – прикутість до інвалідного крісла або ліжка.

### **Шкала денної активності Шваб-Інгланда**

100 % -Хворий повністю незалежний. Легко та швидко справляється з щоденними зобов'язаннями. Скарг немає.

90 % - Хворий повністю незалежний. Із щоденною роботою справляється повільніше. На виконання звичайних дій витрачає в 2 рази більше часу, ніж звичайно. Відчуває певні складності під час виконання звичайної роботи.

80 %- Хворий повністю незалежний під час виконання більшості щоденних зобов'язань, але відчуває, що стало набагато складніше виконувати звичайну роботу і це потребує в два рази більше часу.

70 % - Не повністю незалежний. Із значними складнощами виконує більшість щоденних дій.

60 % - Частково залежить від допомоги сторонніх. Із більшістю щоденних зобов'язань справляється самостійно, але повільно, докладаючи значних зусиль, нерідко з помилками. Певні зобов'язання виконати не може,

50 % - Ще більше залежний від сторонньої допомоги. Щоденні зобов'язання виконує повільно. У половині ситуацій потребує сторонньої допомоги.

40 % - Значно залежить від сторонньої допомоги. Щоденні зобов'язання практично завжди виконує зі сторонньою допомогою.

30 % - Із значними складнощами самостійно виконує або починає виконувати тільки деякі щоденні зобов'язання. Потребує значної сторонньої допомоги.

20 % - Нічого не може виконати без сторонньої допомоги. Може допомагати тим, хто наглядає за ним.

10 % - Повністю залежний від сторонньої допомоги.

0 % - порушені вегетативні функції: ковтання, сечовиділення, дефекація. Прикутий до ліжка.

## **Уніфікована шкала оцінки клінічних симптомів хвороби Паркінсона (Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS))**

### **Частина I. Немоторні прояви хвороби Паркінсона у повсякденному житті**

*Частина I А. Складні види поведінки (заповнює дослідник)*

#### **1.1. Когнітивні функції**

0 – Немає когнітивних розладів.

1 – Порушення є помітними для пацієнта чи особи, яка за ним доглядає, але вони не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію хворого.

2 – Клінічно значуща когнітивна дисфункція з мінімальним впливом на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію пацієнта.

3 – Когнітивний дефіцит заважає повсякденній побутовій активності та соціальній взаємодії пацієнта, але не призводить до повного їх припинення.

4 – Когнітивна дисфункція повністю виключає можливість виконання звичайних побутових і соціальних функцій.

#### **1.2. Галюцинації та психотичні розлади**

0 – Немає.

1 – Ілюзії чи неоформлені галюцинації, котрі пацієнт усвідомлює як хворобливі, без втрати критики.

2 – Оформлені галюцинації без наявності зовнішніх причин і втрати критики до їх наявності.

3 – Оформлені галюцинації з відсутністю критики до їх наявності.

4 – У пацієнта наявні маячні ідеї або психотична поведінка.

#### **1.3. Депресивний настрій**

0 – Немає.

1 – Епізоди депресивного настрою, що тривають не більш ніж день і не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію хворого.

2 – Депресивний настрій зберігається протягом кількох днів, але не позначається на повсякденній активності пацієнта і соціальній взаємодії.

3 – Депресивний настрій заважає повсякденній побутовій і соціальній активності пацієнта, але повністю її не припиняє.

4 – Депресивний настрій повністю виключає можливість звичної повсякденної діяльності та соціальної взаємодії.

#### **1.4. Тривожні розлади**

0 – Немає.

1 – Відчуття тривоги бувають, але тривають не більш ніж добу і не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію пацієнта.

2 – Відчуття тривоги спостерігають протягом доби, але не позначається на повсякденній активності хворого і його соціальній взаємодії.

3 – Відчуття тривоги заважає повсякденній побутовій і соціальній активності пацієнта, але не призводить до повного їх припинення.

4 – Відчуття тривоги повністю виключає можливість звичної повсякденної діяльності та соціальної взаємодії.

#### **1.5. Апатія**

0 – Немає.

1 – На наявність апатії вказує пацієнт та/або особа, яка за ним доглядає, але вона не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію хворого.

2 – Апатія позначається на певних видах діяльності та соціальній взаємодії.

3 – Апатія заважає виконанню більшості видів діяльності та соціальній взаємодії.

4 – Пацієнт пасивний і замкнутий, повністю відсутня ініціатива.

#### **1.6. Ознаки синдрому дофамінової дисрегуляції**

0 – Немає.

1 – Проблеми є, але вони не викликають жодних труднощів у житті пацієнта, його родини або особи, яка за ним доглядає.

2 – Проблеми є і зазвичай призводять до певних ускладнень в особистому житті пацієнта і його родини.

3 – Проблеми є і зазвичай призводять до значних ускладнень в особистому житті пацієнта і його родини.

4 – Проблеми є, і вони не дають можливості пацієнту виконувати звичну повсякденну роботу чи підтримувати соціальні контакти, а також спричиняють значні труднощі в особистому житті пацієнта та його родини.

Опитувальник пацієнта

**Частина I. Немоторні прояви хвороби Паркінсона у повсякденному житті**  
(заповнює пацієнт та/або особа, яка його доглядає)

#### **1.7. Проблеми зі сном**

0 – Немає.

1 – Проблеми зі сном є, але вони переважно не пов'язані із тривалістю нічного сну.

2 – Порушення сну зазвичай пов'язані із тривалістю нічного сну.

3 – Тривалість сну значно порушена, але більше половини ночі я сплю.

4 – Я не сплю більшу частину ночі.

### **1.8. Денна сонливість**

0 – Немає.

1 – Денна сонливість трапляється, але я можу їй протидіяти і залишатися в стані неспанья.

2 – Інколи я засинаю, коли залишаюся один чи відпочиваю, наприклад при читанні чи перегляді ТБ.

3 – Інколи я засинаю, в недоречний момент, наприклад під час їжі чи розмови зі сторонніми людьми.

4 – Я часто засинаю, в недоречний момент, наприклад під час їжі чи розмови зі сторонніми людьми.

### **1.9. Біль та інші порушення чутливості**

0 – Немає жодних неприємних відчуттів.

1 – У мене є такі відчуття, водночас я виконую повсякденні обов'язки і без труднощів спілкуюся зі сторонніми людьми.

2 – Вказані відчуття спричинюють деякі проблеми, коли я займаюся звичайною діяльністю чи перебуваю серед людей.

3 – Вказані відчуття дуже мене турбує, але через них я не відмовляюся від виконання звичної діяльності чи спілкування зі сторонніми людьми.

4 – Вказані відчуття не дають мені можливості займатися звичною діяльністю чи знаходитися серед людей.

### **1.10. Проблеми із сечовипусканням**

0 – Немає жодних проблем із контролем сечовипускання.

1 – Мені необхідно часто мочитися чи швидко реалізовувати поклик до сечовипускання, проте ці проблеми не призводять до труднощів у повсякденній активності.

2 – Проблеми із сечовипусканням обмежують мою денну активність, однак випадків нетримання в мене не спостерігалось.

3 – Проблеми із сечовипусканням, зокрема випадки нетримання, дуже обмежують мою денну активність.

4 – Я не можу контролювати сечовипускання і змушений використовувати памперси чи сечоприймач.

### **1.11. Закрепи**

0 – Немає.

1 – У мене були закрепни. Я застосовував проносні засоби, однак ця проблема не обмежувала моєї активності та стану комфорту.

2 – Закрепи призвели до проблем у виконанні звичайної діяльності та впливали на відчуття комфорту.

3 – Закрепи викликали в мене багато проблем під час виконання повсякденних обов'язків та суттєво позначилися на відчутті комфорту. Проте вони не призводили до повного припинення моєї звичної діяльності.

4 – Я зазвичай потребував сторонньої допомоги для полегшення закрепів.

### **1.12. Запаморочення при вставанні**

0 – Немає жодних відчуттів запаморочення чи «туману» перед очима.

1 – Відчуття запаморочення чи «туману» є, однак воно не заважає займатися повсякденною діяльністю.

2 – Відчуття запаморочення чи «туману» змушує мене за щось триматися, але потреби сісти чи лягти при цьому не виникає.

3 – Відчуття запаморочення чи «туману» змушують сісти чи лягти, щоб уникнути непритомності або падіння.

4 – Відчуття запаморочення чи «туману» призводять до станів непритомності та падінь.

### **1.13. Втома**

0 – Немає відчуття втоми.

1 – Відчуття втоми є, але вона не заважає звичній діяльності чи перебуванню серед людей.

2 – Відчуття втоми є, але воно незначно ускладнює звичну діяльність чи перебування серед людей.

3 – Відчуття втоми дуже утруднює виконання звичної діяльності чи перебування серед людей, однак повністю не припиняє мою активність.

4 – Відчуття втоми не дає мені змоги займатися будь-якою діяльністю чи перебувати серед людей.

## **Частина II. Рухові аспекти повсякденної активності** (заповнює пацієнт та/або особа, яка його доглядає)

### **2.1. Мовлення**

0 – Немає жодних проблем із мовленням.

1 – Моє мовлення приглушене, недостатньо чітко і плавне, але оточуючі не просять мене повторити сказане.

2 – Через проблеми з мовленням мене інколи перепитують, але це відбувається не щодня.

3 – Моє мовлення недостатньо зрозуміле, тому оточуючим доводиться перепитувати мене практично щодня, хоча загалом мене розуміють.

4 – Більша частина мого мовлення незрозуміла.

### **2.2. Салівація та слинотеча**

0 – Немає.

1 – Надмірна кількість слини відчувається, але слинотечі немає.

2 – Незначна слинотеча відмічається уві сні, але відсутня в стані неспання.

3 – Невелика слинотеча відмічається в стані неспання, але мені не треба використовувати серветки чи хусточки.

4 – Слинотеча настільки сильна, що мені регулярно доводиться послуговуватися серветками чи хусточками.

### **2.3. Жування і ковтання**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Я знаю, що мені треба повільно прожовувати їжу чи докладати зусиль під час ковтання, але я не давлюся і мені не треба спеціально готувати їжу.

2 – Я потребую подрібнення таблеток чи їжі через утруднене жування або ковтання, але протягом останнього тижня не подавився жодного разу.

3 – Протягом останнього тижня я щонайменше раз подавився їжею.

4 – Через розлади жування і ковтання є потреба в харчуванні через зонд.

#### **2.4. Приготування і прийом їжі**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Я роблю все повільно, але самостійно і не розсипаю (розливаю) їжу під час її прийому.

2 – Я їм повільно та інколи розсипаю (розливаю) їжу. Іноді потребую допомоги, наприклад під час нарізання.

3 – Я потребую допомоги під час виконання більшості навичок, пов'язаних із приготуванням та прийомом їжі, але деякі з них можу виконувати самотужки.

4 – Під час прийому їжі мені потрібна стороння допомога.

#### **2.5. Одягання**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Я одягаюся повільно, але сторонньої допомоги не потребую.

2 – Я одягаюся повільно і в деяких випадках (застібання гудзиків, браслетів) мені необхідна стороння допомога.

3 – Переважно мені потрібна стороння допомога, але дещо я можу виконувати самостійно.

4 – Я практично не можу вдягнутися самостійно.

#### **2.6. Гігієнічні навички**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Виконую все самостійно, хоча і повільно.

2 – Я потребую сторонньої допомоги під час виконання окремих гігієнічних навичок.

3 – Мені стороння потрібна допомога під час виконання багатьох гігієнічних навичок.

4 – Я потребую сторонньої допомоги під час більшості гігієнічних навичок.

#### **2.7. Письмо**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Пишу повільно, незграбно, нерівно, але всі слова — розбірливі.

2 – Деякі слова пишу нерозбірливо, вони складні для читання.

3 – Багато слів написано нерозбірливо, і їх важко прочитати.

4 – Практично всі слова написані нерозбірливо і складно читаються.

#### **2.8. Хобі та інша діяльність**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Роблю все легко, хоча і трохи повільно.

2 – Є певні труднощі.

3 – У мене виникають великі труднощі, але здебільшого я успішно їх долаю.

4 – Я не можу займатися багатьма видами діяльності.

#### **2.9. Перевертання в ліжку**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Я відчував певні труднощі, однак не потребував допомоги.

2 – Під час перевертання в ліжку інколи потрібна допомога.



- 3 – Здебільшого під час перевертання в ліжку потребує сторонньої допомоги.
- 4 – Я не можу самотійно, без сторонньої помочі, перевернутися на другий бік у ліжку.

### **2.10. Тремор**

- 0 – У мене зовсім немає тремору.
- 1 – Тремор інколи виникає, але не заважає будь-якій діяльності.
- 2 – Тремор призводить до проблем у деяких видах діяльності.
- 3 – Тремор ускладнює виконання більшості видів повсякденної активності.
- 4 – Тремор викликає проблеми із виконанням більшості або всіх видів повсякденної активності.

### **2.11. Вставання з ліжка, сидіння автомобіля чи глибокого крісла**

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Я повільний і незграбний, але зазвичай можу підвестися з першої спроби.
- 2 – Мені потрібно декілька спроб, а в деяких і допомога.
- 3 – Інколи я потребує сторонньої підтримки, але переважно намагаюся вставати самотужки.
- 4 – Мені практично завжди необхідна стороння допомога.

### **2.12. Хода та рівновага**

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Моя хода трохи повільна, можу тягнути ногу. Я ніколи не використовую допоміжні засоби для ходи (тростина, ходунки).
- 2 – Інколи використовую допоміжні засоби для ходи, але сторонньої допомоги не потребує.
- 3 – Зазвичай я використовую допоміжні засоби для ходи (тростина, ходунки) задля безпеки, щоб не впасти, хоча підтримки сторонніх осіб не потребує.
- 4 – Я зазвичай користуюся допомогою інших осіб, щоб не впасти.

### **2.13. Застигання під час ходи («freezing»)**

- 0 – Немає.
- 1 – У мене бувають короткі періоди застигання, але я легко можу знову відновити рух. Мені не потрібна стороння допомога чи застосування допоміжних засобів для ходи (тростина, ходунки), щоб подолати застигання.
- 2 – Мене непокоять застигання і виникають труднощі при початку нового руху, але я не потребує сторонньої допомоги чи застосування допоміжних засобів для ходи (тростина, ходунки), щоб подолати застигання.
- 3 – Під час застигання мені дуже складно знову почати рух, інколи я потребує сторонньої допомоги, чи застосовую допоміжні засоби для ходи.
- 4 – Через застигання я майже завжди змушений застосовувати допоміжні засоби для ходи, чи розраховувати на сторонню допомогу.

## **Частина III. Дослідження моторики**

### **3.1. Мовлення**

- 0 – Немає жодних проблем із мовленням.
- 1 – Зниження модуляції, чіткості вимови або гучності, але при цьому всі вимовлені слова легко зрозуміти.
- 2 – Зниження модуляції, чіткості вимови або гучності, деякі слова сказані нерозбірливо, але все речення можна зрозуміти.

- 3 – Мовлення малозрозуміле, але це стосується лише окремих висловлювань.  
 4 – Загалом мовлення малозрозуміле, або зовсім незрозуміле.

### **3.2. Вираз обличчя**

0 – Природній вираз обличчя.

1 – Мінімально виражена маскоподібність обличчя, проявляється тільки у вигляді зниження частоти кліпання.

2 – Окрім нечастого кліпання, маскоподібність проявляється і в нижній частині обличчя (зменшення спонтанних усмішок), але не спостерігається відкривання рота в спокійному стані.

3 – Маскоподібний вираз обличчя з періодично відкритим ротом, коли хворий перебуває у стані спокою і не розмовляє.

4 – Маскоподібне обличчя із постійно відкритим ротом, коли хворий перебуває в стані спокою і не розмовляє.

### **3.3. Ригідність**

0 – Немає.

1 – Ригідність проявляється лише в разі провокуючих рухів.

2 – Ригідність проявляється без провокуючих рухів, але повний обсяг рухів здійснювати легко.

3 – Ригідність проявляється без провокуючих маневрів, але повний обсяг рухів досягається з труднощами.

4 – Ригідність проявляється без застосування провокуючих рухів, але повний обсяг рухів виконати неможливо.

### **3.4. Постукування пальцями**

0 – Не спостерігається.

1 – Будь-що з нижченаведеного: а) регулярний ритм переривається однією чи двома зупинками; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець 10-го руху.

2 – Будь-що з нижченаведеного: а) від 3 до 5 зупинок у процесі постукування; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині обстеження (на 4–5-му постукуванні).

3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок чи принаймні одна тривала затримка — блокування; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди починається з першим постукуванням.

4 – Неможливість виконання проби/хворий ледве виконує її через сповільненість, зупинки чи згасання рухів.

### **3.5. Рухи руками**

0 – Не спостерігаються.

1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму з однією-двома зупинками чи сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.

2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок під час виконання проби; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.

3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок під час виконання тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першого стискання–розтискання.

4 – Пацієнт взагалі не може виконати проби чи ледве її виконує через сповільненість, зупинку чи згасання рухів.

### **3.6. Пронація-супінація**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму з однією чи двома зупинками чи сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.

2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок під час виконання; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.

3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок при виконанні тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першої пронації-супінації.

4 – Пацієнт взагалі не може виконати проби чи ледве її виконує через сповільненість, зупинку чи згасання рухів.

### **3.7. Постукування стопою**

0 – Не спостерігається.

1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму однією чи двома зупинками або сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.

2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок при виконанні проби; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.

3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок при виконанні тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першого удару стопою.

4 – Пацієнт взагалі не може виконати проби чи ледве її виконує через сповільненість, зупинку чи згасання рухів.

### **3.8. Швидкість руху ногами**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму з однією чи двома зупинками або сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.

2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок при виконанні проби; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.

3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок при виконанні тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першого удару стопою.

4 – Неможливість виконання проби/хворий ледве її виконує через сповільненість, зупинки чи згасання рухів.

### **3.9. Вставання з крісла**

0 – Немає жодних проблем, пацієнт може швидко встати без затримки.

1 – Вставання трохи сповільнене, або потрібна більш ніж одна спроба, чи необхідно сісти не дуже глибоко в крісло, щоб встати. Немає потреби спиратися на підлокітники.

2 – Спираючись на поруччя, хворий встає без труднощів.

3 – Пацієнт встає, спираючись на підлокітники, але спостерігається тенденція до падіння назад; або потребує більш ніж однієї спроби в разі застосування підлокітників, але підвестися без сторонньої допомоги.

4 – Не може встати самотужки.

### **3.10. Хода**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Самостійна хода з мінімальними порушеннями.

2 – Самостійна хода з вираженими порушеннями.

3 – Пацієнт потребує додаткових засобів для ходи (тростина, ходунки), але може обійтись без сторонньої допомоги.

4 – Не може самотужки ходити зовсім або лише з допомогою інших осіб.

### **3.11. Застигання під час ходи («freezing»)**

0 – Застигання немає.

1 – Застигання на старті, поворотах чи під час проходження через дверний отвір з однією зупинкою в будь-якій із вищенаведених ситуацій, але пацієнт може продовжувати ритмічну ходу по прямій.

2 – Застигання на старті, поворотах чи під час проходження через дверний отвір із більш ніж однією зупинкою в будь-якій із вищезгаданих ситуацій, але пацієнт може продовжувати ритмічну ходу по прямій.

3 – Одне застигання під час ходи по прямій.

4 – Багато зупинок і застигань у процесі ходи по прямій.

### **3.12. Постуральна стійкість (стабільність постави)**

0 – Немає жодних проблем. Хворий здійснює один-два кроки для збереження рівноваги.

1 – Пацієнт здійснює 3–5 кроків, але підтримує рівновагу самотужки.

2 – Пацієнт здійснює понад 5 кроків, але втримує рівновагу самостійно.

3 – Стоїть упевнено, але немає постуральної реакції; падає, якщо його не підтримав дослідник.

4 – Вкрай нестійкий, простежується тенденція до спонтанної втрати рівноваги чи внаслідок дуже легкого поштовху в плечі.

### **3.13. Постава**

0 – Постава незмінена.

1 – Постава не досить рівна, але це може бути віковою нормою для осіб похилого віку.

2 – Помітна сутулість, сколіоз чи відхилення в бік, але пацієнт може вирівнятись, якщо про це попросити.

3 – Помітна сутулість, сколіоз чи відхилення в бік, пацієнт не може відкоригувати поставу самотужки.

4 – Яскраво виражена сутулість, сколіоз чи відхилення в бік із надзвичайно патологічно зміненою поставою.

### **3.14. Рухова активність загалом (брадикінезія)**

0 – Немає жодних проблем.

1 – Легке загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.

2 – Помірне загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.

3 – Виражене загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.

4 – Серйозне (тяжке) загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.

### **3.15. Постуральний тремор у руках**

0 – Немає.

1 – Тремор амплітудою менш ніж 1 см.

2 – Тремор амплітудою щонайменше 1 см, але не більш ніж 3 см.

3 – Тремор амплітудою щонайменше 3 см, але не більш ніж 10 см.

4 – Тремор амплітудою щонайменше 10 см.

### **3.16. Кінетичний тремор у руках**

0 – Немає.

1 – Тремор амплітудою менш ніж 1 см.

2 – Тремор амплітудою 1 см, але не більш ніж 3 см.

3 – Тремор амплітудою щонайменше 3 см, але не більш ніж 10 см.

4 – Тремор амплітудою щонайменше 10 см.

### **3.17. Амплітуда тремору спокою:**

#### ***Кінцівки***

0 – Немає тремору.

1 – Максимальна амплітуда менше 1 см.

2 – Максимальна амплітуда понад 1 см, але менш ніж 3 см.

3 – Максимальна амплітуда 3–10 см.

4 – Максимальна амплітуда більше 10 см.

#### ***Губи/нижня щелепа***

0 – Немає тремору.

1 – Максимальна амплітуда < 1 см.

2 – Максимальна амплітуда понад 1 см, але менш ніж 2 см.

3 – Максимальна амплітуда понад 2 см, але менш ніж 3 см.

4 – Максимальна амплітуда більше 3 см.

### **3.18. Тривалість тремору спокою**

0 – Немає тремору.

1 – Тремор спостерігається протягом менше 25 % часу всього спостереження.

2 – Тремор спостерігається протягом 26–50 % часу всього спостереження.

3 – Тремор спостерігається протягом 51–75 % часу всього спостереження.

4 – Тремор спостерігається протягом більше 75 % часу всього спостереження.

### **3.19. Вплив дискінезії на оцінку рухової активності частини III**

А. Чи спостерігалися дискінезії (хорея або дистонія) протягом дослідження? ≤ Так ≤ Ні

В. Якщо так, то чи впливали вони на оцінку пунктів частини III? ≤ Так ≤ Ні

### **3.20. Стадії за Хен–Яром**

0 – Немає симптомів хвороби.

1 – Однобічні прояви.

2 – Двобічні прояви без порушення рівноваги.

3 – Від помірного до вираженого ступеня тяжкості; певна постуральна нестійкість, що не потребує сторонньої допомоги; необхідна підтримка для утримання рівноваги під час виконання тесту на постуральну стійкість.

4 – Тяжка інвалідизація; пацієнт не може самотужки ходити і стояти.

5 – Пацієнт прикутий до інвалідного візка чи ліжка при відсутності сторонньої допомоги.

#### **Частина IV. Рухові ускладнення**

*A. Дискінезії (за винятком дистонії періоду «виключення»)*

##### **4.1. Тривалість дискінезій**

0 – Дискінезій немає.

1 – Менше 25 % тривалості періоду неспанья.

2 – 26–50 % тривалості періоду неспанья.

3 – 51–75 % тривалості періоду неспанья.

4 – Більше 75 % тривалості періоду неспанья.

##### **4.2. Вплив дискінезій на функціональну активність**

0 – Періодів «виключення» немає.

1 – Менше 25 % тривалості періоду неспанья.

2 – 26–50 % тривалості періоду неспанья.

3 – 51–75 % тривалості періоду неспанья.

4 – Більше 75 % тривалості періоду неспанья.

*B. Моторні флюктуації*

##### **4.3. Тривалість періоду «виключення»**

0 – Немає періоду «виключення».

1 – Менше 25% тривалості періоду неспанья.

2 – 25–50% тривалості періоду неспанья.

3 – 51–75% тривалості періоду неспанья.

4 – Більше 75% тривалості періоду неспанья.

##### **4.4. Вплив флюктуацій на функціональну активність**

0 – Флюктуацій немає чи вони не впливають на звичну активність або соціальну взаємодію.

1 – Флюктуації впливають на деякі види активності, але в період «виключення» хворий продовжує виконувати все те, що і в період «включення».

2 – Флюктуації мають вплив на багато видів активності, але в період «виключення» хворий продовжує виконувати все те, що і в період «включення».

3 – Хворий не може брати участь у деяких видах діяльності та підтримувати соціальні контакти, які він здійснював у період «включення».

4 – Хворий не в змозі брати участь у багатьох видах діяльності та підтримувати соціальні контакти, які він здійснював у період «включення».

##### **4.5. Особливості рухових флюктуацій**

0 – Рухових флюктуацій немає.

1 – Періоди «виключення» передбачувані завжди чи майже завжди (>75 %).

2 – Періоди «виключення» передбачувані здебільшого (51–75 %).

3 – Періоди «виключення» передбачувані в деяких випадках (26–50 %).

4 – Періоди «виключення» є рідко передбачуваними (< 25 %).

*C. Дистонії періоду «виключення»*

##### **4.6. Болюча дистонія періоду «виключення»**

0 – Немає дистонії чи періоду «виключення».

1 – Менше 25 % тривалості періоду «виключення».

2 – 26–50 % тривалості періоду «виключення».

3 – 51–75 % тривалості періоду «виключення».

4 – Більше 75 % тривалості періоду «виключення».

\* *Варіанти відповідей: 0 – без порушень; 1 – легкі порушення; 2 – помірні порушення; 3 – виражені порушення; 4 – тяжкі порушення.*

## ШКАЛА MMSE

№	Орієнтація хворого	Невірно 0 балів	Вірно 1 бал
Неврологічне дослідження ОРІЄНТАЦІЇ			
1	Яке сьогодні число?		
2	Який сьогодні місяць?		
3	Який сьогодні рік?		
4	Який сьогодні день тижня?		
5	Яка зараз пора року?		
6	В якому місці ми з Вами знаходимося?		
7	В якій області ми з Вами знаходимося?		
8	Назвіть установу, в якій Ви зараз знаходитися		
9	На якому поверсі ми з Вами знаходимося?		
10	В якій країні ми з Вами знаходимося?		
Неврологічне дослідження СПРИЙНЯТТЯ			
<p><i>«Слухайте мене уважно, зараз будемо досліджувати Вашу увагу. Я скажу 3 слова, ваша задача – запам'ятати слова. Я попрошу Вас повторити ці слова через деякий час. Коли я вас попрошу – вимовте слова «М'яч, Прапор, Двері» повільно та чітко.»</i></p> <p>Попросить повторити слова. Повторюйте тест до тих пор, поки хворий правильно не вимовить всі три слова (не більше 5 спроб). Фіксуйте результат першої спроби:</p>			

11	Відповів «М'яч»		
12	Відповів «Прапор»		
13	Відповів «Двері»		
<p>Неврологічне дослідження УВАГИ та РАХУНКУ</p> <p>Попросіть хворого від 100 послідовно віднімати 7. Зупиніть хворого після п'яти віднімань. Правильно: 93, 86, 79, 72, 65. За кожну правильну відповідь 1 бал. За правильність всього тесту 5 балів</p>			
14	Правильно «93»		
15	Правильно «86»		
16	Правильно «79»		
17	Правильно «72»		
18	Правильно «65»		
<p>Неврологічне дослідження ПАМ'ЯТІ</p> <p>Попросіть повторити три слова, які ви просили запам'ятати у розділі в«сприйняття»</p>			
19	Відповів «М'яч»		
20	Відповів «Прапор»		
21	Відповів «Двері»		
<p>Неврологічне дослідження функції МОВИ</p>			
22	Покажіть хворому годинник і спитайте «Що це?». 1 бал за правильну відповідь		
23	Покажіть хворому ручку і спитайте «Що це?». 1 бал за правильну відповідь		
24	Попросіть хворого повторити «Ні якщо, та, або ні» 1 бал за задачу		
<p>ВИКОНАННЯ ОПЕРАЦІЙ З ТРЬОХ ДІЙ</p> <p><i>«Візьміть папір в праву руку, складіть навпіл і покладіть на коліно»</i></p>			
25	Хворий взяв аркуш паперу в правую руку – 1 бал		
26	Хворий склав пополам – 1 бал		



27	Хворий поклав на коліно – 1 бал		
ЧИТАННЯ			
Покажіть аркуші паперу з надписом «Заплющ очі». Попросіть прочитати підпис і зробити те, що написано.			
28	Хворий заплющив очі – 1 бал		
ПИСЬМО Попросіть хворого на чистому папері написати речення, в якому є іменник і дієслово. Речення повинно бути осмисленим			
29	Хворий написав речення – 1 бал		
КОПЮВАННЯ На аркуші паперу намальовані два пересічних п'ятикутників. Просимо пацієнта перемалювати картинку			
30	На аркуші паперу намальовані два пересічних п'ятикутників. Просимо пацієнта перемалювати картинку		

Інтерпретація результатів тесту дослідження когнітивних ознак

30 – 28 балів – норма, відсутність когнітивних порушень

27 – 24 балів – когнітивні порушення

23 – 20 балів – деменція легкого ступеню вираженості

19 – 11 балів – деменція помірного ступеню вираженості

10 – 0 балів – тяжка деменція

**ШКАЛА ГАМИЛЬТОНА (HARS) ДЛЯ ОЦЕНКИ ТРЕВОГИ**

Hamilton Anxiety Rating Scale, скор. HARS

**1. Тривожний настрій**

(заклопотаність, очікування найгіршого, тривожні побоювання, дратівливість)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

**2. Напруга**

(відчуття напруги, плаксивість, що легко виникає, тремтіння, відчуття неспокою, нездатність розслабитися)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

**3. Страхи**

(темряви, незнайомих, самоти, тварин, натовпу, транспорту)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

**4. ІНСОМНІЯ**

(утруднене засипання, переривчастий сон, що не приносить відпочинку, відчуття розбитості та слабкості при пробудженні, кошмарні сні)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

**5. Інтелектуальні порушення**

(утруднення концентрації уваги, погіршення пам'яті)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;

- 4 - дуже важкий

#### 6. Депресивний настрій

(втрата звичайних інтересів і відчуття задоволення від хобі, пригніченість, ранні пробудження, добові коливання настрою)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

#### 7. Соматичні м'язові симптоми

(болі, сіпання, напруга, судоми кпонічні, скрипіння зубами, голос, що зривається, підвищений м'язовий тонус)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

#### 8. Соматичні сенсорні симптоми

(дзвін у вухах, нечіткість зору, приливи жару та холоду, відчуття слабкості, поколювання)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

#### 9. Серцево-судинні симптоми

(тахікардія, серцебиття, біль у грудях, пульсація в судинах, часті зітхання)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

#### 10. Респіраторні симптоми

(тиск і стиснення у грудях, задуха, часті зітхання)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

### 11. Гастро-інтестинальні симптоми

(утруднене ковтання, метеоризм, біль у животі, печія, відчуття переповненого

шлунку, нудота, блювання, бурчання у животі, діарея, закрепи, зниження маси тіла)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

### 12. Сечостатеві симптоми

(прискорене сечовипускання, сильні позиви до сечовипускання, аменорея, менорагія, фригід- ність, передчасна еякуляція, втрата лібідо, імпотенція)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

### 13. Вегетативні симптоми

(сухість у роті, почервоніння або блідість шкіри, пітливість, головний біль з відчуттям напруги)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

### 14. Поведінка при огляді

(совається на стільці, неспокійні жестикуляція та хода, тремор, похмуре обличчя, напружений вираз обличчя, зітхання або прискорене дихання, часте глитання слини)

- 0 - відсутність;
- 1 - слабкий ступінь;
- 2 - помірний ступінь;
- 3 - важкий ступінь;
- 4 - дуже важкий

### Шкала Гамільтона для оцінки депресії

1. Пригнічений настрій (Відчуття смутку, безнадійності, безпорадності, нікчемності)

- 4 = виражаю свої почуття у розмові вербально та не вербально;
- 3 = скоріш виражаю свої переживання не вербально (мімікою, голосом, готовністю до плачу і т.ін.);
- 2 = спонтанно повідомляю про свої переживання;
- 1 = виражаю зазначене почуття тільки при прямому питанні
- 0 = відсутній.

2. Почуття провини

- 4 = чую голоси звинувачуючого або принижуючого змісту, відчуваю загрозливі зорові галюцинації;
- 3 = свій стан розцінюю як покарання;
- 2 = думаю над ідеї провини і покарання за помилки та гріхоподібні вчинки у минулому;
- 1 = ідеї самознищення, самодокору, має відчуття, що є причиною страждання інших людей, вважає, що підвів інших;
- 0 = відсутнє.

3. Суїцидальні тенденції

- 4 – були суїцидальні спроби;
- 3 – бувають суїцидальні думки або жести;
- 2 - висловлюю думки про свою смерть або будь-які інші ідеї про небажання жити;
- 1 - висловлюю думки про безглуздість, малоцінність життя;
- 0 – відсутні.

4. Труднощі при засинанні

- 2 - щоденні труднощі при засинанні; □ 1 - періодичні труднощі при засинанні, щоб заснути, потрібно більше
- пів години;
- 0 – відсутні

5. Безсоння

- 2 - не сплю протягом ночі (будь-яке вставання з ліжка вночі, за винятком відвідин туалету);
- 1 - занепокоєння протягом ночі;
- 0 – відсутнє.

6. Ранні пробудження

- 2 - при пробудженні заснути повторно не вдається;
- 1 - прокидаюсь рано, але знову засинаю;

- 0 – відсутні.

#### 7. Робота та діяльність

- 4 - непрацездатний по причині цього захворювання (не справляюся з рутинною побутовою діяльністю без сторонньої допомоги);
- 3 - зменшення реального часу прояву активності або зниження продуктивності.
- 2 - втрата інтересу до професійної діяльності, роботі та розвагам, байдужість до навколишнього середовища, нерішучість та невпевненість (повинен змушувати себе працювати або займатися чимнебудь; почуття потреби в додатковому зусиллі проявити активність);
- 1 - думки і відчуття втоми, слабкості і нездатності до діяльності;
- 0 - труднощів не відчуваю.

#### 8. Загальмованість (сповільненість мислення й мови, утрудненість концентрації уваги, зниження рухової активності)

- 4 = повний ступор;
- 3 = виражені утруднення при проведенні співбесіди;
- 2 = помітна (явна) загальмованість під час співбесіди;
- 1 = легка загальмованість під час співбесіди;
- 0 = темп думки та мови без змін.

#### 9. Ажитация (збудження)

- 4 - постійно перебираю руками, заламуюю руки, кусаю нігті, губи, рву волосся;
- 3 - рухливість і непосидючість;
- 2 - неспокійні рухи руками, терення волосся («гра руками, волоссям»)
- і т.ін.;
- 1 - занепокоєння.
- 0 - відсутня.

#### 10. Тривога (психічна)

- 4 - спонтанно говорю про свої тривожні побоювання, страх, який виражається без допиту;
- 3 - ознаки особливого занепокоєння виявляються в міміці й мові;
- 2 – непокоюсь через дрібниці;
- 1 - суб'єктивне напруження і роздратованість;
- 0 – відсутня

#### 11. Тривога соматична (фізіологічні ознаки гастроінтестинальні - сухість у

роті, болі в шлунку, метеоризм, діарея, диспепсія, спазми, нахтя;  
серцевосудинні - серцебиття, головні болі; дихальні - гіпервентиляція,  
затримки

дихання, задишка; часте сечовипускання, підвищене потовиділення)

- 4 - дуже важка, аж до функціональної недостатності;
- 3 - важка;
- 2 - середня;
- 1 - легка;
- 0 - відсутня;

#### 12. Соматичні симптоми (шлунковокишкового тракту)

- 2 – важкість прийому їжі без допомоги персоналу, потребую
- призначення проносних та інших лікарських засобів, що сприяють
- нормальному травленню;
- 1 - відсутність апетиту, але їм самостійно без примусу, маю відчуття
- тяжкості в шлунку;
- 0 – відсутні.

#### 13. Загальносоматичні симптоми

- 2 - явна вираженість якого-небудь соматичного симптому;
- 1 - відчуття важкості і втоми в кінцівках, спині, голові, болі в спині,
- голові, м'язові болі, втрата енергії;
- 0 – відсутні

#### 14. Розлади сексуальної сфери

- 2 - явна вираженість зниження статевого потягу, розлади менструації;
- 1 - легкий ступінь зниження статевого потягу;
- 0 – відсутні

#### 15. Іпохондричні розлади

- 4 - маячні іпохондричні ідеї;
- 3 - часто скаржусь, прошу о допомозі;
- 2 - особливе заклопотаність своїм здоров'ям;
- 1 - підвищений інтерес до власного тіла;
- 0 – відсутні.

#### 16. Втрати ваги

- 3 - значна втрата у вазі, яка не піддається оцінці;
- 2 – явна втрата у вазі. (3 або більше кг);
- 1 - ймовірна втрата у вазі у зв'язку з цим захворюванням. Втрата ваги
- склала від 1 до 2,5 кг;
- 0 - Втрати ваги не спостерігалось.

## 17. Відношення до свого захворювання (критичність відношення до хвороби)

- 2- хворим себе не вважаю;
- 1 - пов'язує причини захворювання з їжею, клімату, перевантаженнями
- на роботі, вірусною інфекцією, потребою у відпочинку і т.ін.;
- 0 - вважає себе хворим депресією.

## ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА

*Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожен групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрої на сьогодні. Обведіть колом номер вибраного твердження. Зверніть увагу, що спершу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лише тоді робити вибір.*

№		
1	0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу 2. відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу.	
2	0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і 3. я нічого не можу змінити.	
3	0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, 3. сімейному житті і т.д.)	
4	0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу.	
5	0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить 2. відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини.	
(6)	1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараний. 4. Я відчуваю, що доля карає мене.	



7	<p>0. Я в основному задоволений тим, ким я є.</p> <p>1. Я незадоволений собою.</p> <p>2. Я гидкий собі.</p> <p>3. Я ненавиджу себе.</p>	
(8)	<p>0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди.</p> <p>1. Я критикую себе за слабкості та помилки.</p> <p>2. Я постійно докоряю собі за різні помилки.</p> <p>3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо.</p>	
9	<p>0. У мене не виникає думок про самогубство.</p> <p>1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього.</p> <p>2. Я хочу вмерти і планую самогубство.</p> <p>3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство.</p>	
(10)	<p>0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно.</p> <p>1. Я плачу частіше, ніж звичайно.</p> <p>2. Я увесь час плачу.</p> <p>Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть</p> <p>3. тоді, коли мені цього хочеться.</p>	
(11)	<p>0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно.</p> <p>1. Я дратуюся легше, ніж звичайно.</p> <p>Я постійно відчуваю роздратування та почуття</p> <p>2. внутрішнього незадоволення.</p> <p>3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже.</p>	
12	<p>0. Я не втратив цікавості до людей.</p> <p>1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше.</p> <p>2. Я майже повністю втратив інтерес до людей.</p> <p>3. Люди мені глибоко байдужі.</p>	
13	<p>0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення.</p> <p>1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень.</p> <p>2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення.</p> <p>3. Я не в стані приймати жодних рішень.</p>	
14	<p>0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно.</p> <p>1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік.</p> <p>2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше.</p> <p>3. Я переконаний, що виглядаю жахливо.</p>	
15	<p>0. Мені працюється так, як і раніше.</p> <p>Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до</p> <p>1. праці.</p> <p>2. Я з великою трудністю змушую себе взятися до праці.</p> <p>3. Я не в стані працювати.</p>	
(16)	<p>0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше.</p> <p>1. Я сплю гірше, ніж раніше.</p> <p>2. Я пробуджуюся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути.</p> <p>3. Я пробуджуюся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути.</p>	
17	<p>0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно.</p> <p>1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше.</p> <p>2. Я втомлююся від будь-якого заняття.</p> <p>3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим</p>	

	займатися.	
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. У мене нормальний апетит.</li> <li>1. У мене погіршився апетит.</li> <li>2. У мене майже відсутній апетит.</li> <li>3. У мене зовсім нема апетиту.</li> </ul>	
(19)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Моя вага залишається незмінною.</li> <li>2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг.</li> <li>3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг.</li> <li>4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг.</li> </ul> <p>Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні</p>	
(20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. Моє тілесне здоров'я є добре. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми</li> <li>1. (наприклад, болі в животі, запори та ін.). Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними</li> <li>2. симптомами. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я,</li> <li>3. що практично не можу думати ні про що інше.</li> </ul>	
(21)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився.</li> <li>1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно.</li> <li>2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився.</li> <li>3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя.</li> </ul>	

*Примітки:*

ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ:
---------------------------

## ДОДАТОК Б

Список пацієнтів з хворобою Паркінсона, що аналізувалися очним аспірантом, лікарем-нейрохірургом В.Л. Ломадзе при виконанні дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня кандидата

медичних наук за темою:

«Диференційоване хірургічне лікування леводопа-індукованих рухових розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона»

№	П.І.П.	Дата госпіталізації	Дата повторної госпіталізації	№ історії хвороби 1	№ історії хвороби 2
1	Б-бій М.І.	4/2/2009		1975	
2	Баль А. А.	4/22/2009		2364	
3	Б-ва В.П.	6/27/2008	10/12/2009	4072	5707
4	Б-лов О.В.	3/31/2008	1/13/2014	2114	140154
5	Борщ Т.В.	5/14/2012		122557	
6	Б-чак В.М.	6/14/2010	7/27/2015	110405	153636
7	Б-ян А.В.	6/6/2005	4/8/2008	3548	2343
8	Б-кін А.Б.	5/16/2013		132634	
9	Б-кий В. А.	5/21/ 2012		122723	
10	Б-ко В.И.	8/12/ 2013		134320	
11	В-ко В.Т.	4/21/2015	7/11/2017	151885	173391
12	Вонж Г.Н.	3/3/2008	10/20/2015	1432	155156
13	В-лев В. В.	2/18/2013		Пол.2851	
14	Г-нер Д.А.	3/11/2014		141249	
15	Г-ко В.В.	10/1/2013		135231	
16	Г-ко В. М.	4/10/2006	10/18/2011	2462	115912
17	Г-ва В.А.	2/6/1998	5/30/2008	568	3443
18	Д-ка С.В.	1/9/2009		97	
19	Д-лай Р.И.	8/27/2012		124581	

20	Д-да Н.Ф.	1/28/2010	2/14/2011	493	903
21	Д-ко А.А.	4/6/2009		2056	
22	Д-кий М.И.	12/2/2008		7695	
23	Д-ба В.А.	7/9/2012		123667	
24	Д-ка В.М.	8/8/2011		114430	
25	Є-кін Н.М.	12/15/2008	6/15/2009	7951	3346
26	Ж-ка Н. О.	12/3/2013		136574	
27	З-нюк В.П.	4/4/2011	1/12/2015	1907	150111
28	К-ров Э.З.	9/19/2013	2015	135010	
29	Крат Л.В.	4/23/2015		151975	
30	К-на Г.В.	11/5/2010		5963	
31	К-ця В.В.	2/9/2009		787	
32	Л-ко А.Д.	4/21/2009	9/20/2010	2327	4882
33	Л-ка Л. А.	7/11/2005	5/26/2008	4280	3348
34	Л-чук В.П.	12/11/2017		176117	
35	Л-да А.А.	6/2/2014		142756	
36	Л-нюк Л.А.	7/5/2012		123614	
37	М-нець Д.В.	7/13/2010		3680	
38	М-сик О.В.	11/19/2013		136247	
39	Н-ка А.П.	28/09/2009		5397	
40	О-вач Е.И.	07/09/2009		4975	
41	О-чук В.Н.	1/26/2015		150372	
42	П-ка Е.Г.	3/10/2009		1402	
43	П-лей О.А.	2/29/2012		121163	
44	П-рак Г.Ф.	9/24/2012	3/11/2014	125097	141233
45	Р-я С.И.	8/17/2009		4547	
46	Р-ко В.И.	11/25/2009		6671	
47	С-чук Ю. Б.	11/15/2017		175623	

48	С-ков Н. В.	5/15/2013		132612	
49	С-ник А.М.	3/10/2009		1388	
50	Тур В.Н.	9/30/2014		144949	
51	Т-нов Д. Н.	4/23/2018		181998	
52	Ф-ров А.Д.	1/26/2015		150384	
53	Ф-дьяй Г.А.	5/19/2014		142494	
54	Ф-ман А. Ю.	11/29/2017		175895	
55	Х-лов Л.В.	6/23/2008	10/28/2014	3980	145459
56	Ч-ня А.Н.	5/19/2014		142496	
57	Ч-рин Л.Г.	5/16/2007	5/28/2008	2910	3402
58	Щур В.В.	1/20/2015		150285	
59	Ш-ка М. Н.	1/14/2014		140190	
60	С-нов В. О.	03/28/2016		161608	
61	А-нов В.О.	12/09/2013		136687	
62	Б-на Л М	01/29/2018		180464	
63	О-ко Т.І.	09/23/2013		135074	
64	М-чик В.М.	10/07/2015		154931	
65	В-ко В.А.	02/29/2016		161097	
66	Вовк Л.В.	12/18/2017		176240	
67	Г-ко О.В.	02/24/2016		161039	
68	Г-сик М П	08/08/2011	03/28/2015	114428	151411
69	Д-нець З.Г.	02/03/2010		621	
70	Д-на В.Г.	06/02/2016		162816	
71	Д-ров І.Р.	04/03/2018		181700	
72	Є-ва Л.М.	01/26/2016		160413	
73	Ж-ков І.А.	07/23/2018		183649	
74	Ж-ка І.М.	03/23/2015		151403	
75	К-ко В.В.	09/11/2018		184532	

76	К-ма С.В.	04/16/2018		181871	
77	К-ль В.В.	09/14/2009	09/10/2012	5107	124808
78	На-ка А.П.	02/20/2018		180910	
79	К-тов М К	05/11/2011		112571	
80	Л-ка Г.Є.	05/31/2016	06/25/2018	162750	183152
81	Л-ко Л.Ф.	11/23/2015		155831	
82	М-кий Ф. В	04/18/2012	11/14/2016	122171	165776
83	М-вич М.Г.	09/03/2018		184342	
84	М-сюк С.С.	10/17/2016		165188	
85	О-ян Н.А.	10/27/2015	10/29/2016	155311	165465
86	Ю-вич Л.І.	05/31/2018		182695	
87	С-кий С.Г.	06/07/2016		162880	
88	Т-пе І.С.	03/17/2011		1560	
89	Ш-лов А.Н.	12/17/2014	11/16/2015	146471	155690
90	Ш-гарт І.І.	07/19/2010	08/15/2013	3805	134418

**ДОДАТОК В****СПИСОК ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Ефективність диференційованого хірургічного лікування тяжких форм хвороби Паркінсона. Український неврологічний журнал. 2016;3(40):20-8.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

2. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Стереотаксична таламотомія та контралатеральна паллідотомія при лікуванні хвороби Паркінсона. Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2016;25:298-305.

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

3. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильєв НС. Стереотаксическая таламотомия и контралатеральная субталамотомия в лечении болезни Паркинсона. Медицинские новости Грузии. 2017;11(272):12-7.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів та написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

4. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильєв НС. Хирургическое лечение болезни Паркинсона с левадопа-вызванными двигательными расстройствами. Медицинские новости Грузии. 2018;7-8(280-281):11-6.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, статистичній обробці даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

5. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Досвід застосування глибинної мозкової стимуляції у хворих на хворобу Паркінсона із супутніми

психоневрологічними розладами. Міжнародний неврологічний журнал. 2018;5(99):61-6.

*(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, підборі ілюстративного матеріалу, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).*

6. Костюк КР, Медведев ЮМ, Попов АА, Шевелев МН, Чебурахин ВВ, Дичко СН, Ломадзе ВН, Васылив НС Эффективность хирургического лечения экстрапирамидных двигательных расстройств методом радиочастотной деструкции. Материалы Российского конгресса функциональных и стереотаксических нейрохирургов; 2016 март 17-18; Москва, С. 32.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).*

7. Kostiuk K., Medvedev Y., Popov A., Shevelov M., Cheburakhin V., Vasuliv N., Lomadze V., Dichko S. Stereotactic lesional interventions for parkinson's disease: an experience of 465 patients // Program Book of XXII Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; 2016 Sept 28- Oct 1. Madrid, Spain. Madrid, 2016. P.13.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

8. Kostiuk K., Medvedev Yu., Popov A., Vasyliv N., Shevelov M., Cheburakhin V., Lomadze V., Dichko S. Stereotactic thalamotomy and contralateral pallidotomy for Parkinson's disease // 17th Quadrennial Meeting of the WSSFN; 2017 June 26-29; Berlin, Germany: Stereotact Funct Neurosurg. 2017: 95 (suppl 1). P. 121.

*(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).*