



# Синдром отмены нейростимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона – редкое неотложное состояние в неврологии и нейрохирургии

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

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

## Аннотация

Статья посвящена острому состоянию, связанному с внезапным прекращением стимуляции глубоких структур головного мозга, которое проявляется резким нарастанием гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, анартрии и нарушений глотания, в результате чего пациенты могут быть экстренно госпитализированы, в том числе в отделение реанимации. Представлены обзор литературы и клинические наблюдения. Обсуждаются причины, пути профилактики и способы коррекции острой декомпенсации состояния у пациентов с болезнью Паркинсона, связанной с внезапным прекращением глубокой стимуляции мозга.

**Ключевые слова:** нейростимуляция глубоких структур головного мозга; болезнь Паркинсона; акинетический криз; синдром паркинсонизма-гиперпирексии; злокачественный нейролептический синдром; синдром отмены; deep brain stimulation

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

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

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

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

**Для цитирования:** Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Кесарев Д.Г., Федорова Н.В. Синдром отмены нейростимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона – редкое неотложное состояние в неврологии и нейрохирургии *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(3):91–102.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1095>

Поступила 21.02.2024 / Принята в печать 08.04.2024 / Опубликовано 30.09.2024

## Deep Brain Stimulation Withdrawal Syndrome, a Rare Life-Threatening Condition in Neurology and Neurosurgery

Ekaterina V. Brill<sup>1,3</sup>, Alexey A. Tomskiy<sup>2</sup>, Anna A. Gamaleya<sup>2</sup>, Anna A. Poddubskaya<sup>2</sup>, Dmitriy G. Kesarev<sup>3</sup>, Natalia V. Fedorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

## Abstract

The article addresses an acute condition associated with an abrupt cessation of neurostimulation of deep brain structures, which is manifested by acute hypokinesia and rigidity with further development of akinesia, anarthria and dysphagia. This may result in the need for emergency hospitalization and admission to an intensive care unit. The article presents literature review and clinical case reports. We discuss causes and approaches to the prevention and management of acute decompensation in patients with Parkinson's disease associated with abrupt deep brain stimulation cessation.

**Keywords:** neurostimulation of deep brain structures; Parkinson's disease; akinesia; parkinsonian hyperpyrexia syndrome; malignant neuroleptic syndrome; withdrawal syndrome; deep brain stimulation

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients.

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

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

**For correspondence:** 23 Marshall Novikov str., Moscow, 123098, Russia. Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: e.brill@inbox.ru. Bril E.V.

**For citation:** Bril E.V., Tomskiy A.A., Gamaley A.A., Poddubskaya A.A., Kesarev D.G., Fedorova N.V. Deep brain stimulation withdrawal syndrome, a rare life-threatening condition in neurology and neurosurgery. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(3):91–102.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1095>

Received 21.02.2024 / Accepted 08.04.2024 / Published 30.09.2024

## Введение

Технология стимуляции глубоких структур головного мозга (deep brain stimulation, DBS) уже давно заняла своё место в лечении осложнений длительной дофаминзаместительной терапии и тремора у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [1].

Острое ухудшение состояния с резким нарастанием гипокинезии и ригидности, развитием обездвиженности, анартрии, нарушений глотания (акинетический криз, острая акинезия), а в ряде случаев сопровождающееся гипертермией (акинетико-гипертермический синдром, синдром паркинсонизма–гиперпирексии) может встречаться у пациентов с развёрнутой стадией БП. Основной причиной является нарушение схемы приёма противопаркинсонических препаратов. Приём препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, заболевания желудочно-кишечного тракта, COVID-19, госпитализация вследствие обострения сопутствующих заболеваний, травм, перенесённые операции, особенно сопровождающиеся электролитными расстройствами, также могут приводить к декомпенсации у пациентов с БП [2, 3].

У пациентов, оперированных с применением DBS, описаны случаи острой декомпенсации состояния, связанные с отменой или избыточным снижением дозы противопаркинсонических средств периоперационно либо на этапах подбора первичной программы нейростимуляции [4–9]. В то же время наличие эффективной DBS на фоне сохранения высоких доз противопаркинсонических препаратов также может сопровождаться развитием декомпенсации в случаях резкого снижения или прекращения дофаминзаместительной терапии [10, 11].

Однако с увеличением количества оперированных пациентов во всём мире основную проблему представляет острое прекращение DBS, которое может нести потенциальную опасность для жизни [12]. Первое упоминание о 2 случаях непреднамеренного одностороннего отключения стимуляции с развитием тяжёлого синдрома паркинсонизма, близкого к акинетическому кризу, было сделано M.I. Hariz и соавт. в 2001 г. [13]. Авторы уже

на начальных этапах развития DBS обратили внимание на то, что внезапный отказ от эффективной DBS субталамического ядра (STN) представляет собой чрезвычайную ситуацию, требующую немедленной госпитализации пациента. В дальнейшем был опубликован ряд описаний клинических случаев, связанных с различными причинами прекращения работы имплантированного генератора импульсов (implantable pulse generator, IPG).

Прекращение эффективной DBS, как и отмена противопаркинсонического лечения, всегда будет вызывать нарастание тяжести двигательных нарушений при БП, но тяжёлый синдром отмены (СО) развивается не во всех случаях.

СО DBS считается редким состоянием, хотя истинная частота его неизвестна. S. Reuter и соавт. приводят следующие цифры – 8 случаев СО на 434 имплантации с 1999 по 2014 г. и 216 замен IPG [14]. M. Anheim и соавт. за 13 лет наблюдали 10 случаев тяжёлого обострения симптомов у пациентов с истощением IPG [15]. K. Fakhari и соавт. сообщили о 38 случаях симптомов рикошета из когорты 320 пациентов (из них 131 пациент с БП), перенёвших замену генератора импульсов с 2002 по 2012 г. [16]. A.K. Helmers и соавт. с 2017 по 2020 г. наблюдали 6 пациентов с высоким риском развития СО DBS [17].

В некоторых исследованиях для оценки результатов лечения на фоне DBS специально использовали режим выключения стимуляции (STIM OFF), однако это не приводило к тяжёлой декомпенсации [18]. Одно из ключевых исследований M. Fabbri и соавт. было посвящено анализу полезности DBS STN у больных с поздними стадиями БП (Hoehn–Yahr  $\geq$  4, Schwab–England  $<$  50%) [19]. Пациентам выключали стимуляцию с последующей оценкой тяжести двигательных нарушений. У большинства не наблюдалось серьёзных острых нежелательных явлений, однако эффект DBS был значимым у 80% пациентов; 5% не смогли перенести состояние отключения DBS более 10 мин из-за выраженного дискомфорта и нарастания симптомов паркинсонизма. У 4 (11%) пациентов стимуляция была снова включена из-за отсроченного ухудшения состояния (до 10 дней). В итоге

Таблица 1. Опубликованные в литературе случаи тяжёлого СО DBS

Table 1. Published cases of severe DBS withdrawal syndrome (WDS)

No.	Автор, год Author, year	Возраст, лет Age, years	Длительность БП/ длительность стимуляции, лет PD duration/DBS duration, years	Причины прекращения стимуляции Reasons for stimulation discontinuation	Гипертермия/ гиперпирексия/ Hyperthermia/ hyperpyrexia	Реимплантация Reimplantation	Выживаемость Outcome	
1	K. Chou и соавт., 2004 [21]	63	17/4	Истощение IPG с одной стороны Depletion of IPG on one side	Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
		76	17/3		Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
2	T. Kadowaki и соавт., 2011 [22]	60	11/2	Отключение стимулятора в связи с психическими расстройствами Switch-off of the stimulator due to mental disorders	Да   Yes	IPG не удалялся, режим низкой частоты IPG was not removed, low-frequency mode	Жив   Alive	
3	J. Neuneier и соавт., 2013 [23]	77	18/5	Истощение IPG Depletion of IPG	Да   Yes	Да   Yes	Умер   Died	
4	S. Hocker и соавт., 2013 [24]	74	-/4	Отключение стимулятора Switch-off of the stimulator	Да   Yes	Нет   No	Жив   Alive	
5	C.A. Artusi и соавт., 2015 [25]	63	18/5	Истощение IPG Depletion of IPG	Да   Yes	Да   Yes	Жив   Alive	
6	S. Reuter и соавт., 2015 [26]	52	20/8	Удаление IPG в связи с инфицированием IPG removal due to infection	Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
		74	24/10		Нет   No	Нет   No	Умер   Died	
		75	19/9		Да   Yes	Нет   No	Умер   Died	
7	R. Rajan и соавт., 2016 [27]	51	18 /7	Истощение IPG Depletion of IPG	Да   Yes	Да   Yes	Жив   Alive	
		54	22 /11		Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
8	C.J. Liu и соавт. 2017 [28]	69	12/3	Истощение IPG Depletion of IPG	Да   Yes	Да   Yes	Жив   Alive	
9	S. Reuter и соавт., 2018 [14]	77	19/4	Удаление IPG в связи с инфицированием IPG removal due to infection	Нет   No	Да, через 23 дня (3–45 дней) Yes, in 23 days (range 3–45 days)	Жив   Alive	
		62	26/13		Нет   No		Жив   Alive	
		71	37/15		Нет   No		Жив   Alive	
		68	23/10		Нет   No		Жив   Alive	
		67	18/15		Нет   No		Жив   Alive	
10	J. Azar и соавт., 2019 [29]	67	23/7	Истощение IPG Depletion of IPG	Да   Yes	Да   Yes	Жив   Alive	
11	W.A. Kamel и соавт., 2019 [30]	73	21/12	Истощение IPG Depletion of IPG	Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
12	V. Holla и соавт., 2020 [31]	67	17/4	Истощение IPG Depletion of IPG	Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
		60	17/4		Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
13	J. Azar и соавт., 2022 [11]	76	14/9	Истощение IPG Depletion of IPG	Да   Yes	Да   Yes	Жив   Alive	
		71	24/12		Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
		68	20/3		Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
14	S. Grimaldi и соавт., 2023 [32]	64	26/15	Истощение IPG Depletion of IPG	Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive	
		71	25/20		Удаление IPG в связи с инфицированием IPG removal due to infection	Нет   No	Да, через 80 дней Yes, in 80 days	Жив   Alive
		54	24/16		Истощение IPG Depletion of IPG	Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive

92% пациентов были признаны получающими пользу от DBS STN и лишь 3 (8%) пациента остались с выключенной стимуляцией, не сопровождавшейся СО [20].

Нами был проведён поиск в базе PubMed по запросу «parkinsonism – hyperpyrexia syndrome after DBS», «neuroleptic malignant syndrome after DBS», «deep brain stimulation withdrawal syndrome». Далее были отобраны статьи, в которых приведены подробные клинические наблюдения тяжёлой декомпенсации на фоне острого прекращения нейростимуляции, потребовавшей госпитализации и интенсивной терапии [11, 14, 21–32]. Четырнадцать статей, в которых описаны 27 клинических случаев, представлены в табл. 1.

В большинстве описанных клинических случаев причинами данного состояния являлись истощение ресурса IPG, инфекционные осложнения в области компонентов нейростимулятора, потребовавшие их удаления, случайное отключение нейростимулятора. Все случаи были описаны у пациентов на фоне DBS STN. С появлением перезаряжаемых систем нейростимуляции причиной СО также может явиться несвоевременная зарядка аккумулятора IPG, неисправность зарядного устройства.

В данной статье мы представляем результаты наблюдения 6 случаев тяжёлого СО DBS у пациентов с БП, сопровождавшихся нарушением витальных функций с различными исходами. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Во всех случаях причиной развития СО DBS явилось истощение ресурса IPG.

Амбулаторные случаи отключения нейростимуляции с нарастанием тяжести паркинсонического синдрома, но без развития витальных нарушений наблюдались существенно чаще. Причиной их были случайное выключение нейростимулятора пациентом или ухаживающим персоналом, истощение ресурса IPG, неисправность зарядного устройства с разрядкой аккумулятора генератора импуль-

сов, инфицирование с последующим удалением нейростимулятора. В большинстве случаев прекращение DBS было кратковременным либо длительным, но не повлекло витальных нарушений и в данной работе не рассматривалось.

Только 2 пациента в остром периоде СО DBS были пролечены в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Им были проведена замена генератора импульсов в срочном порядке (наблюдения 1 и 2). Один пациент (случай 3) наблюдался сотрудниками кафедры неврологии РМАНПО, был госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина, система DBS была имплантирована в другом учреждении. Ниже представлено описание 3 клинических случаев.

### Клинический случай 1

Пациент 1, 56 лет, страдал БП на протяжении 19 лет. В течение 13 лет принимал препараты леводопы. Через 8 лет после начала лечения появились насильственные движения на пике действия леводопы, а также постепенное сокращение времени действия препаратов, затем в течение 2 лет болезненные дистонии ног в начале действия препаратов леводопы, боли в мышцах туловища в OFF-периоде. Через 11 лет после появления двигательных нарушений в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко была проведена имплантация системы DBS STN с 2 сторон. На фоне нейростимуляции отмечалось значительное снижение тяжести паркинсонического синдрома на протяжении всего периода наблюдения. Через 4,5 года была проведена первая плановая замена IPG.

Пациент был доставлен в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в экстренном порядке. Со слов жены, на фоне полной разрядки и выключения нейростимулятора в течение 2 дней отмечались резкое ухудшение двигательного статуса, нарастание речевых нарушений (дизартрии), появление нарушений глотания, затем снижение уровня сознания и гипертермия. В связи с нарушениями глотания пациент практически

Таблица 2. Характеристика пациентов с тяжёлым СО DBS (собственные данные)

Table 2. Characteristics of patients with severe DBS WDS (own data)

№.	Возраст, лет; пол Age, years; sex	Длительность БП/ длительность DBS, лет Duration of PD/duration of DBS, years	Мишень DBS DBS target	ЛЭД до DBS/на фоне DBS, мг LED before DBS/ LED DBS, mg	Гипертермия/ гиперпирексия Hyperthermia/ hyperpyrexia	Реимплантация Reimplantation	Исход Outcome
1	56; мужчина   male	19/8	STN	2450/1750	Да   Yes	Да   Yes	Умер   Died
2	60; мужчина   male	22/3	GPI	1700/1050	Нет   No	Да   Yes	Жив   Alive
3	63; мужчина   male	19/7	STN (DBS в другом центре) (DBS in other center)	Нет данных No data available	Да   Yes	Нет   No	Умер   Died
4	65; женщина   female	13/5	STN	5450/950	Да   Yes	Нет   No	Умерла   Died
5	67; женщина   female	17/4,5	STN	850/850	Да   Yes	Нет   No	Умерла   Died
6	63; мужчина   male	17/4	STN	1250/525	Нет данных No data available	Нет   No	Умер   Died

Примечание. ЛЭД — эквивалентная доза леводопы.

Note. LED — levodopa equivalent dose.

не принимал воду, пищу и противопаркинсонические препараты.

Состояние при поступлении было расценено как проявление акинетического криза, пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. Установлен назогастральный зонд, начато введение леводопы/карбидопы через зонд по схеме 250/50 мг каждые 4 ч (6 раз в день). По срочным показаниям в день госпитализации проведена операция замены подкожного генератора импульсов. Установлены прежние параметры стимуляции. В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию (антибактериальная, инфузионная терапия, инотропная поддержка) и возобновление нейростимуляции, сохранялись угнетение сознания, двигательные нарушения. Диагностирован рабдомиолиз с формированием острой почечной недостаточности, вторичные соматические (двусторонняя пневмония, уриноинфекция, сепсис) и неврологические (гипоксическая энцефалопатия) осложнения. При МРТ головного мозга выявлены множественные свежие очаги ишемии глубинных отделов больших полушарий. После стабилизации состояния на 44-й день лечения пациент был направлен для дальнейшей терапии и реабилитации в стационар по месту жительства, где скончался в течение месяца.

### Клинический случай 2

Пациент 2, 60 лет, болен в течение 22 лет. Через 5 лет после появления двигательных нарушений (тремор) диагностирована БП, назначено лечение. Через 5 лет после установления диагноза к лечению добавлены препараты леводопы, на исходе их действия постепенно развивались моторные флуктуации и дискинезии, затем падения. Через 14 лет после установления диагноза была имплантирована система для нейростимуляции внутреннего сегмента бледного шара (GPi) с 2 сторон с положительным эффектом в виде снижения тяжести двигательных нарушений, уменьшения выраженности моторных флуктуаций и дискинезий. Сохранялись нарушения ходьбы с пропусками и редкими падениями.

Через 3 года эффективной DBS GPi отмечено острое нарастание тяжести паркинсонического синдрома, появление выраженной скованности, обездвиженности, нарушения речи и глотания. Пациент был госпитализирован в городскую больницу, переведён в отделение реанимации, где выявлено истощение ресурса IPG и прекращение стимуляции. Установлен назогастральный зонд с введением леводопы/карбидопы 250/50 мг каждые 3 ч.

Переведен в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко на 5-е сутки после прекращения нейростимуляции. В день госпитализации проведена операция замены подкожного генератора импульсов. На фоне возобновления нейростимуляции снизилась выраженность брадикинезии, улучшилась двигательная активность, восстановилось самостоятельное глотание/питание, улучшилась речь. На следующий день вертикализован, через 2 дня восстановлена двигательная активность и прежние дозы противопаркинсонического лечения. Выписан

на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии с полным восстановлением неврологического статуса и повседневной активности.

### Клинический случай 3

Пациент 3, 63 года, длительность БП – 19 лет. Постепенно прогрессировали моторные флуктуации и лекарственные дискинезии, в результате чего через 11 лет после начала заболевания была имплантирована система DBS STN с 2 сторон с положительным эффектом. Далее, со слов родственников, пациент не обращался к неврологам, не приезжал на коррекцию программы нейростимуляции, не контролировал заряд батареи генератора импульсов, постоянно принимал противопаркинсонические препараты (леводопа/карбидопа в дозе 250/50 мг по 1/2 табл. 5 раз в сутки).

Пациент был госпитализирован в отделение реанимации ГКБ им. С.П. Боткина через 3 сут после отключения стимулятора в тяжёлом состоянии с гипертермией, обездвиженностью, нарушением глотания. На фоне проводимой терапии сохранялась гипертермия, отмечалось появление острой почечной недостаточности, и через 4 дня после госпитализации пациент скончался на фоне полиорганной недостаточности. Ввиду крайней тяжести состояния вопрос о переводе пациента для замены генератора импульсов не был рассмотрен.

### Клинические случаи 4–6

Три пациента получали лечение по месту жительства, данные о них получены со слов родственников. Двое из них погибли в остром периоде СО DBS (наблюдения 4 и 5).

У пациентки 5 произошло выключение перезаряжаемого нейростимулятора через 4,5 года после операции. Причина неисправности осталась неустановленной. Пациентка погибла на 3-и сутки после госпитализации по месту жительства.

Пациент 6 был госпитализирован в отделение реанимации по месту жительства. Ему удалось пережить острый период. После длительного периода консервативного лечения пациент был выписан с тяжёлыми двигательными и когнитивными нарушениями. Родственники отказались от замены генератора импульсов. Пациент умер по месту жительства в отдалённом периоде в состоянии глубокой инвалидизации.

### Обсуждение

Несмотря на то, что технология DBS имеет долгую историю применения при БП, в том числе в нашей стране, до сих пор отсутствует определение состояний, связанных с резким прекращением стимуляции. Таким образом, СО DBS представляет собой неотложное состояние, возникающее при остром выключении нейростимуляции и характеризующееся резко нарастающей гипо/акинезией, ригидностью и/или тремором, сопровождающееся депрессивной эффективностью леводопы. Основными причинами СО DBS служат истощение ресурса батареи IPG или раз-

**При резком нарастании симптомов паркинсонизма у пациента с имплантированной системой DBS необходимо исключить также другие предрасполагающие факторы и триггеры!**  
**In case of acute parkinsonism in a patient with DBS, other predisposing factors and triggers must be ruled out!**

**Связанные с дофаминергической терапией**  
**Dopamine replacement therapy-induced acute parkinsonism**

- **Прекращение/изменение DBS**  
 Termination/change of DBS
- **Внезапная отмена или изменение схемы приёма лекарств (уменьшение дозы):**  
 Therapy tapering (dose reduction) or abrupt discontinuation:
  - нарушение приверженности терапии suboptimal treatment adherence;
  - психиатрические проблемы (спутанность сознания, галлюцинации) mental disorders (mental confusion, hallucinations);
  - тяжёлые дискинезии I severe dyskinesia;
  - послеоперационный период I post-operative period
- **Нарушение абсорбции: I Malabsorption:**
  - энтеральное и парентеральное питание с диетой с высоким содержанием белка high-protein parenteral or enteral feeding;
  - желудочно-кишечные проблемы (тяжёлые запоры, кишечная непроходимость) I gastrointestinal disorders (severe constipation, intestinal obstruction)
- **Добавление блокаторов дофамина (галоперидол, пимозид, сульпирид и др.)**  
 Additional therapy with dopamine blockers (haloperidol, pimozide, sulpiride, etc.)

**Не связанные с дофаминергической терапией**  
**Not related to dopamine replacement therapy**

- Сопутствующие заболевания I Aggravating factors
- Инфекция I Infection;
- Травма I Trauma;
- Субдуральная гематома (если ухудшению предшествует падение) I Subdural haematoma (if the condition worsening is preceded by a fall);
- Стресс I Stress;
- Обезвоживание I Dehydration;
- Чрезмерно жаркая погода I Excessively hot weather

Рис. 1. Факторы, приводящие к острой декомпенсации у пациентов с БП, имеющих имплантированную систему DBS.

Fig. 1. Factors leading to acute decompensation in Parkinson's disease patients receiving DBS.

рядка аккумулятора перезаряжаемой системы, случайное выключение стимулятора, поломка, инфекционные осложнения в области компонентов нейростимулятора, которые требуют удаления системы DBS (рис. 1) [11].

По тяжести состояния CO DBS условно можно разделить на «тяжёлый» (стационарный), который не поддаётся лечению противопаркинсоническими препаратами, вызывает тяжёлую декомпенсацию, дисфагию, требующую назогастрального питания, и опасные для жизни осложнения, требующие госпитализации, и «умеренный» (амбулаторный), при котором происходит только ухудшение моторных и немоторных симптомов паркинсонизма без развития гиперпирексии, обездвиженности и витальных нарушений.

Клиническая картина тяжёлого CO DBS проявляется острым нарастанием ригидности с тремором или без него, сопровождающимся развитием тяжёлой акинезии [11, 14, 21–32]. В большинстве случаев это происходит в течение 1-х суток после прекращения стимуляции. Наиболее частым симптомом тяжёлого CO DBS является нарушение глотания, что приводит к затруднению приёма жидкости и препаратов леводопы. Далее происходит изменение психического статуса (от возбуждения и спутанности до сопора) с одновременным развитием вегетативных симптомов (тахипноэ, тахикардия, колеба-

ния артериального давления, повышенное потоотделение, бледность, недержание/задержка мочеиспускания). В течение следующих нескольких дней у ряда пациентов может отмечаться гипертермия (гиперпирексия), что, вероятно, свидетельствует о более тяжёлом течении декомпенсации. В анализах крови при гиперпирексии выявляется лейкоцитоз, что может являться причиной неправильной диагностики септического состояния. В данном случае может помочь выявление в крови повышения креатининкиназы, уровень которой может варьировать от 260 до 50 000 ЕД/л, что свидетельствует о развитии рабдомиолиза [28].

Основные характеристики CO DBS:

- CO DBS – редкое состояние, возникающее у пациентов с БП в результате резкого прекращения нейростимуляции;
- прекращение стимуляции может быть в результате истощения ресурса генератора импульсов, случайного отключения, поломки, инфицирования в области компонентов имплантированного нейростимулятора;
- внезапное прекращение стимуляции не всегда вызывает CO DBS, однако всегда вызывает нарастание симптомов паркинсонизма;
- пациенты с продолжительностью заболевания более 15 лет и длительным периодом нейростимуляции

(более 5 лет), пациенты пожилого возраста находятся в группе риска;

- CO DBS имеет гипотетически другой патогенетический механизм по сравнению с отменой дофаминергических препаратов;
- DBS не может быть адекватно заменена дофаминергическими препаратами даже в самых высоких дозах;
- лечение путём усиления дофаминергической терапии следует рассматривать как временное;
- раннее восстановление нейростимуляции улучшает клинический исход и должно рассматриваться как терапия 1-й линии, предотвращающая летальный исход.

Типично у пациентов развивается фармакологически рефрактерное акинетическое состояние. Ухудшение моторных симптомов по шкале UPDRS составляет более чем в 2 раза [11, 14, 21–32]. Несмотря на то, что в некоторых случаях прибегали к значительному увеличению эквивалентной дозы леводопы (в 10 раз и более, средняя ЛЭД до 3200 мг/сут), адекватного ответа на терапию не наблюдалось [14]. Таким образом, отмена DBS на фоне многолетней стимуляции не компенсируется полностью дофаминергической терапией даже в высоких дозах [12, 29]. Даже интраеюнальное введение леводопа/карбидопа-интестинального геля и подкожное введение апоморфина не позволяет адекватно компенсировать состояние [14, 32]. Причина этого до конца не ясна.

Осложнения CO DBS включают аспирационную пневмонию, острую почечную недостаточность вследствие развития рабдомиолиза, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови и венозную тромбоземболию. Дифференциальный диагноз бывает сложен. Так, С. J. Liu и соавт. сообщили о пациенте с длительностью БП в течение 12 лет, у которого CO DBS развился во время периода подготовки к плановой замене генератора импульсов [28]. Гипертермия потребовала отсрочки операции в связи с подозрением на сепсис. Только после значительного клинического ухудшения, несмотря на назначение антибиотиков широкого спектра действия, и при невозможности идентифицировать источник сепсиса возникло подозрение на CO DBS. Начато лечение дантроленом и бромокриптином, интенсивная поддерживающая терапия, увеличена доза дофаминергических препаратов. В результате неэффективности консервативного лечения была произведена замена IPG, которая привела к регрессу гипертермии.

Прогноз при развитии CO DBS сложный. Тяжёлый CO без реимплантации IPG имеет высокий уровень летальности. Единственным эффективным и быстрым способом лечения являются срочная замена генератора импульсов и восстановление стимуляции. Ранняя реимплантация IPG позволяет в большинстве случаев купировать декомпенсацию даже при наличии гиперпирексии. Если пациент выживает, то восстановление может занимать от нескольких дней до недель и месяцев. Так, S. Reuters и соавт. сообщили, что 3 из 4 пациентов восстановили первоначальный двигательный уровень, который был до экплантации IPG в течение недель или месяцев. Тем не менее через год отмечалось снижение повседневной активности, что могло быть обусловлено как длительным

выздоровлением, так и прогрессированием заболевания [14]. Однако крайне тяжёлое состояние пациента с вторичными осложнениями в виде ишемического поражения головного мозга, даже при максимально быстрой реимплантации, как в нашем наблюдении 1, может препятствовать купированию CO DBS.

Факторами риска развития тяжёлого CO DBS являются большая длительность заболевания (> 15 лет) и длительный период стимуляции STN (> 5 лет). Дополнительными факторами риска могут быть пожилой возраст, тяжесть двигательных нарушений до DBS и прогрессия симптомов заболевания с момента первичной операции [11, 14, 32].

Точный патогенез развития CO DBS остаётся неясным. Растущее количество данных указывает на острое снижение нейротрансмиссии в гипоталамусе, nigростриарной системе и мезокортикальной дофаминергической системе [26]. Некоторые авторы считают, что отсутствие облегчения на развёрнутой стадии БП при помощи стимуляции рецепторов леводопой, но улучшение двигательных симптомов сразу после восстановления нейростимуляции указывает на возможные различные механизмы действия DBS на нигральные пути по сравнению с пероральными дофаминергическими средствами. Подобные наблюдения снова поднимают вопрос о возможном нейропротекторном эффекте DBS, который до сих пор не подтверждён [29].

Механизм действия леводопы направлен на восстановление нарушенной дофаминергической передачи в nigростриарной системе, в то время как DBS специфически препятствует передаче электрических сигналов гиперактивными STN. DBS посредством электрической стимуляции STN влияет на корковую активность либо за счёт снижения активности непрямого пути, либо непосредственно через гиперпрямой путь базальных ганглиев [33–35]. P. Zsigmond и соавт. предположили, что DBS STN может косвенно увеличивать высвобождение дофамина в скорлупе, воздействуя на компактную часть чёрной субстанции, впоследствии снижая потребность в леводопе у пациентов с БП на фоне стимуляции [36].

В настоящее время появляются исследования функциональной MPT (фMPT) с оценкой эффектов DBS STN и леводопы, которые показывают модулирующие эффекты леводопы на мозговую активность скорлупы во время выполнения определённых двигательных тестов, которые не наблюдались при DBS [37]. Исследования фMPT в состоянии покоя подтверждают, что связи мозга по-разному модулируются леводопой и DBS STN. Леводопа, повышая доступность дофамина, вызывает широкие изменения функциональных связей мозга как внутри, так и вне двигательной сети [38]. Этот эффект был подтверждён даже у здоровых людей [39]. Что касается DBS STN, сначала была предложена простая модель, в которой ингибирование STN электрической стимуляцией приводит к снижению глутаматергической продукции и последующему облегчению прямого пути базальных ганглиев [40]. Более поздние исследования показали, что эффективность DBS STN опосредована сложной модуляцией мозговых сетей, например, посредством антидромной

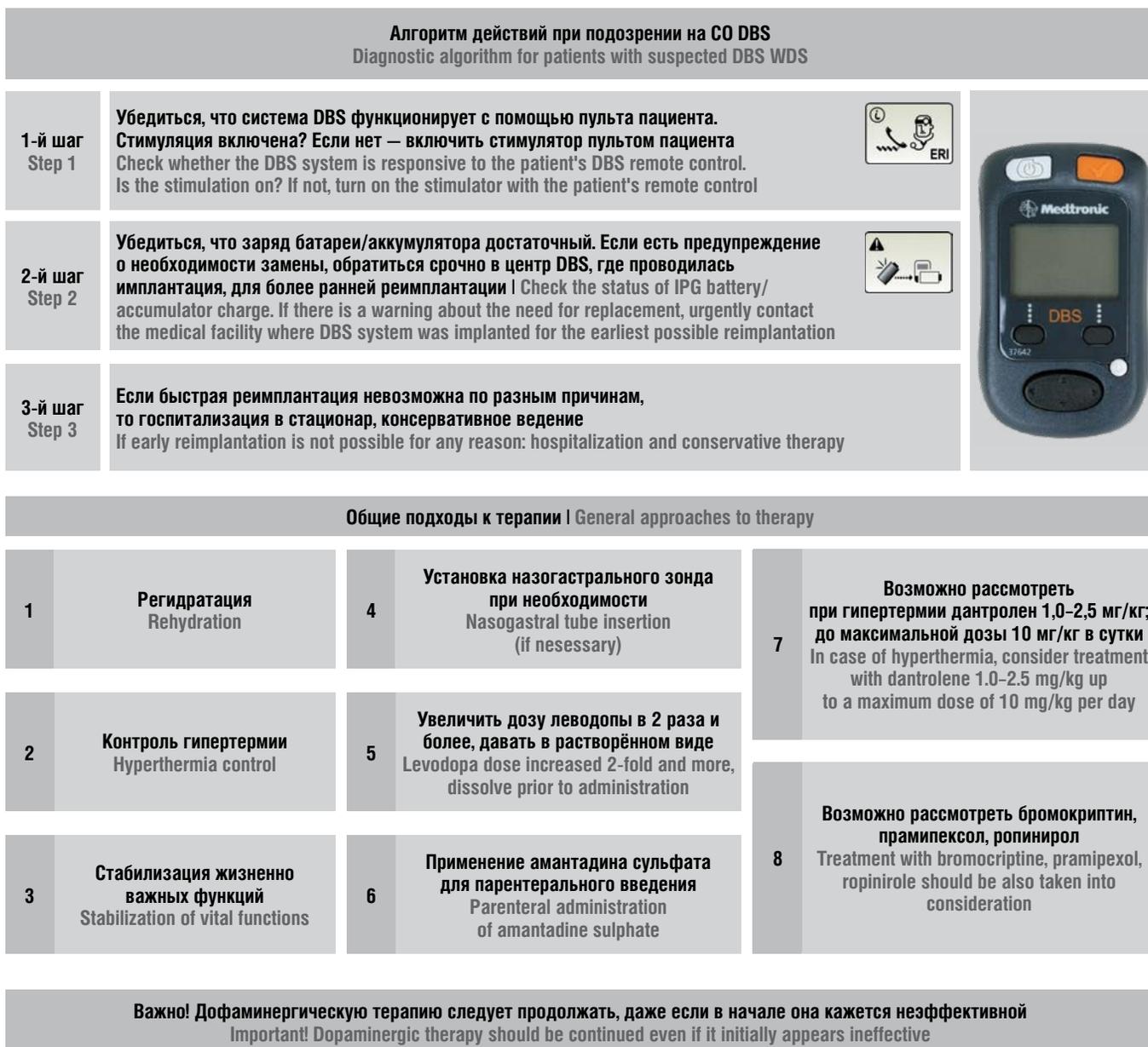


Рис. 2. Алгоритм действий при подозрении на CO DBS.  
Fig. 2. Diagnostic algorithm for patients with suspected DBS WDS.

активации входных структур. Подробнее эти механизмы описаны нами ранее [41].

В любом случае остаётся загадкой, почему высокие дозы дофаминергических препаратов недостаточно помогают пациентам после прекращения хронической DBS. Может ли невосприимчивость к дофаминергическим препаратам быть следствием постсинаптических изменений сродства дофаминовых рецепторов в стриарных нейронах и дегенерации стриарных дендритов с потерей дофаминергических синапсов? Понимание наблюдаемых изменений может иметь важное значение для повышения эффективности лечения DBS и для лучшего понимания патофизиологии БП. Точный механизм, с помощью кото-

рого DBS влияет на нейротрансмиссию в головном мозге, ещё предстоит определить.

Алгоритм действий при подозрении на CO DBS представлен на рис. 2. Необходимо отметить, что ввиду редкости состояния среди врачей реаниматологов и неврологов отсутствует настороженность в диагностике данного состояния.

### Подходы к терапии синдрома отмены DBS

Ответ на вопрос, является ли острый CO DBS тем же состоянием, что и акинетический криз при БП, представляется спорным. Тем не менее, учитывая сходную клиническую картину, можно предположить, что, вероятно, CO

DBS при БП должен лечиться так же, как акинетический криз или акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром.

Согласно данным литературы, основными препаратами для лечения СО DBS были дофаминергические препараты: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов – прамипексол, трансдермальный ротиготин, ропиниrol, а также бромокриптин (7,5–15,0 мг/сут), амантадин перорально и внутривенно, подкожные инфузии апоморфина (нет в России), метилпреднизолон внутривенно (1 г), дантролен натрия (2–3 мг/кг в сутки внутривенно) [42, 43].

Дантролен является релаксантом скелетных мышц, механизм действия которого связан с подавлением внутриклеточного высвобождения кальция из саркоплазмы. Он эффективен в случаях злокачественной гипертермии [44]. Дантролен может уменьшать ригидность у отдельных пациентов, поэтому можно предполагать, что его возможно использовать в случаях, когда СО DBS сопровождается гиперплексией.

Бромокриптин (5–10 мг 3 раза в сутки) также традиционно рекомендуется для лечения акинетического криза, хотя исследований, демонстрирующих его эффективность, не проводилось. При этом, если посмотреть публикации последних лет, бромокриптин продолжал назначаться, несмотря на то, что в настоящее время доступны более современные неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов, имеющие меньший спектр побочных эффектов. Не ясно, необходимо ли делать выбор в пользу агонистов дофаминовых рецепторов нового поколения или предпочитать бромокриптин [44, 45].

Парентеральное введение амантадина сульфата («ПК-Мерц») в дозе 200 мг (500 мл) 2–3 раза в день в течение 5–14 дней также проводилось в ряде случаев. Амантадина сульфат является блокатором глутаматных NMDA-рецепторов, а также имеет дополнительные дофаминергические эффекты: повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах; усиление высвобождения дофаминовых (и других моноаминовых) везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина пресинаптическими терминалями; повышение чувствительности дофаминергических рецепторов к нейромедиатору; мягкое холинолитическое действие [2, 45, 46]. Перед назначением амантадина сульфата следует оценить уровень креатинина, мочевины и функцию почек. Наличие острой почечной недостаточности является противопоказанием к его назначению.

Гидратацию, снижение температуры, респираторную поддержку в условиях отделения интенсивной терапии необходимо проводить в должном объеме. Несомненно, что повторное введение препаратов леводопы, которые пациент принимал в прошлом (если на фоне DBS была отмена), или увеличение их дозы имеет первостепенное значение. Необходимо как можно более раннее возобновление дофаминергической терапии в увеличенных дозах (в 2 раза и более) вне зависимости от наличия клинического ответа (должный ответ может развиваться лишь спустя 7–11 сут или вообще не развиваться) [2].

Тем не менее в большинстве описанных случаев только ранняя реимплантация IPG устраняла акинезию и вегетативную нестабильность у пациентов, чего не отмечалось на фоне фармакотерапии. Ряд авторов считают, что назначение дофаминергических препаратов в 1-ю неделю может способствовать выживанию данных пациентов [14]. А.К. Helmers и соавт. предположили, что в случаях, когда ожидается задержка в восстановлении нейростимуляции, перечисленные медикаментозные меры могут рассматриваться как крайние [17].

В случаях прекращения стимуляции в результате инфекций в области IPG лечение традиционно включает антибактериальную терапию, санацию очага инфекции, а также удаление инфицированного импланта с последующей реимплантацией либо деструктивной операцией на глубоких структурах мозга. Частота таких инфекций составляет около 2% после первичной имплантации и колеблется от 0,7% до 6,0% после повторных операций по замене IPG. В большинстве случаев показано, что уровень инфицирования увеличивается с увеличением количества предыдущих процедур замен IPG, что дополнительно свидетельствует в пользу перезаряжаемых систем нейростимуляции [47–49]. Вероятной профилактикой СО DBS в данном случае является постепенное снижение уровня стимуляции и наращивание дозы леводопы до удаления нейростимулятора.

Несмотря на то, что ранняя реимплантация была бы логичным вариантом, её часто откладывают, учитывая действующие стандарты реимплантации систем после бактериальных инфекций. Хотя время между эксплантацией и реимплантацией не стандартизировано, сообщаемые периоды варьируются от 6 нед до 6 мес. Считается, что после устранения инфекции IPG можно безопасно повторно имплантировать через 2–3 мес [47, 50, 51]. Однако если у пациента существует высокий риск развития СО DBS, то инфицированный IPG и удлинители могут быть удалены, а новый IPG и удлинители с контралатеральной стороны могут быть имплантированы в ходе той же операции с применением соответствующих антибиотиков [14, 17]. Для пациентов с высокими, энергозатратными настройками стимуляции, требующими частой замены IPG, рекомендован переход на перезаряжаемые стимуляторы [47, 52].

СО DBS описан в литературе преимущественно у пациентов со стимуляцией STN. Предполагается, что DBS GPi может быть более безопасной операцией, поскольку дозы дофаминергических препаратов при DBS GPi обычно остаются более высокими и стабильными, в отличие от значительного снижения на фоне DBS STN. В то же время нами приведено наблюдение СО DBS у пациента со стимуляцией GPi (случай 2), что говорит о возможности развития данного осложнения и у таких больных.

## Заключение

Таким образом, согласно рекомендациям по ведению пациентов с БП на фоне DBS, опубликованным в 2018 г., истечение срока службы имплантированного генератора

импульсов должно рассматриваться как неотложное состояние [53]. Истощение ресурса генератора импульсов, случайное отключение или удаление инфицированных IPG быстро ухудшают симптомы паркинсонизма и могут вызывать потенциально опасный для жизни СО DBS, напоминающий акинетический (акинетико-гипертермический) криз. Задержки замены подкожных генераторов импульсов должны быть сведены к минимуму, чтобы избежать возможных осложнений, связанных с острым отключением DBS. Если немедленная замена IPG невозможна, использование кишечного геля леводопы/карбидопы или инфузия апоморфина (недоступна в России) могут быть рассмотрены в качестве вспомогательной терапии.

Необходима настороженность врачей в отношении развития СО DBS у пациентов БП высокой группы риска (пациенты с большей длительностью болезни, большой длительностью DBS, пожилого возраста). У данных пациентов требуется усиленный контроль уровня заряда ба-

тарей. Срочная замена генератора импульсов или устранение неполадок аппаратного обеспечения, особенно у пациентов группы высокого риска, должны являться первоочередной задачей для нейрохирургических центров, занимающихся DBS.

В нашей стране, где замены IPG включены в раздел II Перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, не включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования, существует проблема невозможности срочной замены стимулятора в критических ситуациях. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос перевода замен подкожных генераторов импульсов в раздел I Перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования. Это позволит увеличить доступность данного вида медицинской помощи, учитывая, что редкий, но потенциально опасный СО DBS может приводить к гибели пациента.

## Список источников / References

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.; 2017. Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. Moscow; 2017. (In Russ.).
2. Литвиненко И.В., Красаков И.В. Острая декомпенсация при болезни Паркинсона. *Нервные болезни*. 2021;(1):3–10.
3. Litvinenko I.V., Krasakov I.V. Acute decompensation in Parkinson's disease. *Nervous diseases*. 2021;(1):3–10. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12301
4. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. et al. Acute akinesia or akinetic crisis in Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2003;24(3):219–220. DOI: 10.1007/s10072-003-0139-6
5. Linazasoro G., Van Blercom N., Castro A., Dapena M.D. Subthalamic deep brain stimulation masking possible malignant syndrome in Parkinson disease. *Neurology*. 2004;63(3):589–590. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133409.53486.ff
6. Kim J.H., Kwon T.H., Koh S.B., Park J.Y. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after deep brain stimulation surgery: case report. *Neurosurgery*. 2010;66(5):E1029. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367799.38332.43
7. Themistocleous M.S., Boviatsis E.J., Stavrinou L.C. et al. Malignant neuroleptic syndrome following deep brain stimulation surgery: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2011;5:255. DOI: 10.1186/1752-1947-5-255
8. Urasaki E., Fukudome T., Hirose M. et al. Neuroleptic malignant syndrome (parkinsonism-hyperpyrexia syndrome) after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Clin. Neurosci.* 2013;20(5):740–741. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.04.024
9. Han C.L., Ge Y., Meng D.W. et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after withdrawal of antiparkinsonian drugs and deep brain stimulation surgery. *Chin. Neurosurg. J.* 2017;3:10. DOI: 10.1186/s41016-016-0067-y
10. Akçakaya M.O., Akçakaya N.H., Kasımcıan M.Ö., Kırış T. Life-threatening parkinsonism-hyperpyrexia syndrome following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2018;52(2):289–292. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.11.012
11. Factor S.A. Fatal Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome in a Parkinson's disease patient while actively treated with deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2007;22(1):148–149. DOI: 10.1002/mds.21172
12. Azar J., Jaber Y., Ayyad M. et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: a case series and literature review. *Cureus*. 2022;14(9):e29646. DOI: 10.7759/cureus.29646
13. Przytuła F., Dulski J., Sobstyl M., Sławek J. Battery for deep brain stimulation depletion in Parkinson's disease and dystonia patients – a systematic review. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2021;55(4):346–350. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0041
14. Hariz M.I., Johansson F. Hardware failure in parkinsonian patients with chronic subthalamic nucleus stimulation is a medical emergency. *Mov. Disord.* 2001;16(1):166–168. DOI: 10.1002/1531-8257(200101)16:1<166::aid-mds1031>3.0.co;2-s
15. Reuter S., Deuschl G., Berg D. et al. Life-threatening DBS withdrawal syndrome in Parkinson's disease can be treated with early reimplantation. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018;56:88–92. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.035
16. Anheim M., Fraix V., Chabardès S. et al. Lifetime of Itrel II pulse generators for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007;22(16):2436–2439. DOI: 10.1002/mds.21726
17. Fakhar K., Hastings E., Butson C.R. et al. Management of deep brain stimulator battery failure: battery estimators, charge density, and importance of clinical symptoms. *PLoS One*. 2013;8(3):e58665. DOI: 10.1371/journal.pone.0058665
18. Helmers A.K., Kubelt C., Paschen S. et al. Can deep brain stimulation withdrawal syndromes be avoided by removing infected implanted pulse generator and cables with contralateral replacement in the same session? *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2021;99(5):377–380. DOI: 10.1159/000513808
19. McDonald L.M., Page D., Wilkinson L., Jahanshahi M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves sense of well-being in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012;27(3):372–378. DOI: 10.1002/mds.24035
20. Fabbri M., Zibetti M., Rizzone M.G. et al. Should we consider deep brain stimulation discontinuation in late-stage Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2020;35(8):1379–1387. DOI: 10.1002/mds.28091
21. Бриль Е.В., Томский А.А. Следует ли рассматривать прекращение нейростимуляции на поздней стадии болезни Паркинсона? *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2020;(3):16–19.
22. Brill' E.V., Tomskiy A. A. Should we consider stopping neurostimulation at a late stage of Parkinson's disease? *Bulletin of the National society for the research of Parkinson's disease and movement disorders*. 2020;(3):16–19. DOI: 10.24412/2226-079X-2020-12237
23. Chou K.L., Siderowf A.D., Jaggi J.L. et al. Unilateral battery depletion in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation may require urgent surgical replacement. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2004;82(4):153–155. DOI: 10.1159/000081348
24. Kadowaki T., Hashimoto K., Suzuki K. et al. Case report: recurrent parkinsonism-hyperpyrexia syndrome following discontinuation of subthalamic deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2011;26(8):1561–1562. DOI: 10.1002/mds.23596
25. Neuneier J., Barbe M.T., Dohmen C. et al. Malignant deep brain stimulation-withdrawal syndrome in a patient with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013;28(12):1640–1641. DOI: 10.1002/mds.25494
26. Hocker S., Kenney D.L., Ramar K. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: Broadening our differential diagnosis in the ICU. *Neurol. Clin. Pract.* 2013;3(6):535–538. DOI: 10.1212/CJP.0b013e3182a9c652

25. Artusi C.A., Merola A., Espay A.J. et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome and deep brain stimulation. *J. Neurol.* 2015;262(12):2780–2782. DOI: 10.1007/s00415-015-7956-4
26. Reuter S., Deuschl G., Falk D. et al. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome. *Mov. Disord.* 2015;30(10): 1407–1413. DOI: 10.1002/mds.26324
27. Rajan R., Krishnan S., Kesavapisharady K.K., Kishore A. Malignant subthalamic nucleus-deep brain stimulation withdrawal syndrome in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2016;3(3):288–291. DOI: 10.1002/mdc3.12271
28. Liu C.J., Crnkovic A., Dalfino J., Singh L.Y. Whether to proceed with deep brain stimulator battery change in a patient with signs of potential sepsis and Parkinson hyperpyrexia syndrome: a case report. *A. A. Case Rep.* 2017;8(8):187–191. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000462
29. Azar J., Elinav H., Safadi R., Soliman M. Malignant deep brain stimulator withdrawal syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5):e229122. DOI: 10.1136/bcr-2018-229122
30. Kamel W.A., Al-Hashel J.Y., Damier P., Abdulsalam A.J. Decreased level of consciousness due to a depleted deep brain stimulator battery: paving the way to wake up the brain? *Rev. Neurol. (Paris).* 2019;175(4):274–275. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.06.009
31. Holla V.V., Neeraja K., Suriseti B.K. et al. Deep brain stimulation battery exhaustion during the COVID-19 pandemic: crisis within a crisis. *J. Mov. Disord.* 2020;13(3):218–222. DOI: 10.14802/jmd.20073
32. Grimaldi S., Eusebio A., Carron R. et al. Deep brain stimulation-withdrawal syndrome in Parkinson's disease: risk factors and pathophysiological hypotheses of a life-threatening emergency. *Neuromodulation.* 2023;26(2):424–434. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.09.008
33. Bergman H., Wichmann T., DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249(4975):1436–1438. DOI: 10.1126/science.2402638
34. Akram H., Sotiropoulos S.N., Jbabdi S. et al. Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2017;158:332–345. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.012
35. Mueller K., Urgošik D., Ballarini T. et al. Differential effects of deep brain stimulation and levodopa on brain activity in Parkinson's disease. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa005. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa005
36. Zsigmond P., Dernroth N., Kullman A. et al. Stereotactic microdialysis of the basal ganglia in Parkinson's disease. *J. Neurosci. Methods.* 2012;207(1):17–22. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.02.021
37. Mueller K., Urgošik D., Ballarini T. et al. Differential effects of deep brain stimulation and levodopa on brain activity in Parkinson's disease. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa005. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa005
38. Tahmasian M., Bettray L.M., van Eimeren T. et al. A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: does dopamine replacement therapy play a role? *Cortex.* 2015;73:80–105. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.08.005
39. Kelly C., de Zubicaray G., Di Martino A. et al. L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study. *J. Neurosci.* 2009;29(22):7364–7378. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0810-09.2009
40. Hamani C., Saint-Cyr J.A., Fraser J. et al. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127(Pt 1):4–20. DOI: 10.1093/brain/awh029
41. Бриль Е.В., Белова Е.М., Седов А.С. и др. Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022;16(2):89–99.
- Bril' E.V., Belova E.M., Sedov A.S. et al. Current understanding of neurostimulation for Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(2):89–99. DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.10
42. Mueller P.S., Vester J.W., Fermaglich J. Neuroleptic malignant syndrome. Successful treatment with bromocriptine. *JAMA.* 1983;249(3):386–388.
43. Ikebe S., Harada T., Hashimoto T. et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003;9(Suppl 1):S47–S49. DOI: 10.1016/s1353-8020(02)00123-2
44. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007;2:21. DOI: 10.1186/1750-1172-2-21
45. Титова Н.В., Португеев А.А. Практические аспекты назначения противопаркинсонических препаратов. Место амантадинов в лечении болезни Паркинсона. *Медицинский совет.* 2021;(2):63–74.
- Titova N.V., Portupeevev A.A. Practical aspects of prescribing antiparkinsonian drugs. The place of amantadines in the treatment of Parkinson's disease. *Medical Council.* 2021;(2):63–74. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-2-63-74
46. Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Амантадин при болезни Паркинсона. Современные возможности долговременной терапии. *Медицинский совет.* 2018;(9):34–38.
- Poleshchuk V.V., Illarioshkin S.N. Amantadine in Parkinson's disease: modern possibilities of long-term therapy. *Medical Council.* 2018;(9):34–38. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-34-38
47. Thrane J.F., Sunde N.A., Bergholt B., Rosendal F. Increasing infection rate in multiple implanted pulse generator changes in movement disorder patients treated with deep brain stimulation. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2014;92(6):360–364. DOI: 10.1159/000365576
48. Fytogoridis A., Heard T., Samuelsson J. et al. Surgical replacement of implantable pulse generators in deep brain stimulation: adverse events and risk factors in a multicenter cohort. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2016;94(4):235–239. DOI: 10.1159/000447521
49. Helters A.K., Lübbing I., Birkenfeld F. et al. Complications of impulse generator exchange surgery for deep brain stimulation: a single-center, retrospective study. *World Neurosurg.* 2018;113:e108–e112. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.183
50. Temel Y., Ackermans L., Celik H. et al. Management of hardware infections following deep brain stimulation. *Acta Neurochir. (Wien).* 2004;146(4):355–361. DOI: 10.1007/s00701-004-0219-2
51. Sillay K.A., Larson P.S., Starr P.A. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery.* 2008;62(2):360–366; discussion 366–367. DOI: 10.1227/01.neu.0000316002.03765.33
52. Sarica C., Iorio-Morin C., Aguirre-Padilla D.H. et al. Implantable pulse generators for deep brain stimulation: challenges, complications, and strategies for practicality and longevity. *Front. Hum. Neurosci.* 2021;15:708481. DOI: 10.3389/fnhum.2021.708481
53. Rossi M., Bruno V., Arena J. et al. Challenges in PD patient management after DBS: a pragmatic review. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018;5(3):246–254. DOI: 10.1002/mdc3.12592

## Информация об авторах

*Бриль Екатерина Витальевна* – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного последиplomного образования, Москва, Россия; зав. каф. неврологии с курсом нейрохирургии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, руководитель Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ РФ – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

*Томский Алексей Алексеевич* – канд. мед. наук, доцент каф. нейрохирургии с курсами нейронаук, с. н. с. 6-го клинического отделения, врач-нейрохирург, рук. группы функциональной нейрохирургии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

*Гамалея Анна Александровна* – врач-невролог научно-консультативного отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

*Поддубская Анна Андреевна* – м. н. с. группы психиатрических исследований, врач-невролог научно-консультативного отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

*Кесарев Дмитрий Григорьевич* – аспирант каф. неврологии с курсом нейрохирургии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ РФ – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2130-2410>

*Федорова Наталья Владимировна* – д-р мед. наук, профессор каф. неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии непрерывного последиplomного образования, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

**Вклад авторов:** *Бриль Е.В.* – постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи, формирование выводов, курирование данных, руководство, редактирование текста на всех этапах его подготовки; *Томский А.А.* – участие в разработке концепции статьи, постановка проблемы, обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи на всех этапах его подготовки, руководство научно-исследовательской группой; *Гамалея А.А.* – сбор данных, участие в разработке концепции и дизайне исследования; написание текста статьи, анализ литературы, редактирование текста на всех этапах его подготовки; *Поддубская А.А.* – сбор данных; *Кесарев Д.Г.* – работа с текстом, редактирование статьи; *Федорова Н.В.* – обсуждение результатов исследования, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Ekaterina V. Bril* – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head, Department of neurology with a course of neurosurgery, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, Head, Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

*Alexey A. Tomskiy* – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurosurgery with courses in neuroscience, senior researcher, 6<sup>th</sup> Clinical department, neurosurgeon, Head, Functional neurosurgery group, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

*Anna A. Gamaleya* – neurologist, Scientific advisory department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

*Anna A. Poddubskaya* – junior researcher, Psychiatric research group, neurologist, Scientific advisory department, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5776-3442>

*Dmitriy G. Kesarev* – postgraduate student, Department of neurology with a course of neurosurgery, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-2130-2410>

*Natalia V. Fedorova* – D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology with a course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2168-2138>

**Author contribution:** *Bril E.V.* – problem statement, development of the concept of the article, critical analysis of literature, collection, analysis and interpretation of data, writing the article, drawing conclusions, curating data, guidance, editing the text at all stages of its preparation; *Tomsky A.A.* – participation in the development of the concept of the article, statement of the problem, discussion of the research results, editing the text of the manuscript at all stages of its preparation, leadership of the research group; *Gamaleya A.A.* – data collection, participation in the development of the concept and design of the study, writing the text of the article, analyzing literature, editing the text at all stages of its preparation; *Poddubskaya A.A.* – data collection; *Kesarev D.G.* – working with text, editing articles; *Fedorova N.V.* – discussion of the research results, editing the text of the manuscript. All authors made significant contributions to the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.