

И. В. Литвиненко, Р. Р. Халимов, А. Г. Труфанов, И. В. Красаков, Д. А. Хаймов

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ХОДЬБЫ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Военно-медицинская академия, 194044 Санкт-Петербург, пр. Лесной, 2; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Приведены результаты исследования 30 больных на поздней стадии болезни Паркинсона с нарушением ходьбы высшего уровня, ассоциированным с когнитивными расстройствами лобного типа. Помимо базисной терапии противопаркинсоническими препаратами, пациенты получали центральный ингибитор ацетилхолинэстеразы — галантамин (Реминил) в суточной дозе 16 мг и курс повторной транскраниальной магнитной стимуляции, состоявший из 10 сеансов на область проекции дорсолатеральной префронтальной коры. Установлено, что включение в программу лечения больных с нарушениями ходьбы при болезни Паркинсона ингибитора ацетилхолинэстеразы в сочетании с транскраниальной магнитной стимуляцией достоверно повышает метаболизм коры лобных долей, хвостатого ядра, таламуса (по данным ПЭТ сФ¹⁸-дезоксиглюкозы), улучшает ходьбу и когнитивные функции пациентов.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, нарушения ходьбы, застывания, транскраниальная магнитная стимуляция, галантамин*

Нарушение ходьбы при болезни Паркинсона (БП) является одним из наиболее значимых двигательных нарушений, выраженность которого в значительной степени определяет тяжесть состояния больного и качество его жизни. В многочисленных исследованиях, проведенных в последнее время, авторы приходят к выводу, что нарушение ходьбы является пятым самостоятельным кардинальным признаком паркинсонизма, наряду с гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральными расстройствами, имеющим свои патогенетические механизмы развития и требующим специфического подхода в лечении [5, 6, 8, 9, 12, 20, 24, 28, 40–43, 52, 54].

К общему паттерну изменения ходьбы при БП (шаркающая походка с укороченным шагом) [47], по мере прогрессирования заболевания, присоединяются более сложные расстройства в виде нарушения инициации ходьбы, неустойчивости при поворотах, появление застываний и связанных с ними падений [16, 22]. В соответствии с классификацией J. Nutt и соавт. (1993), нарушения

ходьбы на поздних стадиях БП можно отнести к расстройствам высшего уровня, интегративным нарушениям двигательного контроля, которые невозможно объяснить синдромами поражения среднего и низшего уровней или их сочетанием. Они связаны с поражением лобных долей и их связей. Это подтверждается наличием ассоциации нарушений ходьбы на поздних стадиях БП разной степени выраженности с когнитивными расстройствами, достигающими уровня деменции, преимущественно лобного типа. Расстройства процессов контроля ходьбы на поздних стадиях БП можно обозначить как «первичные», поскольку они вызваны нарушением процессов выбора и инициации локомоторных и постуральных программ, а не их реализацией, и не зависят от какой-либо другой неврологической патологии (например, нарушения чувствительности, парезов или повышения мышечного тонуса) [21, 35, 38, 45, 51]. Нарушения высшего уровня особенно грубо проявляются в переходных ситуациях при начале ходьбы, поворотах, вставании и так далее (когда одна двигательная программа должна смениться другой) и, следовательно, отражают дефект планирования.

Нарушение автоматизированной регуляции ходьбы требует значительного напряжения механизмов произвольного контроля, включающих, в том числе, и когнитивные функции, прежде всего внимание. Однако и этот ресурс компенсации у больных с нарушениями высшего уровня существенно ограничен вследствие сопутствующего поражения лобно-подкорковых связей, участвующих в регуляции когнитивных функций [2, 3, 18, 19]. Соответственно, любая дополнительная нагрузка на когнитивную сферу во время ходьбы (например, счет или просто отвлечение внимания на новый стимул) может привести к несоразмерно тяжелому ухудшению функции ходьбы (например, застыванию). Тот же эффект может иметь неожиданная эмоциональная реакция. Как правило, когнитивные нарушения, которые наблюдаются у пациентов

на ранних стадиях развития БП, носят нестойкий, преходящий характер и являются неспецифическими нарушениями по нейродинамическому типу, которые проявляются в снижении внимания и общей психической активности. Для БП характерно нарастание когнитивных нарушений в процессе развития болезни, которое является следствием поражения лобных долей, затем височно-теменных отделов и ассоциативных зон затылочных долей [31, 44, 46]. Отмечается прогрессивное снижение критики поведения, способности к концептуализации. Эти нарушения приводят к усугублению показателей функции зрительно-пространственного восприятия, обусловленной нарушением способности планирования своих действий; снижению общего уровня когнитивных показателей, в дальнейшем достигающих уровня деменции [17, 22, 25, 28, 36, 39]. По данным ряда авторов, анализ нейropsychологического профиля пациентов с БП показывает, что при прогрессировании когнитивных нарушений снижение интеллекта больше коррелирует с грубыми регуляторными нарушениями, чем с относительно мягкими операциональными расстройствами [4, 25].

Определенная роль в проявлении когнитивных нарушений отводится дефициту дофамина в хвостатом ядре, поскольку хвостатое ядро посредством фронтально-субкортикальных нейрональных проекций связано с дорсолатеральными префронтальными и латеральными орбитофронтальными отделами коры, которые, в свою очередь, осуществляют регуляцию психических процессов. Повреждение дофаминергических нейронов медиальной части черной субстанции [37] и дофаминергических нейронов вентральной части покрышки среднего мозга [44], формирующих мезокортикальный путь, норадренергических нейронов в голубом пятне [31] и прогрессирующая гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта и коре головного мозга [32, 40] играют значительную роль в формировании когнитивных расстройств и деменции при БП.

Холинергический дефицит в церебральной коре был подтвержден прижизненными нейровизуализационными исследованиями. Существуют доказательства того, что поражение восходящих холинергических проводящих путей в значительной степени способствует когнитивным расстройствам при БП, сходным с описанными при болезни Альцгеймера [1, 10, 13, 17, 27, 34, 54, 55].

Очень важный в практическом отношении вопрос коррекции (фармакологической и немедика-

ментозной) нарушений ходьбы при БП остается нерешенным, что связано с недостатком знаний о патогенезе и нейрохимическом субстрате изменений походки при БП [13, 15, 17]. Так, на ранних стадиях БП могут быть эффективны различные противопаркинсонические средства, вследствие того, что на данном этапе нарушения ходьбы обусловлены, преимущественно, ригидностью и гипокинезией [5, 12, 40, 57]. Однако по мере прогрессирования заболевания нарушения ходьбы, в большей степени, становятся обусловлены постуральными расстройствами. При этом ни один из противопаркинсонических препаратов не имеет достоверного влияния на данную симптоматику [12, 36, 56, 57].

Известно, что выраженность холинергического дефицита в кортико-лимбических структурах мозга при БП, осложненной когнитивными нарушениями, многократно возрастает и превосходит более чем в 2 раза эти показатели при болезни Альцгеймера [14, 33, 34]. Кроме этого, при БП, осложненной деменцией, мускариновые постсинаптические рецепторы остаются относительно сохранными [30, 57]. Соответственно, можно предположить хорошую эффективность холинергических препаратов у больных с когнитивными нарушениями при БП. Ингибиторы холинэстеразы с дополнительной *H*-холиномиметической активностью, например галантамин (Реминил), способны предотвращать подавление экспрессии *H*-холинорецепторов, развивающееся на фоне применения ингибиторов холинэстеразы, и облегчать высвобождение дофамина в стриатуме [5, 17, 25, 27–29, 50, 58].

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (пТМС) является методом неинвазивного возбуждения коры головного мозга. Физиологической основой метода является деполяризация мембраны нервной клетки вследствие генерации электрического поля в глубине тканей. Деполяризация мембраны приводит к появлению и дальнейшему распространению потенциала действия в быстропроводящих корковых нейронах, иррадиирующему на несколько вставочных нейронов, которые с разной временной задержкой передают возбуждение на мотонейрон. Так, в ответ на однократно предъявленный стимул в моторной коре появляется залп нисходящих волн возбуждения. Кортикальная стимуляция с использованием переменного магнитного поля является одной из самых физиологичных методик, так как при этом возбуждаются именно те корковые нейроны, кото-

рые первыми активируются при совершении произвольного движения. Основным преимуществом магнитной стимуляции является способность проникать вглубь без ослабления сигнала для стимуляции глубоко расположенных структур на глубину 5–7 см от поверхности кожи. С помощью пТМС возможно изменение нейрональной активности в одной или нескольких точках коры головного мозга. Активация моторной коры последовательными стимулами с одинаковыми интервалами позволяет влиять на уровень корковой возбудимости и дает возможность терапевтического использования ТМС при разных неврологических заболеваниях.

Неудовлетворенность традиционными методами лечения паркинсонизма, основывающимися преимущественно, на возможностях фармакотерапии, пассивной позицией больных, требует применения новых подходов в лечении [11, 20]. Актуальность проблемы еще, несомненно, возрастает в связи с известной демографической тенденцией к увеличению доли лиц пожилого возраста и, следовательно, к увеличению распространенности БП и других нейрогерiatricких заболеваний [10, 26, 27]. Вместе с тем, указанные заболевания часто поражают людей трудоспособного возраста и, по мере прогрессирования, приводят к значимым ограничениям жизнедеятельности, к ухудшению качества жизни, увеличению нужды больных в посторонней помощи, что также определяет большую медико-социальную значимость проблемы паркинсонизма [7, 11, 20, 23].

Цель исследования — оценка эффективности пТМС в комбинации с фармакологической коррекцией холинергическим препаратом центрального действия (галантамином) при нарушениях ходьбы высшего уровня у пациентов с БП.

В задачи исследования входила оценка влияния терапии на нарушения ходьбы высшего уровня, когнитивные функции, поведенческие и эмоциональные расстройства, способность пациентов к самообслуживанию.

Материалы и методы

Дизайн исследования — открытое неконтролируемое исследование эффективности, переносимости и безопасности применения повторной транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с галантамином (Реминилом) у пациентов с нарушениями ходьбы на поздних стадиях БП. Исследование выполнено на базе клиники и кафе-

дры нервных болезней Военно-медицинской академии.

В исследовании приняли участие 30 пациентов с БП (21 мужчина и 9 женщин), *таблица*.

Общая характеристика и исходные клинико-нейропсихологические данные пациентов, включенных в исследование, $M \pm SD$

Характеристика	Средние значения (30 чел.)
Возраст, лет	66,5±11,1
Длительность БП, годы	10,1±5,9
Стадия по Хен-Яру	2,9±0,5
UPDRS III часть, баллы	39,1±4,5
Шкала застываний (FOG)	13,6±3,6
Шкала оценки ходьбы и равновесия (GABS)	40,9±17,1
Шкала MMSE	26,9±1,9
Шкала лобной дисфункции (FAB)	12,0±3,3
Тест рисования часов	6,2±2,0
Шкала качества жизни при БП	68,8±24,3
Шкала депрессии Бека	17,2±7,8
Доза Л-дофа	711,8±370,9

Критерии включения:

1) наличие диагноза БП, соответствующего критериям Британского банка мозга [Gibb W. R. G., Lees A. J., 1989; Hughes A. J. et al., 1992] и тяжести II–IV стадии по шкале Хен и Яра в «OFF» периоде [Hoehn M. M., Yahr H. D., 1967];

2) наличие субъективных жалоб, соответствующих критериям умеренных когнитивных расстройств или деменции легкой степени и сумме баллов по шкале MMSE не менее 21 балла и не более 28 баллов;

3) наличие нарушений ходьбы по шкале FOG более 5 баллов;

4) наличие лица (родственника, ухаживающего персонала), осуществляющего наблюдение и уход за пациентом;

5) возраст старше 40 лет.

Критерии исключения:

1) наличие в анамнезе судорожных расстройств, шизофрении, тяжелых черепно-мозговых травм, алкоголизма, наркомании, токсикоманий, атипичного паркинсонизма или других видов паркинсонизма, за исключением БП;

2) клинически значимые заболевания ЖКТ, почек, печени, эндокринной, сердечно-сосудистой систем (острый инфаркт миокарда в течение по-

следних 6 мес, предшествующих включению пациента в исследование, атриовентрикулярные блокады II и III степени);

3) пациенты, страдающие умеренной и тяжелой деменцией (по шкале MMSE менее 21 балла);

4) пациенты, находящиеся в психозе.

Критериями эффективности были выбраны пункты 12–15 части II и пункты 23–31 части III шкалы UPDRS; шкала застывания при ходьбе (FOG), шкала нарушения ходьбы и равновесия (GABS), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (шкала FAB), тест рисования часов (CDT), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА), шкала дневной сонливости Эпворта, опросник депрессии Бека, PDQ-39 (опросник по качеству жизни при болезни Паркинсона). Для изучения метаболизма головного мозга использовали ПЭТ-КТ с 18F-дезоксиглюкозой (18-ФДГ) перед началом и после проведения курса пТМС у 9 больных. Позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) головного мозга проводили на совмещенном ПЭТ-КТ сканере Biograph («Сименс»). Всем пациентам проведена спиральная КТ с внутривенным болюсным усилением с последующим ПЭТ (после введения 150–200 МВq 18-ФДГ). Анализ данных проводили с использованием полуколичественного показателя метаболической активности SUV (standarduptakevalue) и при помощи визуального метода (гипо-, изо- и гиперметаболизм). Метод ПЭТ позволил оценить степень активности отдельных структур головного мозга по скорости утилизации 18F-дезоксиглюкозы.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 8.0. Для оценки достоверных различий между группами при повторных осмотрах пациентов в процессе проведения исследования и по сравнению с исходным уровнем на момент включения пациентов в исследование, применяли дисперсионный анализ повторных измерений с использованием непараметрических критериев (ранговый критерий парных сравнений Вилкоксона (W) с использованием дескриптивных методов, рангового корреляционного анализа (Спирмена), критерия согласия χ^2 , множественного линейного регрессионного анализа. Динамику параметров ходьбы на фоне медикаментозной и немедикаментозной коррекции оценивали с помощью дескриптивных методов. Оценку изменений показателей от исходного исследовали с помощью t -теста.

Возбудимость моторной коры головного мозга определяли в соответствии со стандартной методикой, по порогу вызванного моторного ответа (ВМО) в ответ на корковую стимуляцию, который рассчитывали как долю от максимальной мощности магнитного стимулятора. Моторный порог определяли для следующих мышц верхних и нижних конечностей: *m. abductorpollicisbrevis*, *m. abductordigitiminimi*, *m. tibialisanterior* и *m. extensorhallucislongus*. После наложения поверхностных электродов на проекцию указанных мышц производили транскраниальную стимуляцию одиночными импульсами с помощью большого кольцевого индуктора. Индуктор устанавливали в точке *Vertex*, при регистрации ВМО с мышц кисти, и со смещением на 2 см впереди и на 4 см латеральнее *Vertex*, при регистрации ВМО с мышц голени. Стимуляция начиналась с минимальной мощности магнитного поля (10 % от максимальной выходной мощности стимулятора) с постепенным пошаговым ее повышением на 5 % от максимальной выходной мощности стимулятора. Максимальная выходная мощность магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д» при использовании двойного углового охлаждаемого индуктора составляет 4 Тесла. Моторный порог регистрировали в случае появления ВМО амплитудой 20–50 мкВ. Регистрацию ВМО проводили в состоянии максимального расслабления исследуемых мышц для исключения феномена фасилитации.

С терапевтической целью нами был использован следующий протокол пТМС: частота магнитных импульсов в серии составляла 9 Гц, интенсивность — 115 % МП, длительность трейна — 5 с, пауза между сериями — 4 с, длительность сеанса — 7 мин, частота импульсов подпрограммы — 15 Гц, интенсивность — 50 % МП, длительность трейна — 5 с, длительность паузы — 4 с, длительность сеанса подпрограммы — 3 мин 15 с. Курс пТМС составил 10 сеансов. В ходе лечения использовали восьмиобразный индуктор, с размещением его геометрического центра над зоной проекции префронтальной области коры. Интенсивность магнитного импульса подбирали соответственно моторному порогу конкретного пациента, а с учетом того, что затем использовался восьмиобразный индуктор, интенсивность оказывалась ниже двигательного порога, что соответствует всем требованиям безопасности. пТМС проводили с помощью аппарата «Нейро-МС/Д» («Нейрософт», Иваново, Россия). Проекция префронтальной коры как место стимуляции была выбрана в связи с тем, что она

имеет тесные функциональные связи с хвостатым ядром и скорлупой, в связи с чем при воздействии на него магнитным полем можно ожидать эффект в двигательной и сенсорной сферах.

Все пациенты получали комплексную дофаминергическую терапию. Галантамин (Реминил) пролонгированную форму в капсулах назначали по схеме: первые 4 нед до начала пТМС по 8 мг/сут раз в день, а в дальнейшем — по 16 мг/сут раз в день в период проведения курса пТМС. Решение ограничить подъем дозы галантамина до 16 мг/сут было обосновано предшествующими исследованиями, которые не показали достоверных различий в эффективности при увеличении дозы препарата до 24 мг/сут [15]. Вместе с тем, частота и выраженность побочных эффектов была выше при использовании этой дозы препарата по сравнению с 16 мг/сут.

Результаты и обсуждение

Распределение больных по стадиям было следующим: 2,5 стадия — 13 больных (43,3%), 3-я стадия — 14 (46,6%), 4-я стадия — 3 (10,0%). По тяжести нарушений ходьбы (по шкале FOG): умеренная степень (6–12 баллов) — 12 (40%), тяжелая степень (13–18 баллов) — 18 (60%). По степени когнитивных нарушений: по шкале MMSE 12 пациентов (40%) не имели когнитивных нарушений (общий балл 28–29), 14 пациентов (46,6%) имели умеренные когнитивные нарушения (26–27 баллов), у 4 (13,3%) имела место деменция легкой степени (22–25 баллов). По данным МОСА, всего 3 (10%) больных выполнили тест на 26 баллов, что считается нормой, остальные 27 (90%) больных имели когнитивные нарушения различной степени выраженности. По результатам оценки шкалы FAB, у всех пациентов имелись признаки лобной дисфункции: 17 (56,6%) больных имели легкие нарушения (16–13 баллов), 7 (23,3%) — умеренные (11–13 баллов), у 6 (20%) больных имела место деменция по лобному типу (6–11 баллов). Оценивая клиничко-нейропсихологические показатели и данные ПЭТ-КТ у пациентов с БП, осложненной нарушениями ходьбы высшего уровня, мы обнаружили корреляционную связь между снижением показателей метаболизма в верхней и средней лобных извилинах и увеличением баллов по шкале GABS ($r = -0,80$; $p = 0,002$) и шкале Tinetti ($r = -0,95$; $p < 0,001$), увеличением баллов III раздела UPDRS ($r = -0,63$; $p = 0,03$). Увеличение баллов по шкале

FOG коррелировало с гипометаболизмом в средней лобной извилине и головках хвостатых ядер ($r = -0,70$; $p = 0,004$). Снижение показателей метаболизма в верхней и средней лобных извилинах и головках хвостатых ядер показало прямое влияние на способность больных рисовать часы ($r = 0,74$; $p = 0,006$) и сопровождалось увеличением дневной сонливости по шкале Эпворса. Эмоциональные нарушения имели достоверную отрицательную корреляционную связь со снижением показателей метаболизма в области средней лобной извилины ($r = -0,80$; $p = 0,002$).

пТМС в комбинации с терапией галантамином оказала положительный эффект на общую функциональную активность больных, выраженность нарушений ходьбы и когнитивного дефицита по сравнению с исходными данными. Достоверные изменения наблюдали к концу исследования по данным практически всех разделов комплексного тестирования. Отмечались изменения как показателей функции ходьбы, показателей когнитивной сферы, так и выраженности эмоциональных расстройств.

Суммарный балл по шкале FOG снизился с $13,6 \pm 3,8$ до $10,4 \pm 3,7$ ($p = 0,00002$), по шкале GABS — с $40,9 \pm 17,1$ до $26,6 \pm 12,8$ ($p = 0,000006$). Клинически это проявлялось в виде уменьшения частоты и длительности застываний, уменьшения времени прохождения расстояния в 5 м. Результаты нейропсихологического тестирования показали улучшение к концу курса пТМС по шкале MMSE с $26,9 \pm 1,9$ до $28,2 \pm 1,4$ ($p = 0,0001$) за счет улучшения внимания, показателей краткосрочной и долгосрочной памяти, по шкале FAB — с $12,0 \pm 3,3$ до $14,6 \pm 2,5$ ($p = 0,003$) за счет уменьшения хватательных феноменов, улучшения способности к обобщению, улучшения динамического праксиса, CDT — с $6,2 \pm 2,0$ до $7,2 \pm 1,8$ ($p = 0,002$). Отмечено уменьшение дневной сонливости по шкале Эпворса с $10,2 \pm 4,5$ до $9,1 \pm 4,1$ балла ($p = 0,007$). Снизилась выраженность эмоциональных нарушений по шкале Бека с $17,3 \pm 7,8$ до $13,8 \pm 8,1$ балла ($p = 0,00004$). Полученные изменения закономерно сопровождалось улучшением качества жизни больных по шкале PDQ-39 с $68,8 \pm 24,3$ до $49,6 \pm 23,8$ ($p = 0,00009$).

Интерпретацию полученных ПЭТ-данных проводили при помощи визуального и полуколичественного анализа метаболизма фтор-18-дезоксиглюкозы (^{18}F -ДГ), при помощи коэффициента SUV (стандартизованный уровень захвата). Обработка полученных ПЭТ-данных

включала вычисление отношений радиоактивности, накопленной в области интереса к среднему значению данного показателя во всей коре головного мозга по стандартной методике. Проанализирована зависимость между уровнем накопления Φ^{18} -ДГ (SUVmean) в области лобных, теменных, височных, затылочных долей обоих полушарий, а также базальных ганглиев до и после проведения пТМС.

По данным проведенных исследований, у 4 пациентов перед началом проведения курса пТМС отмечался выраженный гипометаболизм Φ^{18} -ДГ на 40–45 % ниже нормальных показателей в лобных и теменных долях головного мозга, области головок хвостатых ядер, в задних отделах поясных извилин на 14–18 %, диффузное снижение метаболизма в переднебазальных отделах височных долей до 35 %, на 35–40 % в остальных отделах головного мозга. В конце курса пТМС отмечалось повышение захвата Φ^{18} -ДГ на 30–35 % в лобных, теменных долях головного мозга, области головок хвостатых ядер, что свидетельствует о положительной динамике.

Клиническая картина поздних стадий БП дополняется постепенно новыми симптомами, которые, являясь по своему проявлению моторными нарушениями, но по механизмам своего происхождения могут быть результатом тесных взаимоотношений с когнитивными, аффективными расстройствами. Так, известно, что плохое выполнение тестов на зрительно-пространственные функции (построение зрительных конструкций и так далее), внимание и исполнительные функции коррелирует с постуральной неустойчивостью и нарушениями ходьбы [55]. Аффективные расстройства (тревога, беспокойство, апатия), ухудшение эмоционального фона, неожиданные внешние раздражители усиливают застывания. Анализ изменений отдельных моторных симптомов БП на фоне комбинированной фармакологической терапии Реминилом с пТМС выявил новые закономерности, которые ранее не отмечались в предыдущих исследованиях по применению повторной магнитной стимуляции и ингибиторов холинэстеразы при БП [48, 49, 53]. Так, нами была получена достоверная положительная динамика тяжести нарушений ходьбы, застываний и частоты падений по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших комбинированную терапию. Средний балл по пункту шкалы UPDRS «застывания» — с $2,3 \pm 1,0$ до $1,5 \pm 0,7$ ($p=0,0003$), а тяжесть нарушений ходьбы уменьшилась с $2,1 \pm 0,7$ до $1,5 \pm 0,7$ ($p=0,005$). Следует заметить, что большинство из этих моторных сим-

птомов слабо реагирует или не реагирует вообще на дофаминергическую терапию, что подчеркивает участие других нейротрансмиттерных систем в их формировании.

Заключение

Таким образом, применение комбинированного метода коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона не вызывает уменьшения основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности), но приводит к достоверному изменению баллов по III разделу шкалы UPDRS, отражающих нарушения ходьбы и застывания.

Нарушения ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона носят сложный характер, затрагивающий все звенья локомоции, с преимущественным вовлечением высших центров регуляции и программирования. Расстройства ходьбы высшего уровня требуют включения в терапию фармакологических средств, улучшающих регуляторные когнитивные функции и внимание (галантамин). Для ускорения реабилитации у таких больных целесообразно применение метода пТМС, который не противопоказан, в том числе и у больных с деменцией. Использование пТМС в комплексе с ингибиторами ацетилхолинэстеразы для лечения нарушений ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона безопасно в ближайшем периоде, хорошо переносится и не имеет побочных негативных эффектов. По оценке клинических данных, объективных и субъективных критериев, использование данного метода положительно влияет на течение патологического процесса в виде умеренного регресса нарушений ходьбы. Достаточная простота применения обеспечивает возможность проведения курсов лечения в амбулаторных условиях, что имеет несомненно экономическую выгоду.

Следует остановиться на некоторых недостатках данного исследования. В первую очередь, на открытом характере проведенного исследования, отсутствии контрольной группы и плацебо. На основании полученных данных можно говорить лишь о предварительных клинических результатах, которые, однако, позволяют ожидать положительные результаты при проведении контролируемых исследований. Требуется дальнейшей доработки и обоснования протокол проведения пТМС префронтальной дорсолатеральной коры при нарушениях ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона. Какова устойчивость полученного эффекта и каким образом можно добиться его со-

хранения на длительный период, покажут дополнительные исследования.

Вместе с тем, мы полагаем, что наличие объективных клинических шкал, данные ПЭТ позволяют судить о перспективности предлагаемого подхода к терапии нарушений ходьбы высшего уровня не только при болезни Паркинсона, но также и у пожилых с цереброваскулярной патологией мозга.

Литература

1. Абриталин Е. Ю. Применение современных методов нейровизуализации в дифференциальной диагностике депрессивных состояний // Психиатрия. 2010. Т. 11. С. 135–143.
2. Бернштейн Н. А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966.
3. Бернштейн Н. А. Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990.
4. Глоzman Ж. М., Левин О. С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях // В кн.: Экстрапирамидные расстройства: Рук. по диагностике и лечению / Под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 74–86.
5. Голубев В. Л., Вейн А. М. Неврологические синдромы: Рук. для врачей. М.: Эйдос Медиа, 2002.
6. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999. С. 415.
7. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Гехт А. Б. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 368.
8. Дамулин И. В., Павлова А. И. Деменция лобного типа // Неврол. журн. 1997. № 1. С. 37–42.
9. Дамулин И. В., Жученко Т. Д., Левин О. С. Нарушение равновесия и походки у пожилых // В сб.: Достижения в нейрорегериатрии / Под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. Т. 1. М.: ММА, 1995. С. 71–97.
10. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона // Журн. невропатол. и психиатр. 2005. № 1. С. 13–19.
11. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 564.
12. Левин О. С. Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения // В кн.: Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В. Н. Штока и др. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 473–494.
13. Левин О. С. Эффективность реминила при деменции с тельцами Леви // Журн. невропатол. и психиатр. 2005. Т. 105. № 10. С. 15–21.
14. Левин О. С., Амосова Н. А. Психотические нарушения при болезни Паркинсона // В сб.: Науч.-практич. конф. по болезни Паркинсона. М., 1999. С. 30–32.
15. Левин О. С., Фёдорова Н. В. Болезнь Паркинсона. М.: Медпресс-информ, 2012.
16. Левин О. С., Юнищенко Н. А., Скворцов Д. В. Клинико-инструментальный анализ ходьбы и поструральной неустойчивости при болезни Паркинсона // В сб.: Современные технологии восстановительной медицины: Материалы VII Междунар. конф. Сочи, 2004. С. 388–390.
17. Литвиненко И. В., Одинак М. М., Могильная В. И., Емелин А. Ю. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона // Журн. невропатол. и психиатр. 2007. Т. 107. № 12. С. 21–29.
18. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. М.: МГУ, 1969.
19. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973.
20. Похабов Д. В. Диагностика и лечение нарушений ходьбы при паркинсонизме // Автореф. дис. докт. мед. наук. Красноярск, 2009.
21. Скворцов Д. В. Клиническая концепция анализа патологической походки // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. 2000. № 2. С. 59–63.
22. Слободин Т. Н. Нарушение ходьбы как проявление когнитивного дефицита у больных с болезнью Паркинсона и подкорковой энцефалопатией // Клин. и экспер. патология. 2010. Т. IX. № 4 (34). С. 96–99.
23. Титова Е. Ю. Социальная и физическая инвалидизация больных с психогенными и органическими нарушениями ходьбы // Неврол. журн. 2006. № 2. С. 16–17.
24. Хатиашвили И. Т., Яхно Н. Н. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 12–13. С. 527–532.
25. Экстрапирамидные расстройства: Рук. по диагностике и лечению / Под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
26. Яхно Н. Н., Захаров В. В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол. журн. 2004. Т. 9. № 1. С. 4–9.
27. Aarsland D., Hutchinson M., Larsen J. P. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia // Int. J. Geriatr. Psychiatr. 2003. Vol. 18. № 10. P. 937–941.
28. Aarsland D., Andersen K., Larsen J. P. et al. Risk of dementia in Parkinson's Disease: A community-based prospective study // Neurology. 2001. Vol. 56. № 6. P. 730–736.
29. Aarsland D., Larsen J. P., Cumming J. L. et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. № 3. P. 595–601.
30. Ballard C., Piggott M., Johnson M. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies // Ann. Neurol. 2000. Vol. 48. № 6. P. 868–876.
31. Bartels A. L., Balash Y., Gurevich T. et al. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia // J. clin. Neurosci. 2003. Vol. 10. P. 584–588.
32. Beach S. R., Schulz R. Caregiving as a risk factor for mortality: the caregiver health effects study // J. A.M. A. 1999. Vol. 282. № 23. P. 2215–2219.
33. Bohnen N. I., Kaufer D. I., Hendrickson R. et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia // J. Neurol. 2005. Vol. 253. № 2. P. 242–247.
34. Bohnen N. I., Kaufer D. I., Ivanco L. S. et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study // Arch. Neurol. 2003. Vol. 60. № 12. P. 1745–1748.
35. Boonstra T. A., Van der Kooij H., Munneke M., Bloem B. R. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology // Curr. Opin. Neurol. 2008. Vol. 21. № 4. P. 461–471.
36. Boyd J. L., Cruickshank C. A., Kenn C. W. et al. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: a controlled study // Psychol. Med. 1991. Vol. 21. № 3. P. 911–921.
37. Cummings J. L., Mega M., Gray K. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // Neurology. 1994. Vol. 44. № 12. P. 2308–2314.
38. Elbe R. J., Moody C., Leffler K. et al. The initiation of normal walking // Movement Disord. 1994. Vol. 9. P. 139–146.
39. Emre M., Aarsland D., Brown R. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease // Movement Disord. 2007. Vol. 22. № 12. P. 1689–1707.
40. Fahn S. Adverse effects of levodopa // In: C. W. Olanow, A. N. Lieberman (eds.). The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease. Cambridge UK: Parthenon Publishing Group, 1992. P. 89–112.

41. Giladi N., Huber-Mahlin V., Herman T., Hausdorff J. M. Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function // *J. Neural. Transm.* 2007. Vol. 114. № 10. P. 1349–1353.
42. Giladi N., Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage // *Movement Disord.* 2008. Vol. 23 (Suppl. 2). P. 423–425.
43. Giladi N., Treves T. A., Simon E. S. et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease // *J. Neural. Transm.* 2001. Vol. 108. P. 53–61.
44. Grossi D., Trojano L., Pellecchia M. T. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients // *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 2005. Vol. 20. № 7. P. 668–673.
45. Huber-Mahlin V., Giladi N., Herman T. et al. Progressive nature of a higher level gait disorder: a 3-year prospective study // *J. Neurol.* 2010. Vol. 257. № 8. P. 1279–1286.
46. Ito K., Nagano-Saito A., Kato T. et al. Striatal and extra-striatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18F] fluoro-L-dopa PET study // *Brain.* 2002. Vol. 125. № 6. P. 1358–1365.
47. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood Neely and Jones, 1817.
48. Pascual-Leone A., Grafman J., Cohen L. G. et al. Transcranial magnetic stimulation: a new tool for the study of higher cognitive functions in humans // In: *Handbook of Neurophysiology.* Vol. 2 / Ed. by Grafman J., Boller F. Amsterdam: Elsevier, 1997. P. 267–290.
49. Pascual-Leone A., Pujol J., Valls-Sole J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortex activity during a rate controlled motor task as measured by functional magnetic resonance imaging // *Neurology.* 1997. Vol. 48. P. A106.
50. Perry E., Irving D., Kerwin J. M. et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1993. Vol. 7. № 2. P. 69–79.
51. Plotnik M., Giladi N., Balash Y. et al. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 57. P. 656–663.
52. Pridmore S. Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electro convulsive therapy treatments in a course of electro convulsive therapy // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (in press).
53. Rektorova I., Sedlackova S., Telecka S. et al. Repetitive transcranial stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease // *Movement Disord.* 2007. Vol. 22. № 10. P. 1518–1519.
54. Rosler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia // *Int. J. Clin. Pract.* 2002. Vol. 127 (Suppl. 1). P. 20–36.
55. Saykin A. J., Wishart H. A., Rabin L. A. Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment // *Brain.* 2004. Vol. 127. № 7. P. 1574–1583.
56. Schaafsma J. D., Balash Y., Gurevich T. et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease // *Europ. J. Nurol.* 2003. Vol. 10. P. 391–398.
57. Schaafsma J. D., Giladi N., Balash Y. et al. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to parkinsonian features, falls and response to levodopa // *J. Neurol. Sci.* 2003. Vol. 212. P. 47–53.
58. Zhang L., Zhou F., Dani J. A. Cholinergic drugs for Alzheimer's disease enhance in vitro dopamine release // *Molec. Pharmacol.* 2004. Vol. 66. № 3. P. 538–544.

Adv. geront. 2012. Vol. 25. № 2. P. 267–274

I. V. Litvinenko, R. R. Khalimov, A. G. Trufanov, I. V. Krasakov, D. A. Haimov

NEW APPROACH TO GAIT DISORDERS THERAPY IN LATE STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

Military Medical Academy, 2 Lesnoy pr., St.Petersburg 194044; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

We conducted an open noncontrolled study of efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) combined with acetylcholinesterase inhibitor (galantamine) therapy in 30 Parkinson's disease patients with cognitive impairment and higher level of gait disorders. Galantamine dose gradually increase to maximum of 16 mg/day (8 weeks) before rTMS and after that we start rTMS for 10 consecutive days. Cognitive, neuropsychiatric and motor symptoms were assessed clinically at baseline and at end of 10 weeks combined therapy using the Mini Mental State Examination (MMSE), Freezing Of Gait (FOG), Clinical Gait And Balance Scale (GABS), Tinetti scale, the clock drawing test, the Frontal Assessment Battery (FAB), PDQ-39 and Beck Depression Inventory (BDI). The metabolism in the frontal lobes, caudate nucleus, thalamus were assessed in 9 patients at baseline and end of rTMS by [18F]FDG-PET. Changes in total point scores on the scales at the ends of 10 weeks were compared with the baseline. Results were significant in the FOG ($p=0,00002$), GABS ($p=0,000006$), MMSE ($p=0,0001$), FAB ($p=0,003$), PDQ-39 ($p=0,00009$), BDI ($p=0,00004$). Improvements in gait and decreases in freezing and falls were seen in the end of study period. Our study demonstrated the beneficial effect of rTMS of the DLPFC combined with acetylcholinesterase inhibitor treatment on metabolism in the frontal lobes, caudate nucleus, thalamus ([18F]FDG-PET), improving of gait and cognitive functions in PD patients.

Key words: Parkinson's disease, gait disturbance, freezing of gait, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), galantamine