

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

СУЛТАНОВА Салихат Гитинмагомедовна

ДИНАМИКА ПОСТУРАЛЬНОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ И НАРУШЕНИЙ ХОДЬБЫ
НА ФОНЕ ДВУСТОРОННЕЙ ГЛУБОКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СУБТАЛАМИЧЕСКОГО
ЯДРА ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор, доктор медицинских наук
Федорова Наталия Владимировна

Москва – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Введение.....	13
1.2. Моторные симптомы.....	14
1.2.1. Нарушения ходьбы при БП.....	14
1.2.2. Нарушения постуральной устойчивости.....	17
1.2.3. Раннее развитие постуральных нарушений и расстройств ходьбы при БП.....	20
1.3. Подходы к лечению БП.....	21
1.3.1. Глубокая стимуляция мозга.....	24
1.3.2. Критерии проведения ГСМ.....	25
1.4. Глубокая стимуляция субталамического ядра головного мозга.....	26
1.4.1. Влияние ГС СТЯ на ходьбу при БП.....	27
1.4.2. Влияние ГС СТЯ на постуральную устойчивость при БП.....	29
1.4.3. Влияние ГС СТЯ в сочетании с препаратами леводопы на ходьбу и равновесие.....	30
1.4.4. Влияние ГС СТЯ на застывания при БП.....	31
1.4.5. Влияние ГС СТЯ на речь.....	32
1.5. Параметры ГСМ, влияющие на ходьбу и постуральные нарушения.....	33
1.6. Заключение.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов. Дизайн исследования.....	37
2.2. Методика нейрохирургического лечения	39
2.3. Клинико-неврологическое исследование.....	39
2.3.1. Оценка степени тяжести БП	41
2.3.2. Оценка нарушений ходьбы и равновесия.....	42
2.3.3. Оценка когнитивных нарушений.....	43
2.3.4. Оценка речевых нарушений.....	44
2.3.5. Оценка аффективных нарушений.....	45
2.3.6. Оценка качества жизни.....	45
2.3.7. Оценка повседневной активности	45
2.4. Оценка темпа прогрессирования БП.....	46
2.5. Статистическая обработка результатов.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47

3.1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп.....	47
3.2. Клинический спектр аксиальных нарушений и нарушений ходьбы у пациентов основной группы в дооперационном периоде.....	49
3.2.1. Нарушения осанки.....	49
3.2.2. Постуральная устойчивость.....	50
3.2.3. Падения.....	50
3.2.4. Нарушение ходьбы.....	52
3.2.5. Застывания.....	53
3.2.6. Влияние дофаминергической терапии на постуральные нарушения и расстройства ходьбы у пациентов основной группы.....	54
3.2.7. Оценка постуральных нарушений, расстройств ходьбы и речи у пациентов основной группы с право- и левосторонним дебютом заболевания.....	56
3.2.8. Оценка постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи у пациентов основной группы с разной клинической формой БП.....	58
3.2.9. Оценка постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи у пациентов основной группы с разным темпом прогрессирования заболевания.....	60
3.2.10. Оценка постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи у пациентов основной группы разного возраста.....	61
3.3. Корреляционный анализ взаимосвязей между нарушениями ходьбы, постуральной неустойчивостью и аксиальными симптомами у пациентов основной группы в дооперационном периоде.....	63
3.3.1. Корреляционный анализ взаимосвязей между постуральными нарушениями и расстройствами функции ходьбы у пациентов основной группы.....	63
3.3.2. Корреляционный анализ взаимосвязей между показателями постуральных нарушений, расстройств ходьбы и симптомами паркинсонизма, нарушением речи в период «выключения» у пациентов основной группы.....	64
3.3.3. Корреляционный анализ взаимосвязей между показателями специальных шкал, отражающих постуральные нарушения и расстройства ходьбы, и нарушением речи в период «включения» у пациентов основной группы.....	65
3.3.4. Корреляционный анализ взаимосвязей между скоростными показателями ходьбы и проявлениями паркинсонизма, нарушением речи и глотания у пациентов основной группы.....	65
3.3.5. Корреляционный анализ взаимосвязей между постуральными нарушениями, расстройствами ходьбы и показателями аффективных и когнитивных шкал у пациентов основной группы.....	67

3.4. Динамика постуральных функций и нарушений ходьбы на фоне хронической электростимуляции субталамических ядер у пациентов основной группы.....	68
3.4.1. Динамика показателей симптомов паркинсонизма у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции.....	68
3.4.2. Динамика постуральных функций и нарушений ходьбы у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции.....	69
3.4.3. Динамика показателей специальных шкал, оценивающих постуральные функции и нарушения ходьбы, у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции.....	70
3.4.4. Динамика скоростных показателей ходьбы у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции.....	72
3.4.5. Динамика показателей уверенности в выполнении определенных действий шкалы ABC у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции.....	73
3.4.6. Динамика изменения речи и глотания у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции.....	75
3.4.7. Динамика показателей когнитивных и аффективных шкал у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции.....	76
3.4.8. Оценка эффективности хронической электростимуляции у пациентов на 3 и 4 стадии БП....	77
3.4.9. Динамика симптомов паркинсонизма, постуральных функций и нарушений ходьбы у пациентов группы сравнения.....	81
3.4.10. Сравнение динамики показателей паркинсонизма, постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы у пациентов основной группы и группы сравнения на протяжении исследования.....	82
3.5. Динамика суточных доз дофаминергической терапии на фоне хронической глубокой стимуляции субталамических ядер у больных БП	85
3.5.1. Динамика LEDD и леводопа-ассоциированных осложнений у пациентов основной группы и группы сравнения на протяжении наблюдения.....	85
3.5.2. Эффективность дофаминергической терапии в коррекции осанки, постуральных нарушений, падений, нарушения ходьбы, застываний и дизартрии на фоне хронической электростимуляции у пациентов основной группы.....	86
3.6. Качество жизни пациентов в послеоперационном периоде.....	88
3.6.1. Динамика показателей качества жизни пациентов основной группы фоне хронической электростимуляции.....	88
3.6.2. Динамика качества жизни шкалы PDQ-39 у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев от начала исследования.....	89

3.6.3. Влияние на качество жизни постуральных нарушений и нарушений ходьбы у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции субталамических ядер.....	89
3.7. Резюме.....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) — это распространенное нейродегенеративное заболевание с широким диапазоном моторных (гипокинезия, ригидность, тремор покоя и постуральные расстройства) и немоторных (когнитивных, аффективных, психических, диссомнических, вегетативных) нарушений, которое неминуемо инвалидизирует пациентов, значительно снижая качество жизни не только самого больного, но и его близких [103]. Нарушения ходьбы и постуральной устойчивости при БП являются одними из наиболее значимых двигательных

нарушений, выраженность которых в значительной степени определяет тяжесть состояния больного и качество его жизни.

Двусторонняя глубокая стимуляция субталамического ядра головного мозга (ГС СТЯ) является эффективным хирургическим методом лечения пациентов на развернутых стадиях БП в тех случаях, когда моторные нарушения в должной мере не корректируются лекарственной терапией. На сегодняшний день не поддается сомнению высокая эффективность ГС СТЯ в отношении двигательных симптомов в конечностях, таких как ригидность, тремор и гипокинезия, тогда как ее влияние на ходьбу и постуральную устойчивость остается спорным [72]. Одни авторы считают, что ГС СТЯ способствует улучшению ходьбы и равновесия, по сравнению с предоперационным уровнем [55, 190, 233], другие же сообщают об отсутствии изменения или даже ухудшении [84, 101, 117, 124] этих показателей.

Кроме того, клинические особенности нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и других аксиальных симптомов, механизмы их развития на разных стадиях заболевания, связь с другими симптомами паркинсонизма и нейропсихологическими расстройствами до и после проведения ГС СТЯ остаются недостаточно изученными. В данном исследовании планируется определить динамику постуральной неустойчивости, нарушений ходьбы и других аксиальных симптомов на фоне глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга у больных БП.

Степень разработанности проблемы

Влияние ГС СТЯ на нарушения ходьбы, постуральную неустойчивость и другие аксиальные симптомы у пациентов БП неоднократно становилось предметом изучения зарубежных ученых. Однако имеющиеся данные весьма противоречивы. Одни авторы сообщают об улучшении ходьбы и постуральной устойчивости; тогда как другие, напротив, говорят об усугублении тяжести данных нарушений в послеоперационном периоде. Кроме того, в некоторых работах было показано усиление застываний и увеличение риска падений на фоне нейростимуляции, что привело к тому, что наличие этих симптомов болезни стало активно обсуждаться как ограничение для проведения нейрохирургического лечения. На Российской популяции подобных исследований вообще не проводилось, при том, что подходы к отбору пациентов на ГС СТЯ, схемы лекарственной терапии в разных странах варьируют. Таким образом, детальное изучение данного вопроса приведет к решению таких актуальных задач терапии БП как определение четких показаний и противопоказаний к проведению нейрохирургического лечения с учетом выраженности постуральных расстройств и нарушений ходьбы, а также позволит оптимизировать подходы к их коррекции.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к терапии болезни Паркинсона путем изучения динамики постуральных расстройств и нарушений ходьбы на дооперационном этапе и на фоне двусторонней глубокой стимуляции субталамического ядра.

Задачи исследования

1. Определить спектр нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и выраженности застываний у больных с развернутыми стадиями БП в предоперационном периоде.
2. Определить корреляцию между нарушениями ходьбы, постуральной неустойчивостью и аксиальными симптомами БП (аксиальные ригидность и гипокинезия, нарушения речи и глотания).
3. Оценить динамику нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и аксиальных симптомов у больных БП на фоне двусторонней хронической глубокой стимуляции субталамического ядра.
4. Оценить влияние дофаминергической терапии на расстройства ходьбы, постуральной устойчивости и застываний у больных БП на фоне хронической глубокой стимуляции субталамического ядра.
5. Определить влияние нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и аксиальных симптомов на качество жизни и повседневную активность пациентов в послеоперационном периоде при длительном катамнестическом наблюдении.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка всех аксиальных симптомов у пациентов с БП на развернутых стадиях заболевания, что позволило выявить предикторы, предрасполагающие к развитию постуральных нарушений и расстройств ходьбы в виде правостороннего дебюта заболевания, акинетико-ригидной формы, быстрого темпа прогрессирования и пожилого возраста. Выявленные корреляционные связи постуральных нарушений и расстройств ходьбы с дизартрией, когнитивными и аффективными симптомами, позволяют расширить представления о механизмах и причинах нарушения постуральной устойчивости у пациентов с развернутыми стадиями болезни Паркинсона.

Выявлены закономерности неуклонного нарастания аксиальных симптомов и формирования постуральной неустойчивости у пациентов с БП. Так, было показано, что у

пациентов с БП 3 и 4 стадии застывания в период «выключения» встречаются чаще, чем нарушения осанки и падения и что именно они являются одной из основных причин нарушения ходьбы на развернутой стадии болезни.

Впервые на Российской популяции проведена проспективная оценка динамики аксиальных симптомов и нарушения ходьбы при БП на фоне хронической двусторонней стимуляции субталамического ядра, что позволило определить эффективность данного метода в их коррекции. Было показано, что основная положительная динамика отмечается в периоде «выключения» со снижением выраженности постуральной неустойчивости на 53,7%, нарушений ходьбы на 58,5%, застываний на 51,2%, и падений на 58,8%; также отмечено сглаживание моторных флуктуаций постуральных нарушений на протяжении 12 месяцев наблюдения. Было показано, что на фоне нейростимуляции по большинству аксиальных симптомов отмечается улучшение состояния, отрицательная динамика отмечена только по проявлениям дизартрии, однако усиление смазанности речи отмечалось только в период «включения» и не приводило к нарушению функции глотания.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленные предикторы развития постуральных нарушений в виде правостороннего дебюта, акинетико-ригидной формы заболевания, быстрой скорости прогрессирования и более пожилого возраста позволяют выделить группы больных с высоким риском расстройств ходьбы, застываний и неустойчивости и оптимизировать тактику и подходы к их ведению.

Доказанная эффективность ГС СТЯ ядра в коррекции постуральных нарушений и расстройств ходьбы позволяет расширить показания к нейростимуляции и улучшить отбор пациентов. Было показано, что положительный эффект двусторонней глубокой стимуляции субталамического ядра в коррекции постуральной неустойчивости и расстройств ходьбы у пациентов с БП в основном отмечается в период «выключения», при этом в периоде «включения» динамики показателей практически не отмечалось, что позволяет прогнозировать ожидаемую эффективность данного метода лечения и лучше определять тех пациентов у которых мы можем получить наибольшую пользу от нейростимуляции.

С учетом того, что эффективность дофаминергической терапии в коррекции аксиальных симптомов на дооперационном этапе была показана как один из факторов, определяющий более хороший эффект ГС СТЯ, это может использоваться для более дифференцированного выбора пациентов-кандидатов на нейрохирургическое лечение.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы выстроена согласно поставленной цели и задачам исследования, и включает в себя оценку динамики по клиническим шкалам у пациентов с развернутыми стадиями болезни Паркинсона до и после двусторонней стимуляции субталамического ядра с последующим анализом результатов. Предмет исследования — оценка степени нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и застываний перед и через 3, 6 и 12 месяцев после двусторонней хронической глубокой стимуляции субталамического ядра. Объект исследования — пациенты с развернутыми стадиями БП, в возрасте от 40 до 70 лет. Методы исследования — клинико-неврологический, нейропсихологический методы и методы статистического анализа. Результаты исследования систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Правосторонний дебют болезни Паркинсона, акинетико-ригидная форма заболевания, наличие дизартрии, быстрый темп прогрессирования, а также более пожилой возраст пациентов определяют высокий риск развития постуральных нарушений по мере прогрессирования заболевания
2. Двусторонняя глубокая стимуляция субталамического ядра способствует уменьшению выраженности постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы в период «выключения» более чем на 50 %, что подтверждается снижением баллов по соответствующим разделам шкалы UPDRS, шкалам равновесия Берга и нарушения ходьбы и равновесия GABS в сравнении с дооперационным периодом, а также приводит к уменьшению частоты застываний и падений.
3. Нейростимуляция в период «включения» не оказывает значимого влияния на выраженность постуральной неустойчивости, что подтверждается отсутствием статистически достоверной разницы между оценками дооперационного периода и через 3, 6 и 12 месяцев проспективного наблюдения после установки стимулятора, что позволяет рекомендовать ГС СТЯ пациентам с развернутой стадией болезни Паркинсона в том числе с выраженными аксиальными симптомами и нарушениями ходьбы.

Степень достоверности и обоснованности результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативным объемом выборки пациентов, использованием современных высокочувствительных и высокоспецифичных методов исследования, а также обработкой полученных данных методами математической статистики, адекватными целям и задачам исследования.

Апробация и внедрение результатов исследования

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и врачей-неврологов ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (протокол № 9 от 28.05.2025 г.). Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 13 от 14.11.2017.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 8 от 14.12.2017. Результаты диссертационной работы внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 19.05.2025 г.) и используются в практической консультативной и лечебной работе Центра экстрапирамидных заболеваний, 9 и 10 неврологических отделений ММНКЦ им. С.П. Боткина (акт внедрения в практику от 25.04.2025 г.).

Список опубликованных работ по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 2 из которых - в журналах, входящих в К-1 рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и одна в журнале входящих в К-2 «Перечня ВАК».

Материалы диссертации были представлены и опубликованы в сборнике материалов на IX Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», Москва, апрель 2018 года; Второго конгресса по функциональной и стереотаксической нейрохирургии», Москва, март 2019г.

Основные научные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях:

- Международная научно-образовательная онлайн-конференция «Доказательная неврология», Москва, март 2025 г.; - Всероссийский научно-образовательный проект «Весенняя школа невролога» Москва, май 2025 г.

1. Султанова, С.Г., Нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость при болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур. / Султанова С.Г., Федорова Н.В., Бриль Е.В., Гамалей А.А., Томский А.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Том 119, № 9. – С. 123-130; 8 с./2 с. ИФ 1,13. К-1. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091123>

2. Султанова, С.Г. Влияние двусторонней глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга на ходьбу и равновесие у больных болезнью Паркинсона. / Султанова С.Г., Федорова Н.В., Верюгина Н.И., Смоленцева И.Г. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Том 125, №3. - С.94-101. 8 с./2 с. ИФ 1,13. К-1. <https://doi.org/10.17116/jnevro202512503194>

3. Султанова, С.Г. Динамика постуральной неустойчивости на фоне двусторонней глубокой стимуляции субталамического ядра головного мозга у больных с болезнью

Паркинсона. / Султанова С.Г., Федорова Н.В., Верюгина Н.И., Смоленцева И.Г., Бриль Е.В., Гамалея А.А., Томский А.А. // Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия (2) – 2025. – № 15. – С. 38–45. 8 с./1,3 с. ИФ 0,37. К-2. DOI:10.33667/2078-5631-2025-15-38-45

Личный вклад автора

Автор участвовал в определении цели и задач исследования, формировании базы данных пациентов. Автор лично провел четырехкратный осмотр и тестирование 80 пациентов с БП (до операции, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев после) по клинико-неврологическим и нейропсихологическим шкалам на фоне приема леводопы (период включения) и в период ее отсутствия (период выключения). Автор самостоятельно проанализировал научную литературу и выполнил статистическую обработку результатов исследования, лично интерпретировал полученные результаты, обосновал выводы и дал практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и четырех глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение. Список литературы представлен 260 работами, из которых 24 на русском языке и 236 на английском языке. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками и содержит 45 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), сопровождающееся дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев [80]. БП является одним из самых частых нейродегенеративных заболеваний в мире, распространенность заболевания достигает 300 на 100 тысяч населения [10]. БП относится к социально и экономически значимым болезням, так как требует существенных затрат на лекарственную терапию и медико-санитарный уход за пациентами [46].

Заболеваемость увеличивается с возрастом, причем большинство (около 90%) случаев БП являются спорадическими и имеют мультифакториальное происхождение с равным вкладом

возрастных, средовых и генетических факторов [134]. На наследственно-семейные формы с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования приходится всего 5-10% случаев БП, заболевание чаще (в 1,5-2 раза) встречается у мужчин [242].

Основными клиническими проявлениями БП являются моторные и немоторные нарушения. Моторные нарушения представлены тремором покоя, гипокинезией, мышечной ригидностью и поструральными нарушениями. К немоторным нарушениям при БП относятся диссомнические, вегетативные, аффективные, когнитивные и психические нарушения [15].

Патологоанатомической основой моторных симптомов при БП являются нейродегенеративные изменения в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции. Снижение численности этих нейронов приводит к уменьшению содержания дофамина в полосатом теле, что, в свою очередь, вызывает дисфункцию нейронов других базальных ганглиев, прежде всего, растормаживание и избыточную активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. Это приводит к торможению таламо-кортикальных нейронов, уменьшению активности двигательных зон коры и развитию двигательных нарушений: тремора, гипокинезии и ригидности [11].

Помимо нейронов черной субстанции нейродегенеративные изменения затрагивают ряд других структур головного мозга, с которыми связаны немоторные нарушения при БП, включая обонятельную луковицу, ганглии вегетативной нервной системы, дорсальное ядро шва, базальное ядро Мейнерта, голубоватое пятно, базальные ганглии и кору головного мозга. При этом в дегенерирующих нейронах головного мозга выявляются характерные для БП тельца и нейриты Леви, основным компонентом которых является α -синуклеин [177].

Нейротрансмиттерный дисбаланс при БП характеризуется снижением уровня дофамина в стриатуме и, в связи с этим, относительным повышением активности холинергических и глутаматергических систем [151]. Кроме того, гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта и педункуло-понтинном ядре, а также их проекций в лобной доле, обуславливают ухудшение когнитивных функций при БП. Дефицит холинергической передачи может негативно влиять непосредственно на равновесие больных, нарушая внимание, способствуя высокому риску падений [122].

1.2. Моторные симптомы

По мнению большинства исследователей, БП является главной причиной нарушений ходьбы и поструральной устойчивости во всей популяции [5, 20, 205].

1.2.1. Нарушения ходьбы при БП

Расстройства ходьбы относятся к наиболее значимым и инвалидизирующим двигательным нарушениям у больных БП. Степень выраженности нарушений ходьбы во многом определяет тяжесть состояния больного и качество его жизни [5]. Нарушения ходьбы выявляются уже на ранних стадиях БП и поначалу не вызывают серьезных проблем у пациентов, однако при прогрессировании заболевания и присоединении постуральной неустойчивости их инвалидизирующее влияние неуклонно нарастает [205].

Нарушения ходьбы при БП достаточно специфичны и имеют свои особенности в зависимости от стадии заболевания. Так, на ранних стадиях часто отмечается уменьшение длины шага и скорости ходьбы, уменьшение размахивания руками и усиление асимметрии шага между конечностями. По мере прогрессирования болезни развиваются нарушения поворотов, трудности инициации ходьбы и застывания. Дальнейшие нарушения ходьбы на более поздних стадиях связаны с моторными флуктуациями и дискинезиями [154].

В начале заболевания у больных БП расстройства ходьбы определяются гипокинезией и ригидностью, вследствие чего снижается скорость ходьбы и уменьшается величина шага (микробазия). Часто походка становится шаркающей из-за низкого подъема стоп, при этом больной практически не отрывает ног от пола, возникает «семенящий» шаг. Еще одним специфичным для БП симптомом является ахейрокинез с отсутствием во время ходьбы содружественных движений рук [18].

При необходимости увеличения скорости ходьбы больные вынуждены переходить на более быстрый шаг, не увеличивая длину шага из-за неспособности генерировать адекватное мышечное усилие. Таким образом, увеличение скорости ходьбы у пациентов БП происходит за счет увеличения частоты шагов, но не длины шага [24].

С точки зрения физиологии, контроль ходьбы обеспечивает подкорково-кортикальная нейронная сеть, которая включает в себя центральный спинномозговой генератор паттернов, управляемый нисходящими трактами супраспинальных центров, таких как первичная моторная кора, дополнительная моторная область и дорсолатеральная префронтальная моторная кора, передающие сигналы в спинной мозг через такие подкорковые структуры, как базальные ганглии, локомоторная область субталамического ядра (СТЯ) и локомоторный регион среднего мозга [206]. Тесные взаимодействия между СТЯ, черной субстанцией и локомоторным регионом среднего мозга представляют собой ключевой фактор адаптации ходьбы [132].

Причем СТЯ вовлечено преимущественно в двигательный контроль акта ходьбы, тогда как черная субстанция участвует в контроле внимания начала и окончания акта ходьбы [99]. Активность СТЯ "включается" или "выключается" в зависимости от активности коры головного мозга [91]. Патофизиологически нарушения ходьбы обусловлены нарушениями на уровне

нейронных сетей, при этом ключевым элементом в конечном общем пути является аберрантная активность нейронов в СТЯ и черной субстанции [243].

Подкорково-кортикальная нейронная сеть контролирует функцию ходьбы посредством прямого и непрямого путей. По непрямому пути, который в основном контролирует произвольную ходьбу, импульсы направляются из дополнительной префронтальной моторной зоны через базальные ганглии к субталамической моторной области и локомоторному региону среднего мозга. В последнем они сливаются с импульсами из мозжечка и направляются к сегментам спинного мозга [70].

По прямому пути, который в основном контролирует стереотипную ходьбу, локомоторные импульсы направляются через первичную моторную кору к сегментам спинного мозга, используя ритмические сигналы из мозжечка в качестве триггера. Расстройства ходьбы высшего уровня, в том числе при БП, могут быть обусловлены дисфункцией прямого пути, что приводит к гиперактивности непрямого пути контроля [70].

Снижение скорости ходьбы при БП является значимым клиническим симптомом. В одном из недавних исследований [50] было выявлено, что у 24% пожилых пациентов она была ниже 0,8 м/с, что свидетельствует об ограничении мобильности. Известно, что снижение скорости при ходьбе типично для пациентов пожилого возраста (0,02—0,03 м/с в год, 12—16% в десятилетие) [245] и является неблагоприятным предиктором высокого риска падений, нарушения повседневной активности, частых госпитализаций и смертности [71]. У пациентов с БП скорость ходьбы падает примерно на 0,02 м/с каждые 6 месяцев [194].

К нарушениям ходьбы при БП относятся также затруднения при поворотах. Пациентам с БП требуется большее количество шагов для поворота на 180 градусов. Во время поворота пациентам приходится большую часть времени проводить в фазе опоры (когда обе ноги находятся на земле), чем в фазе переноса, что не позволяет им адекватно координировать работу ног [103].

Другим важным фактором, затрудняющим повороты, является аксиальная ригидность и потеря согласованных пластичных движений между различными сегментами тела. Асимметрия при ходьбе также является фактором риска падений [45].

На поздних стадиях БП к нарушениям ходьбы присоединяются застывания (69%), пропульсии (38%) и семенящая походка (19%), что связано с нарастанием постуральной неустойчивости и дезавтоматизацией ходьбы [18].

Застывания являются важной частью паттерна нарушений ходьбы при БП. В понятие застывания вкладывается эпизод краткого отсутствия или значительного нарушения способности сделать шаг, несмотря на намерение идти [17]. При этом длительность застываний может колебаться от нескольких секунд до половины минуты [196].

Патофизиология застываний имеет комплексную структуру. Основной вклад в развитие застываний вносит нарушение временного цикла ходьбы (дизавтономия ходьбы), при котором происходит укорочение длины цикла шага и увеличение вариабельности циклов [165].

Выделяют три типа застываний: в виде дрожания ног на месте, шарканья вперед и полной акинезии. Чаще всего застывания развиваются в начале ходьбы, при повороте и прохождении узких проходов, а также при особых обстоятельствах, например, при приближении к месту назначения. К другим провоцирующим застывания факторам относятся приближение к дверям, двухзадачные команды, людные места и нехватка времени [162].

Застывания обычно появляются на второй — третьей стадии БП, усиливаются в связи с развитием моторных флуктуаций, первоначально проявляясь в период выключения, а затем — независимо от фазы действия препаратов леводопы. На более развернутых стадиях БП у пациентов, находящихся на длительном лечении препаратами леводопы, частота застываний превышает 20%, составляя более 50% на третьей стадии и более 90% на четвертой [94].

Застывания при ходьбе могут встречаться и на ранних стадиях болезни, в том числе у пациентов, которые не принимали леводопу (около 26%). Такие застывания часто сопровождается нарушениями ходьбы и другими аксиальными нарушениями, при этом стандартное лечение леводопой имеет лишь ограниченную эффективность в их коррекции [160].

Частота и продолжительность застываний коррелируют с выраженностью нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и частотой падений, а также с регуляторными и нейродинамическими нарушениями [201]. Факторами, уменьшающими выраженность и частоту застываний, являются визуальные и слуховые стимулы, которые смещают фокус внимания пациента на более осознанный, а не автоматический акт ходьбы, на фоне чего происходит активация компенсаторных корковых путей, дополняющих работу подкоркового центра ходьбы [195].

Выявлена взаимосвязь застываний с немоторными симптомами, такими как галлюцинации, депрессия и тревога, что, вероятно, объясняется их общими нейромедиаторными механизмами. Кроме того, фактором риска застываний при БП является мужской пол, что, возможно, связано с особенностями функции внимания у мужчин [123].

Помимо этого, застывания чаще встречаются у пациентов с левосторонним дебютом БП, что, вероятно, связано с доминированием правого полушария в постуральном контроле. Кроме того, левый сенсомоторный субрегион СТЯ изначально имеет больший объем по сравнению с правым. Различие в объемах субрегионов правого и левого СТЯ может приводить к избыточной или, наоборот, недостаточной стимуляции при глубокой стимуляции мозга (ГСМ). Так, активация только правого СТЯ в рамках ГСМ может способствовать развитию застываний из-за

недостаточной активности левого СТЯ и из-за уже имеющегося более выраженного патологического процесса в правом полушарии головного мозга [173].

Кроме застываний, у пациентов с левосторонним дебютом наблюдаются худшие когнитивные показатели в тестах, требующих скорости обработки информации и функции внимания [229].

1.2.2. Нарушения постуральной устойчивости

Постуральные нарушения проявляются трудностями в поддержании позы, нарушением равновесия и нарушением поворотов туловища с высоким риском падений [1]. Травматизм, ассоциированный с постуральной неустойчивостью, часто приводит к инвалидизации пациентов [45]. Постуральная неустойчивость встречается у 16% пациентов с БП и при этом слабо реагирует на терапию препаратами леводопы [188].

Нарушения равновесия при БП определяются изменениями в четырех основных системах постурального контроля, а именно: равновесие при вертикальном положении, автономная постуральная реакция на внешние воздействия, упреждающая коррекция осанки при подготовке к произвольным движениям и динамическое равновесие при ходьбе [198].

При вертикальном положении тела в состоянии покоя центр массы определяется внутри площади опоры. Тем не менее, позиция тела в таком положении не является абсолютно неподвижной — происходят периодические движения центра массы, называемые «постуральными колебаниями» (postural sway). Эти колебания могут быть определены при помощи стабилотрии, которая выявляет флуктуации центра давления, или при помощи акселерометров, которые выявляют колебания центра массы [198].

Подобные постуральные колебания нарушаются у пациентов с БП задолго до появления клинических нарушений равновесия и приема леводопы. По сравнению с общей популяцией, при БП они имеют тенденцию к более высокой скорости и частоте, а также более выражены в латеральном направлении [198].

Способность сохранять устойчивость в вертикальном положении зависит от комплексного взаимодействия соматосенсорных, вестибулярных и визуальных стимулов с моторной, премоторной корой и стволом головного мозга. Это взаимодействие проявляется в двух стратегиях, которые здоровый человек использует для восстановления равновесия: 1) голеностопная стратегия (заключается в движениях в голеностопных суставах); 2) тазобедренная стратегия (заключается в быстрых движениях в области тазобедренных суставов) и в использовании рук с целью достижения вертикального баланса. У пациентов с БП нарушены

переключение между этими двумя стратегиями и способность адаптировать постуральные рефлексы к изменяющимся биомеханическим условиям [89].

При БП нарушение постуральной устойчивости связано с нарушением согласованной работы мышц-агонистов (активация) и антагонистов (торможение), получающих неправильный сигнал от базальных ганглиев [246]. Данные нарушения пациенты с БП компенсируют с помощью когнитивных, сенсорных и моторных областей мозга [48].

Так, в постурографическом исследовании Valkovic P. и соавт. (2006) было показано, что поддержание постуральной устойчивости у пациентов с тяжелой формой БП зависит от зрения [225]. То есть равновесие в положении стоя и при ходьбе, а также стабильность позы зависят от координации движений, сохранности постуральных рефлексов, периферической чувствительности, глазодвигательных и вестибулярных функций [51].

Соответственно, снижение периферической чувствительности, зрения, а также дисфункция лабиринта усугубляют постуральные нарушения у пациентов с БП [251]. В частности, нарушения периферической чувствительности выявляются у пациентов с БП в виде кинестезии, нарушений тактильной чувствительности и мышечно-суставного чувства. Подобный соматосенсорный дефицит может вызвать у пациентов нарушения восприятия схемы тела, например, согбенной позы, которую пациенты часто не ощущают [230].

Усугублению постуральной неустойчивости способствует также снижение когнитивных функций, двигательный дефицит, а также искривление оси туловища [230]. Мышцы туловища являются основой для формирования постурального контроля над туловищем. Это подтверждается исследованиями, в которых постуральная неустойчивость и падения чаще наблюдались у лиц с худшей подвижностью туловища и осевой (аксиальной) ригидностью. Две трети веса и его центр тяжести находятся в верхней части туловища, а контроль положения головы и туловища необходим для поддержания баланса во время динамических задач и постуральных функций. Таким образом, скованность и тугоподвижность туловища способствуют развитию постуральных расстройств [98].

Кроме того, при БП наблюдаются осевые искривления осанки. Так, у 6,9% пациентов с БП наблюдаются сколиоз, камптокормия, синдром Пизанской башни и антероколлис. Из этих проявлений одним из инвалидизирующих и нарушающих устойчивость состояний является камптокормия – нефиксированное сгибание грудно-поясничного отдела позвоночника вперед, которое ухудшается при ходьбе и разрешается в горизонтальном положении [13].

Причины развития данного осевого искривления могут быть различны, включая влияние лекарств, изменения мягких тканей, миопатию и дистонию. Камптокормия в сочетании с повышением мышечного тонуса, а в некоторых ситуациях и нарушением проприорецепции

сопровождается развитием микробазии, связанной с ограничением движения на фоне ригидности, что также приводит к уменьшению площади опоры, усугубляя постуральные расстройства и увеличивая риск падений [204].

Кроме того, нарушение постурального контроля и равновесия при БП приводит к замедлению постуральных реакций и тенденции сохранения положения головы на одном уровне с телом во время поворотов, что существенно повышает риск падений. А появление застываний ещё больше повышает этот риск как при поворотах, так и при ходьбе [168].

Наибольшее число падений (около 75%) при БП происходит во время выполнения пациентом поворотов, вставании со стула или кровати и наклоне туловища вперед, что, вероятно, связано с большей сложностью контроля массы тела в этих ситуациях. Факторами риска падений являются наличие падений в прошлом; тяжесть двигательных симптомов, застываний, постуральной неустойчивости; аксиальная ригидность; нарушения подвижности и дефицит силы мышц нижних конечностей; страх падения и когнитивный дефицит [167].

Страх падений напрямую связан с наличием у пациента неуверенности в поддержании баланса в положении стоя и в определенных позах. Хотя страх падения преобладает и среди здоровых пожилых людей, его распространенность значительно выше у лиц с проблемами равновесия, включая пациентов с БП, так как при этом заболевании на определенном этапе всегда развиваются нарушения равновесия [52].

Было показано, что факторами, повышающими страх и риск падений, являются изменение осанки по шкале UPDRS, снижение мышечной силы, а также низкий балл по шкале уверенности в балансе для конкретных видов деятельности (Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale) [141]. При этом низкая уверенность в поддержании равновесия при выполнении действий, измеренная с помощью теста ABC, напрямую коррелирует с показателями моторики по шкале UPDRS [51].

1.2.3. Раннее развитие постуральных нарушений и расстройств ходьбы при БП

Нарушения ходьбы и постуральной устойчивости относятся к так называемым аксиальным (осевым, туловищным) симптомам БП. Аксиальные нарушения могут стать ведущими симптомами уже на ранних стадиях БП. В последнее время, помимо привычного деления БП на дрожательную, акинетико-ригидную и смешанную клинические формы, все чаще применяется новая классификация заболевания, которая выделяет тремор-доминантную форму и форму с быстрым присоединением постуральных нарушений и расстройств ходьбы [144].

Целесообразность выделения формы с быстрым присоединением постуральных нарушений и расстройств ходьбы в отдельную клиническую форму БП подтверждается данными

функциональной нейровизуализации. Так, у пациентов, имеющих данную форму заболевания, выявляется гипоперфузия в передней поясной извилине и первичной зрительной коре, что отличает эту форму БП как от тремор-доминантной формы, так и от группы контроля [173].

При этом преобладающее число (более 50%) кандидатов на ГСМ имеют именно форму БП с быстрым присоединением постуральных нарушений и расстройств ходьбы, что связано с большим риском развития лекарственных дискинезий и более быстрым темпом прогрессирования двигательных нарушений при этой форме [161].

Кроме того, у пациентов с данной формой заболевания наблюдаются более выраженные немоторные симптомы, включая большой риск развития когнитивных нарушений (особенно регуляторных функций), а также большую вероятность развития деменции [31]. Взаимосвязь постуральных и когнитивных нарушений объясняется нарушением работы холинергических структур, которые принимают участие как в двигательной активности, так и в когнитивных процессах [247].

Так, развивающийся холинергический дефицит в педункуло-понтинном ядре и неокортексе способствует развитию постуральной неустойчивости и нарушению ходьбы, тогда как холинергический дефицит в базальных ядрах, а также префронтальной и височной областях коры головного мозга может нарушать внимание, регуляторные функции и память [255]. Кроме того, когнитивные нарушения сами по себе являются фактором риска повторных падений, что, в свою очередь, повышает риск госпитализации, инвалидности и даже смерти больного [75].

Нарушение речи также является важным аксиальным симптомом БП. Однако на сегодняшний день влияние лекарственной терапии на речевые показатели остается спорным. Так, некоторые исследователи отмечают улучшение речи по III моторной части унифицированной шкалы оценки БП Международного Общества Расстройств Движений (MDS-UPDRS) на фоне приема леводопы [226].

При этом другие исследователи показали незначительное влияние леводопы на акустические речевые параметры или отсутствие такого влияния. В частности, после приема леводопы не было обнаружено существенных изменений в фониаторных, артикуляционных и просодических параметрах речи, что подтверждает возможное участие недофаминергических путей в патофизиологии гипокинетической дизартрии при БП. Более того, в литературе встречаются работы, сообщающие об отрицательных связях между суточной дозой леводопы и речевой производительностью [97].

1.3. Подходы к лечению БП

Действие противопаркинсонических препаратов направлено на повышение активности дофаминергической и снижение активности холинергической и глутаматергической систем [151].

Наиболее эффективным лекарственным средством для лечения БП являются препараты леводопы – биологического предшественника дофамина [130]. Препараты леводопы эффективны в отношении тремора, ригидности и гипокинезии. Однако через несколько лет после начала лечения леводопой, ее терапевтические возможности снижаются, у большинства больных развиваются побочные эффекты в виде моторных флуктуаций (колебаний эффекта) и дискинезий (избыточных движений). Кроме того, леводопа малоэффективна в отношении контроля постральной неустойчивости [151].

Одними из альтернативных леводопе препаратов являются агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил, ропинирол), ингибиторы моноаминоксидазы типа В (селегилин, азагиллин) и препараты амантадина (амантадин сульфат и амантадин гидрохлорид) [1]. Эти препараты часто применяют в качестве монотерапии в дебюте БП, однако по мере прогрессирования заболевания их эффективность снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы [151].

На ранних стадиях заболевания ходьба, как правило, значительно улучшается на фоне заместительной дофаминергической терапии, однако на поздних стадиях комплексные нарушения ходьбы меньше реагируют на стандартное фармакологическое лечение. Устойчивость нарушений ходьбы к дофаминергическим препаратам, вероятно, связана с вовлечением недофаминергических нейромедиаторных систем, поэтому в настоящее время появляются новые подходы в фармакотерапии нарушений ходьбы при БП [12].

В частности, препарат метилфенидат ингибирует пресинаптический дофамин и норадреналиновые переносчики, особенно в стриатуме и префронтальной коре. Было показано, что метилфенидат оказывает небольшое преходящее улучшение ходьбы, а после операции глубокой стимуляции мозга в области субталамического ядра (ГС СТЯ) значительно уменьшает гипокинезию и застывания при ходьбе [70].

Кроме того, препарат из группы антагонистов NMDA-рецепторов Мемантин снижает глутаматергическую гиперактивность, тем самым оказывая положительный эффект на двигательные симптомы [14].

Несмотря на значительные успехи в лечении БП, современные лекарственные препараты не позволяют эффективно предотвратить дальнейшую дегенерацию дофаминергических нейронов и прогрессирование болезни. При отсутствии достаточного эффекта от консервативной терапии и развития некупируемых двигательных осложнений болезни ставится вопрос об оперативном лечении [130].

К современным нейрохирургическим методам лечения БП относятся стереотаксическая деструкция определенных групп ядер таламуса, бледного шара, субталамической области, а также хроническая высокочастотная электростимуляция глубоких структур мозга (глубокая стимуляция мозга (ГСМ), deep brain stimulation (DBS)) с использованием имплантированных электродов [130].

История нейрохирургического лечения БП начинается в 1930-40х годах. Ранние нейрохирургические процедуры были сосредоточены на поражении пирамидного тракта для устранения тремора, однако в этом случае уменьшение тремора происходило только за счет двигательной слабости [65]. Эра хирургии базальных ганглиев при БП началась в 1942 году, когда Meyers H.R. впервые отметил, что удаление паллидо-фугальных волокон, идущих от бледного шара, уменьшает тремор и ригидность, однако уменьшение симптомов часто сопровождалось серьезными неврологическими нарушениями [150].

В 1952 году Cooper I.S. непреднамеренно задел, а затем перевязал переднюю ворсинчатую артерию во время педункулотомии по поводу постэнцефалитного паркинсонизма: у пациента уменьшились тремор и ригидность без остаточного гемипареза. Cooper I.S. пришел к выводу, что улучшение симптомов было вызвано поражением передней и латеральной частей таламуса - областей, перфузируемых передней ворсинчатой артерией, – после чего выполнил окклюзию передней ворсинчатой артерии около 50 пациентам, отметив, что у 65% из них наблюдалось уменьшение тремора, ригидности, брадикардии и улучшение ходьбы. Однако операция сопровождалась высокой (около 10%) летальностью [63].

Паллидотомия стала популярной хирургической процедурой в 1950-х годах. Было обнаружено, что поражение заднецентральной, а не переднедорсальной области бледного шара приводило к более удовлетворительному подавлению тремора. Таламотомия в конечном счете заменила паллидотомию в качестве метода выбора из-за более стабильного эффекта в уменьшении тремора и более низкой частоты его рецидивов [212]. Однако таламотомия часто сопровождалась такими побочными эффектами, как двигательный дефицит и дистония, а двусторонняя таламотомия часто приводила к дизартрии и психическим осложнениям у пациентов [62].

После появления в конце 1960-х годов леводопы в лечении БП нейрохирургические методы применялись редко. Однако в 1970-х годах интерес к хирургическим вмешательствам при БП вновь возобновился, когда стали очевидны ограничения терапии леводопой [258]. Дальнейшее развитие хирургических методов лечения БП происходило одновременно с расширением понимания патофизиологических механизмов БП. Так, согласно современным концепциям, при БП наблюдается повышенный тормозной сигнал от внутреннего сегмента бледного шара (БШ) к таламо-кортикальным нейронам, что приводит к снижению моторной активности коры и клинически проявляется гипокинезией [258].

Дефицит дофамина в полосатом теле при БП вызывает недостаточную активность прямого пути (который является тормозящим) и чрезмерную активность непрямого пути (который является возбуждающим), ведущего к внутреннему сегменту БШ. Это приводит к усилению ингибирующего воздействия внутреннего сегмента БШ на таламус [258]. Кроме того, снижение дофамина приводит к глутаматергической гиперактивности СТЯ и его проекций на педункуло-понтинное ядро [151].

Данная патофизиологическая модель БП предполагает, что хирургическое воздействие на СТЯ или внутренний сегмент БШ приведет к уменьшению чрезмерного ингибирующего действия БШ и уменьшению гипокинезии. БШ является мишенью для хирургического повреждения или стимуляции (которая имеет функциональный эффект, сходный с эффектом повреждения), в то время как СТЯ в основном является мишенью для стимуляции из-за опасений, что повреждение может вызвать неконтролируемую дискинезию (баллизм) [258].

Хирургические методы лечения БП можно разделить на деструктивные и стимуляционные. Односторонние деструктивные операции могут применяться при выраженном преобладании моторных симптомов с одной стороны [22]. Наиболее распространенными деструктивными методами лечения БП являются таламотомия и паллидотомия. Таламотомия эффективно уменьшает контралатеральный тремор при БП и, в меньшей степени, ригидность [258]. Паллидотомия эффективна в отношении контралатеральных дискинезий и симптомов периода "выключения" [87].

Радиочастотная паллидотомия обеспечивает термическое воздействие на внутренний сегмент бледного шара с помощью радиоволн, доставляемых через внутричерепной зонд [61]. Недавно для проведения паллидотомии у пациентов с БП был одобрен высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (ФУЗ) под управлением магнитно-резонансной томографии. В отличие от радиочастотной паллидотомии, ФУЗ является бесконтактным методом, позволяющим проводить деструкцию с помощью ультразвуковых волн, способных проникать внутрь черепа [35].

Несмотря на довольно высокую эффективность деструктивных методов лечения БП, они сопряжены с серьезными осложнениями, такими как нарушение полей зрения, гемипарез, кровотечение, дизартрия, атаксия рук, парестезии пальцев рук и области рта, нарушения ходьбы и другие, и на сегодняшний день остаются методом выбора в случае невозможности пациента систематически появляться в клинике для коррекции параметров стимуляции после операции ГСМ [209].

Таким образом, в настоящее время в случаях значительного сокращения времени действия разовой дозы леводопы и развития в период действия дозы выраженных двигательных

гиперкинезов - лекарственных дискинезий методом выбора хирургического лечения БП является ГСМ.

1.3.1. Глубокая стимуляция мозга

ГСМ в настоящее время рассматривается как высокоэффективный и достаточно безопасный метод хирургического лечения БП, который позволяет значительно уменьшить двигательные проявления болезни, в том числе лекарственные дискинезии и флуктуации, связанные с приемом леводопы, тем самым значительно сокращая дозу применяемых дофаминергических препаратов [158]. Таким образом, ГСМ позволяет восстановить двигательную активность, улучшить качество жизни, отсрочить период тяжелой инвалидизации и в части случаев вернуть трудоспособность пациентов с БП [157].

В качестве положительных результатов использования ГСМ можно отметить уменьшение выраженности периодов «выключения» и увеличение периода «включения», регресс тремора и инвалидизирующих дискинезий, улучшение выполнения повседневной деятельности и, как следствие, повышение качества жизни. С другой стороны, лечение также может вызывать побочные эффекты, такие как галлюцинации, когнитивные нарушения, гиперсексуальность, депрессия и другие, что может негативно отражаться на качестве жизни пациента после операции [113].

При хирургическом методе стимуляции в область мишени вводится электрод. Провод, расположенный под кожей, соединяет электрод со стимулятором, расположенным в грудной стенке. Стимулятор настраивается с помощью внешних устройств для оптимизации контроля симптомов и минимизации побочных эффектов. Преимуществом постоянной стимуляции является возможность регулировки и обратимости. Побочные эффекты стимуляции могут быть устранены путем корректировки или прекращения стимуляции. Если стимуляция не приносит пользы, аппаратное обеспечение может быть удалено [258].

ГСМ проводится путем хирургической имплантации электродов в подкорковые структуры головного мозга, влияющие на двигательные функции. Эффект от операции заключается в замещении химической лекарственной стимуляции электрической за счет активации электродов. Основными точками имплантации при ГСМ являются субталамическое ядро, черная субстанция, полосатое тело, бледный шар, вентральное промежуточное ядро таламуса [157].

В литературе существуют данные о положительном влиянии электрического импульса на динамику синтеза нейротрансмиттеров, участия в формировании микросреды и даже активации нейропластичности, нейропротекции и нейрогенеза в структурах головного мозга за счет электрического воздействия на отдельные нейроны и нейронные сети [153].

1.3.2. Критерии проведения ГСМ

Критерии, которыми руководствуются при отборе кандидатов на операцию ГСМ с успешным исходом, включают длительность заболевания не менее 4 лет, хороший ответ на леводопу (то есть значительное уменьшение выраженности моторных симптомов БП), а также отсутствие выраженных когнитивных нарушений и психических расстройств [6].

На сегодняшний момент относительным противопоказанием к проведению данной хирургической операции является возраст больного более 65 лет. Пожилой возраст предрасполагает к замедлению ходьбы и появлению неустойчивости. Так, даже у здоровых пожилых людей ходьба замедляется, появляется нерешительность движений, сутулость, шаркающая походка, что, как известно, повышает риск падений [106]. Эти проявления наслаиваются на развивающиеся в рамках БП нарушения ходьбы и равновесия, что дополнительно ухудшает подвижность пациентов. По данным исследования Levy G. и соавт. (2005), для пациентов с БП возраст является значимым фактором риска развития постуральной неустойчивости, особенно при наличии у них выраженных недофаминергических симптомов, в первую очередь когнитивных и аффективных расстройств [131].

Кроме этого, пожилой возраст сопровождается риском развития сопутствующей патологии, такой как полиневритические расстройства, нарушение зрения и слуха, расстройства эмоционального и мнестического спектра, что дополнительно увеличивает предпосылки падений уже после установки датчиков стимуляции [129].

Таким образом, пожилой возраст является фактором риска усугубления постуральных расстройств и нарушений ходьбы у пациентов с БП после перенесенной ГСМ.

Нежелательные явления, наиболее часто связанные с ГСМ, включают кровотечения, инфекции, эрозию кожи и проблемы, связанные с аппаратным обеспечением. Кроме того, стоит отметить, что существует вероятность умеренных побочных эффектов, возникающих в результате распространения стимуляции за пределы предполагаемой целевой области. Тем не менее, в более широком смысле преимущества ГСМ для пациентов с БП превосходят потенциальные недостатки [172].

1.4. Глубокая стимуляция субталамического ядра головного мозга

Наиболее часто в рамках ГСМ проводится двусторонняя имплантация электродов со стимуляцией СТЯ [157]. Стимуляция СТЯ является предпочтительной мишенью при БП, так как позволяет в большей мере снизить дозу противопаркинсонических препаратов после операции, по сравнению со стимуляцией других подкорковых структур [7].

Преимущество ГСМ, проводимой в СТЯ, заключается в том, что она позволяет регулировать компонент генератора импульсов, то есть можно изменять частоту, амплитуду, длительность импульса и полярность электрода, что позволяет индивидуально подобрать наиболее подходящие параметры стимуляции для каждого пациента [142].

Метод ГС СТЯ впервые был применен в 1993 году и с годами приобрел большую популярность среди клиницистов [180]. Так, по данным Bove F. и соавт. (2021), положительный эффект двусторонней ГС СТЯ на двигательные симптомы сохраняется даже спустя 15 лет после операции в сочетании с лечением леводопой. Авторы показали сокращение суточного времени дискинезий на 75% и времени ежедневного отдыха на 58,7% более чем через 15 лет после ГС СТЯ, по сравнению с предоперационным уровнем. При этом общий балл опросника состояния качества жизни больных БП (PDQ), а также показатели PDQ эмоциональных и социальных функций улучшились на 13,8%, 13,6% и 29,9%, соответственно [46].

Предполагается, что уменьшение основных двигательных проявлений БП (гипокинезии, ригидности и тремора) после проведения ГС СТЯ происходит за счет модуляции активности кортико-стриато-паллидо-таламо-кортикальных двигательных цепей в рамках электрической стимуляции. Однако на само ядро заболевания БП - черную субстанцию, - ГС СТЯ влияния не оказывает. Так, несмотря на проведение ГС СТЯ, апоптоз нигро-стриарных нейронов продолжается, вследствие чего уровень дофамина в хвостатом ядре и дорсальной части скорлупы неуклонно снижается [181].

Кроме того, электрическая активность в рамках ГС СТЯ приводит к перераспределению зон активности в головном мозге со снижением метаболизма глюкозы в области скорлупы, бледного шара, первичной двигательной области, в префронтальной коре и черве мозжечка. Активность именно этих структур влияет на аксиальные симптомы БП, в первую очередь, на ходьбу и равновесие. Таким образом, помимо значимого положительного эффекта ГС СТЯ на двигательные нарушения в конечностях, не исключено негативное влияние ГСМ на аксиальные симптомы БП [33].

1.4.1. Влияние ГС СТЯ на ходьбу при БП

На сегодняшний день не поддается сомнению высокая эффективность ГСМ в отношении двигательных симптомов в конечностях, таких как ригидность, тремор и гипокинезия, тогда как влияние ГСМ на осевые (аксиальные) симптомы и речь остается спорным [72].

Так, ряд авторов сообщают об улучшении ходьбы, позы и постуральной устойчивости после операции глубокой стимуляции мозга на внутреннем сегменте бледного шара (ГС БШ) или ГС СТЯ в случаях, когда эти симптомы хорошо реагировали на терапию леводопой до операции, хотя

со временем положительное влияние ГСМ на эти симптомы ослабевает [55, 190, 233]. В частности, в большинстве исследований, направленных на оценку влияния ГС СТЯ на ходьбу, наблюдалось значительное увеличение скорости и длины шага, в то время как ритм оставался практически неизменным [77, 148, 174].

Так, Horn M.A. и соавт. (2022 год, выборка из 11 пациентов с БП) обнаружили, что ГС СТЯ на протяжении как минимум 5 месяцев способствует увеличению длины шага, увеличению относительного времени одиночной опоры и уменьшению асимметрии ходьбы [107].

Кроме того, Kelemen A. и соавт. (2022, выборка из 20 пациентов с БП) выявили спустя 12 месяцев после операции положительное влияние ГС СТЯ на такие параметры ходьбы, как скорость и длина шага, скорость поворота и скорость перехода из положения сидя в положение стоя. Более того, существенно улучшилась амплитуда движений рук при ходьбе (регрессировал ахейрокинез). Напротив, включение стимуляции не влияло на такие временные параметры, такие как частота ритма и продолжительность цикла ходьбы [119].

В свою очередь, по данным Губаревой Н. Н. (2016 год, выборка из 60 пациентов), в группе больных БП параметры ходьбы по шкале ходьбы и равновесия Tinetti улучшились как в on-, так и в off-медикаментозном состоянии на 6-м месяце стимуляции и сохранялись на достигнутом уровне с незначительным ухудшением на 12-м и 24-м месяцах наблюдения [8].

Помимо этого, Shin H.W. и соавт. (2020 год, выборка из 49 пациентов с БП) продемонстрировали значительное улучшение показателей ходьбы и постуральной устойчивости как со стороны двигательных аспектов (пункты 27-30 шкалы UPDRS), так и со стороны аспектов повседневной активности (пункты 13-15 шкалы UPDRS) в "выключенном" состоянии (без приема леводопы) спустя 1, 3 и 5 лет с момента операции ГС СТЯ, по сравнению с исходным уровнем. При этом во "включенном" состоянии двигательные аспекты показателей ходьбы и постуральной устойчивости значимо ухудшились через 5 лет после операции, по сравнению с дооперационным уровнем [202].

Причем статистически значимое ухудшение отмечалось со стороны осанки (пункт 28 шкалы UPDRS), тогда как вставание со стула, походка и постуральная устойчивость (соответственно, пункты 27, 29 и 30 шкалы UPDRS) остались без изменения в течение 5 лет наблюдения, начиная с дооперационного периода. Аналогично, аспекты повседневной активности показателей ходьбы и постуральной устойчивости (пункты 13-15 шкалы UPDRS) во "включенном" состоянии (во время действия леводопы) оставались без изменения в течение 5 лет наблюдения, начиная с дооперационного периода [202].

С помощью регрессионного анализа авторы показали, что двигательные аспекты показателей ходьбы и постуральной устойчивости до операции являются прогностически

значимыми для долгосрочного (через 5 лет после операции) эффекта ГС СТЯ на двигательные аспекты показателей ходьбы и постуральной устойчивости. То есть чем эти показатели были лучше до операции, тем они будут лучше и спустя 5 лет после операции [202].

Аналогично, в работе Brusse K.J. и соавт. (2005) отмечено улучшение ходьбы, а также уменьшение постуральной неустойчивости у 55—65% пациентов с БП в течение первого года после имплантации ГС СТЯ. Оценка этих параметров показала преимущественное уменьшение брадикинезии при ходьбе, увеличение длины шага, амплитуды движений тела и содружественных движений верхних и нижних конечностей при ходьбе. При этом частота шага, как правило, оставалась неизменной [133].

Кроме того, Rötter-Nerger M. и соавт. (2013) не выявили после ГСМ изменений таких временных характеристик ходьбы, как вариабельность шагов и время переноса ног во время ходьбы [184]. Помимо этого, Смоленцева И.Г. и соавт. (2018 год, выборка из 12 пациентов с БП) выявили достоверное уменьшение выраженности нарушений ходьбы и равновесия спустя 1-3 месяца после операции, однако уже спустя 6 месяцев показатели вернулись к дооперационному уровню [19].

Однако большинство исследователей все же придерживаются мнения об улучшении ходьбы после проведения ГС СТЯ, что связывают с улучшением контроля позы и равновесия [40, 110, 133]. Некоторые авторы, в частности, Ferrarin M. и соавт. (2004), отмечают также уменьшение наклона туловища на фоне ГС СТЯ [78].

Таким образом, выявляется тенденция более выраженного влияния ГС СТЯ на симптомы в конечностях, по сравнению с осевыми симптомами. Именно таким специфическим влиянием можно объяснить влияние ГСМ на определенные параметры ходьбы, преимущественно улучшающиеся за счет положительного влияния на движения в конечностях, как в нижних, так и в верхних.

Следует отметить, что позитивное впечатление исследователей от ГС СТЯ может контрастировать с субъективными ощущениями пациентов после операции. Так, в исследовании van Nuenen B. и соавт. (2008) около 42% больных отметили послеоперационное ухудшение, особенно в отношении риска падений и застываний при ходьбе [227].

1.4.2. Влияние ГС СТЯ на постуральную устойчивость при БП

Влияние ГС СТЯ на постуральные функции также неоднозначно. Часть исследований отмечают ухудшение постуральных функций после проведенной операции [84, 101, 117, 124]. Однако в другой части случаев проведение ГС СТЯ оказывало хороший эффект на устойчивость.

В частности, Бриль Е.В. (2008 год, выборка из 22 пациентов с БП) выявила положительный эффект ГС СТЯ на постуральные нарушения спустя 3 года после операции [3].

Позднее Бриль Е. В. и соавт. (2015 год, выборка из 54 пациентов с БП) подтвердили свои данные и выявили положительную динамику постуральных нарушений на фоне ГС СТЯ спустя год после операции [4]. Аналогично, А. А. Томский и соавт. (2006 год, выборка из 15 пациентов с БП) выявили положительный эффект ГС СТЯ в виде уменьшения выраженности постуральных нарушений спустя 6 месяцев после операции [21]. Кроме того, по данным Губаревой Н.Н. и соавт. (2017 год, выборка из 60 пациентов), показатели равновесия по шкале Tinetti у пациентов основной группы в он-медикаментозном состоянии продемонстрировали существенное улучшение к 6-му месяцу послеоперационного контроля. Однако в последующем отмечалось постепенное ухудшение равновесия к 12-му и 24-му месяцам исследования [9].

Kelemen A. и соавт. (2021 год, выборка из 24 пациентов с БП) провели поиск клинических прогностических факторов нарушения равновесия у пациентов с БП, получающих ГС СТЯ в течение как минимум одного года, и выявили большую стадию заболевания по шкале Хен и Яра в группе пациентов, у которых выраженность постуральной неустойчивости увеличилась, по сравнению с пациентами, у которых выраженность постуральной неустойчивости уменьшилась. При этом ни возраст, ни продолжительность заболевания, ни время, прошедшее после операции, ни реакция на леводопу до операции существенно не различались в двух группах [118].

Противоречивы и данные о влиянии ГСМ на основные системы постурального контроля. Так, Schoneburg B. и соавт. (2013) выявили увеличение постуральных колебаний (postural sway) спустя 6 месяцев после операции, по сравнению с дооперационным уровнем в периоде "выключения" [198]. Следует отметить, что на поздних стадиях болезни у неоперированных пациентов леводопы, как правило, также увеличивает постуральные колебания, что частично обусловлено леводопы-индуцированными дискинезиями. Кроме того, прием препаратов леводопы, по данным различных исследований, может как улучшать, так и ухудшать автономную постуральную регуляцию [198].

1.4.3. Влияние ГС СТЯ в сочетании с препаратами леводопы на ходьбу и равновесие

Противоречивы также данные о влиянии на ходьбу ГС СТЯ в сочетании с приемом леводопы. Так, Krystkowiak P. и соавт. (2003) выявили положительное влияние такой комбинации (аддитивный эффект) на качественные и количественные параметры ходьбы, по сравнению с отдельным приемом леводопы, а также изолированную ГС СТЯ без дофаминергической терапии [127]. Аналогично, Ferrarín M. и соавт. (2004) [78], а также Cavallieri F. и соавт. (2023) [57] выявили положительный эффект на ходьбу сочетания ГС СТЯ с приемом леводопы.

Кроме того, Cavallieri F. и соавт. (2023 год, выборка из 25 пациентов с БП) оценили ходьбу пациентов с помощью теста «Встань и иди» (Timed Up and Go, TUG) спустя 5 лет после операции. Авторы выявили положительное влияние ГС СТЯ на ходьбу, однако на фоне приема леводопы в отсутствие ГС СТЯ результаты TUG-теста были лучше. Авторы заключили, что наиболее эффективно в отношении улучшения ходьбы сочетать ГС СТЯ с дофаминергической терапией [57].

Напротив, Репре А. и соавт. (2010) [174], а также McNeely M. E. и Earhart G.M. (2013) [148] не обнаружили улучшения качественных и количественных параметров ходьбы при проведении ГС СТЯ на фоне постоянной ежедневной дофаминергической терапии. Существенного аддитивного влияния на наклон туловища вперед у пациентов с БП также обнаружено не было [77]. В целом, влияние ГС СТЯ на основные характеристики ходьбы напоминает эффекты высоких доз леводопы, хотя леводопы в некоторых случаях может быть немного более эффективна в улучшении длины шага и скорости передвижения.

Интересные результаты принесли исследования пациентов с БП, хорошо реагирующих на комбинированное лечение двусторонней ГС СТЯ и препаратами леводопы. Так, выключение ГСМ приводило к ухудшению постуральных нарушений и увеличению риска падений, несмотря на продолжающуюся лекарственную терапию в необходимых для двигательной активности дозировках, что, вероятно, связано со снижением постурального контроля на фоне отключения ГСМ и снижением ригидности, в том числе аксиальной, на фоне терапии леводопы [201].

Связанное с включением ГСМ снижение выраженности постуральных нарушений и риска падений, вероятно, объясняется уравниванием отрицательного эффекта дофаминергических препаратов на постуральный контроль. Поддерживая эту гипотезу, некоторые исследователи предполагают, что субталамо-нигро-педункуло-понтинный путь играет центральную роль в определении контроля равновесия, и ГС СТЯ может улучшать аксиальные симптомы, модулируя недофаминергические нисходящие пути, направленные на педункуло-понтинное ядро. Однако, с течением времени наблюдается тенденция к снижению постуральной устойчивости после первых девяти послеоперационных месяцев, что, возможно, связано с продолжающимися нейродегенеративными изменениями в области педункуло-понтинного ядра [201].

Для падений и устойчивости, так же, как и для застываний, вероятно, имеется определенная нейрофункциональная асимметрия работы базальных ганглиев. Так, ГСМ на менее пораженной стороне способствует лучшему контролю над падениями и устойчивостью, чем ГСМ на более пораженной стороне. Если влияние ГС СТЯ на устойчивость и падения опосредовано только подавлением гиперактивного СТЯ, ГСМ на более пораженной стороне должна лучше влиять на устойчивость, чем ГСМ на менее пораженной стороне [204].

Вместо этого, когда эффект препаратов исключен (то есть в период максимальной аномальной активности СТЯ), ГСМ на более пораженной стороне, как оказалось, увеличивает риск падений, по сравнению с ГСМ-выключенным состоянием и ГСМ на менее пораженной стороне. Действительно, в части исследований можно наблюдать усугубление падений после ГСМ. Так, по данным исследования с анализом 151 пациента с БП, после операции падения усугубились у 75 пациентов, причем тяжесть падений была связана с послеоперационным снижением когнитивных функций, что вновь говорит об участии когнитивной сферы в поддержании постуральных функций [197].

1.4.4. Влияние ГС СТЯ на застывания при БП

Данные о влиянии ГС СТЯ на застывания весьма противоречивы. В литературе описаны случаи как уменьшения, так и увеличения выраженности и частоты застываний, и даже случаи их манифестации после операции. В частности, ряд авторов предполагает, что ГС СТЯ может вызывать или усугублять застывания при ходьбе и постуральную неустойчивость с падениями у пациентов с БП [25, 82, 227].

С другой стороны, Di Rauso G. и соавт. (2022 год, выборка из 20 пациентов с БП) выявили положительное влияние ГС СТЯ на застывания в долгосрочной перспективе (спустя 5 лет после операции при сравнении состояния пациентов в режимах включенной и выключенной стимуляции. и при этом в обоих случаях в период "выключения" медикаментозного лечения). При этом в период "выключения" медикаментозного лечения частота и выраженность застываний оставались неизменными по сравнению с предоперационным уровнем [68].

В некоторых исследованиях частота и выраженность застываний оставалась без изменений. Такая неоднородность результатов после операции может быть связана с техническими особенностями ГСМ, в том числе различиями в расположении электродов [81].

Кроме того, по данным Karachi C. и соавт. (2019 год, выборка из 331 пациента), эффективность ГС СТЯ в отношении застываний зависит от тяжести симптомов на предоперационном этапе, выраженности моторных флуктуаций, степени атрофии головного мозга и когнитивных показателей на послеоперационном этапе [114].

Более того, влияние ГСМ на застывания напрямую зависит от течения заболевания. Так, на ранних стадиях БП застывания в большинстве случаев поддаются коррекции леводопой. У таких пациентов ГС СТЯ также будет положительно влиять на данный симптом, повторяя эффект леводопы до хирургического вмешательства [67].

При леводопа-резистентных застываниях, которые появляются на поздних стадиях болезни, ГСМ не будет давать подобного эффекта, особенно если застывания являются одной из основных

жалоб [79]. Считается, что высокая суточная доза леводопы способствует развитию застываний, что, возможно, связано даже не с самой дозой леводопы, а с длительностью течения нейродегенеративного процесса. Поэтому ожидаемое после проведения ГСМ снижение дозы препаратов леводопы далеко не всегда приводит к уменьшению частоты и выраженности застываний [16].

Наиболее часто, примерно в 30% случаев, у пациентов после перенесенной ГСМ наблюдается увеличение частоты и выраженности застываний. Было показано, что даже молодой возраст к моменту операции и меньшая длительность заболевания не предотвращают развитие застываний в послеоперационном периоде [36].

1.4.5. Влияние ГС СТЯ на речь

Поскольку нарушения речи так же, как и нарушения ходьбы и равновесия, относятся к аксиальным (осевым) симптомам БП и имеют общие патогенетические механизмы развития, многие исследователи, наряду с ходьбой и равновесием, уделяют большое внимание влиянию ГС СТЯ на нарушения речи при БП, а также их взаимосвязи с нарушениями ходьбы и равновесия. Было показано, что после имплантации электродов в рамках ГСМ речь пациентов может изменяться. При этом сама операция по внедрению электродов может повлиять на функцию речи (эффект поражения), которая, в свою очередь, может быть улучшена или ухудшена при стимуляции.

Так, Volkmann и соавт. (2001 год, выборка из 16 пациентов с БП) выявили значительное ухудшение показателей речи и глотания по шкале MDS-UPDRS спустя 12 месяцев после операции ГС СТЯ [237]. Ухудшение речевых функций на фоне ГСМ СТЯ отмечают и другие исследователи. Так, Rodriguez-Oroz и соавт. (2005 год, выборка из 49 пациентов с БП) отметили ухудшение речевых показателей через 1 год после операции ГС СТЯ, по сравнению с предоперационными баллами. Речевые нарушения прогрессировали и ещё больше ухудшились через 3–4 года после операции [192].

В свою очередь, Мого и соавт. (2010 год, выборка из 35 пациентов БП) выявили субъективное ухудшение речи, а также ухудшение речевых показателей по шкале UPDRS-III у 28,6% пациентов спустя 5-6 лет после ГС СТЯ [157]. Кроме того, Weaver и соавт. (2012, выборка из 70 пациентов с БП) сообщили об ухудшении речи по субшкале коммуникации опросника состояния качества жизни больных БП (PDQ-39) спустя 36 месяцев после ГС СТЯ, по сравнению с баллами, полученными до операции [241].

Более того, по данным Alomar и соавт. (2017), риск послеоперационного ухудшения речи достигает 30% у пациентов с БП. Причем улучшения речи не происходит даже после отключения стимуляции [29].

Помимо этого, по данным Odekerken и соавт. (2016 год, выборка из 63 пациентов БП), у 40% пациентов в течение года после проведения ГС СТЯ развилась дизартрия. Причем у пациентов после операции может развиваться дизартрия гетерогенного профиля, что связано с возможным распространением тока на мозжечково-таламический, кортико-бульбарный, кортико-спинальный и паллидо-фугальный уровни [163].

С другой стороны, некоторые исследователи предполагают положительное влияние ГС СТЯ на громкость голоса. Улучшение интенсивности речи за счет ГС СТЯ связано с ее положительным влиянием на гипокинезию и ригидность органов, связанных с языком, которые представляют собой одну из основных патофизиологических основ гипокинетической дизартрии, характеризующейся гипофонией, монотонностью, гипоартикуляцией согласных [222].

Выраженность тремора и аксиальных симптомов может ухудшить речь в ситуации, когда стимуляция отключена. Кроме того, есть сообщения о корреляции между речевыми переменными и брадикинезией конечностей [81].

1.5. Параметры ГСМ, влияющие на ходьбу и постуральные нарушения

На ходьбу и постуральную устойчивость оказывает влияние число сторон стимуляции (одна или две). При этом односторонняя стимуляция СТЯ меньше влияет на ходьбу, чем двусторонняя, что, вероятно, объясняется одновременным участием базальных ганглиев обоих полушарий в контроле функции ходьбы [59].

Большое влияние на ходьбу при БП имеет частота стимуляции при ГСМ. Наиболее широко используемая высокочастотная стимуляция в диапазоне 130-180 Гц, максимально эффективная для уменьшения симптомов паркинсонизма в конечностях, может сопровождаться ухудшением ходьбы; тогда как низкочастотная стимуляция (4-13 Гц, 60-80 Гц) может способствовать её улучшению [253].

Так, в недавнем исследовании Pozzi N. G. и соавт. (2019) было выявлено, что синхронизация работы подкорковых ядер и коры для эффективной ходьбы происходит на низкочастотном диапазоне стимуляции (4–13 Гц), тогда как увеличение частоты стимуляции ухудшает походку и увеличивает количество застываний [186]. В свою очередь, Moreau C. и соавт. (2008) определили, что изменение программы стимуляции с 130 до 60 Hz позволяет уменьшить нарушения ходьбы и застываний примерно у 85% пациентов в течение 8 месяцев катamnестического наблюдения [155].

Кроме того, низкочастотная ГС СТЯ улучшает когнитивный контроль у пациентов с БП, что, в свою очередь, также способствует уменьшению частоты и выраженности нарушений ходьбы, равновесия и застываний [39].

Вероятное влияние частоты стимуляции на ходьбу определяется тем, что низкочастотная стимуляция способствует лучшему распространению тока, в том числе к педункуло-понтинному ядру (всего 5–8 мм от СТЯ), а также имеет больше возможностей подавления аномальных колебаний нейронов для повышения активности прокинетического гамма-диапазона, что способствует улучшению паттерна ходьбы [252].

В последнее время появляются исследования применения ГС СТЯ с переменной частотой, когда высокая частота стимуляции чередуется с низкой. Предполагается, что такой режим стимуляции способен улучшить как симптомы в конечностях, так и осевые симптомы. Так, Jia F. и соавт. (2024 год, выборка из 28 пациентов с БП, с ГС СТЯ) выявили большее изменение баллов по шкале UPDRS, более выраженное уменьшение тремора, брадикинезии и мышечной ригидности, достоверно лучшие результаты в тесте TUG, а также меньшую частоту застываний у пациентов с БП на фоне применения ГСМ переменной частоты, по сравнению с высоко- и низкочастотным режимами стимуляции. Причем положительный эффект ГС СТЯ переменной частоты сохраняется спустя 6, 12 месяцев от начала стимуляции [109].

К факторам, влияющим на ходьбу на фоне ГСМ, относят также локализацию имплантированных электродов. Так, стимуляция задней половины СТЯ в большей степени влияет на скорость и равновесие при ходьбе, а также длину, ширину и высоту шага, по сравнению со стимуляцией передней половины СТЯ (в основном за счет связи данной зоны с лобными долями, главным образом, с первичной моторной корой, в меньшей степени — с премоторными зонами и лобным центром взора) [26, 184]. Более того, при стимуляции переднемедиальной части СТЯ могут развиваться гипокинезия и застывания при ходьбе [218].

В настоящее время оптимальным местом в качестве мишени для стимуляции считаются дорсолатеральные две трети субталамического ядра. Так, в электрофизиологических и анатомических исследованиях соматотопической организации СТЯ было показано, что нейроны, связанные с нижними конечностями, расположены в вентроцентральной части дорсолатеральных двух третей СТЯ. Следовательно, локальная стимуляция областей СТЯ, связанных с моторикой ног, может влиять на функции ног, особенно на застывания у пациентов с БП [124].

Вентроцентральная часть СТЯ перекрывается в основном с лимбической и частично с ассоциативной зоной СТЯ. Стимуляция данных участков СТЯ может оказывать дополнительное влияние на когнитивные и аффективные симптомы, которые также связаны с застываниями у пациентов с БП [67].

Подобные результаты подчеркивают важность точной установки электродов и тщательного внутриоперационного клинического и нейрофизиологического мониторинга. Для улучшения аксиальных симптомов ряд исследователей изменяют также параметры настройки ГСМ. Так, El Ouadih Y. и соавт. (2023 год, выборка из 92 пациентов с БП) показали, что асимметричная настройка электродов на правом и левом СТЯ (локализация электродов и частота стимуляции) способствует улучшению показателей ходьбы и речи у пациентов с БП [72].

1.6. Заключение

Проведенный обзор литературы показал, что нарушения ходьбы и равновесия являются одними из самых инвалидизирующих симптомов и значимыми факторами риска падений при БП. Как правило, они появляются на 2-3 стадии заболевания, однако могут манифестировать и в первые годы болезни, оказывая существенное влияние на повседневную активность и качество жизни пациентов. Однако, данных о влиянии на ходьбу и равновесие такого распространенного нейрохирургического метода лечения БП, как ГС СТЯ, на сегодняшний день явно недостаточно. Крайне мало опубликовано результатов исследований о характере нарушений ходьбы и равновесия, а также о связях этих нарушений с другими симптомами БП на фоне хронической двусторонней нейростимуляции субталамического ядра. Остается неясным, связано ли ухудшение ходьбы и равновесия только с продолжающимися нейродегенеративными изменениями, или это результат негативного влияния ГС СТЯ.

Кроме того, недостаточно данных и о связи выраженности нарушений ходьбы и равновесия с послеоперационным снижением когнитивных функций. Не определена роль когнитивных нарушений в поддержании постуральных функций и ходьбы на фоне проведения ГС СТЯ. Кроме того, окончательно не ясна связь выраженности аксиальных симптомов БП с речевыми нарушениями на фоне нейростимуляции. Не определено влияние дофаминергической терапии на расстройства ходьбы и равновесия на фоне ГС СТЯ у пациентов с БП. Остаются неясными степень и характер влияния нарушений ходьбы и равновесия на качество жизни и повседневную активность пациентов с БП в послеоперационном периоде.

Таким образом, в представленной работе ставится следующая цель: определить динамику нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и застываний у больных с развернутыми стадиями БП на фоне двусторонней хронической глубокой стимуляции субталамического ядра и определить подходы к их коррекции. Будут решаться следующие задачи: определить спектр нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и выраженности застываний у больных с развернутыми стадиями БП в предоперационном периоде; определить корреляцию между нарушениями ходьбы, постуральной неустойчивостью и аксиальными симптомами БП;

определить динамику нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и аксиальных симптомов у больных БП на фоне двусторонней хронической глубокой стимуляции субталамического ядра; определить влияние дофаминергической терапии на расстройства ходьбы, постуральной устойчивости и застываний у больных БП на фоне хронической глубокой стимуляции субталамического ядра; определить влияние нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и аксиальных симптомов на качество жизни и повседневную активность пациентов в послеоперационном периоде при длительном катамнестическом наблюдении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов. Дизайн исследования

Исследование проводилось с октября 2017 года по август 2020 года в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко Минздрава России (обследование пациентов основной группы) и в Центре экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе ММНКЦ им. С.П. Боткина (обследование пациентов группы сравнения). В исследование было включено 80 пациентов БП, которые были разделены на две группы: основную (n=40) и группу сравнения (n=40).

Каждым пациентом было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование динамики постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы на фоне хронической двусторонней глубокой стимуляции субталамических ядер головного мозга у больных с болезнью Паркинсона представляет собой по дизайну продольное наблюдательное клиническое исследование с промежуточной оценкой результатов в сравнении «до» и «после» через 3, 6 и 12 месяцев.

Так, за неделю перед операцией, а также через 3, 6 и 12 месяцев после операции всем пациентам основной группы проводилось клиничко-неврологическое исследование с подробной оценкой симптомов заболевания, а также коррекцией фармакотерапевтического лечения и параметров нейростимуляции. Пациентам группы сравнения, получающим только фармакотерапевтическое лечение, осмотр проводился в начале исследования и через 12 месяцев.

Исследование проводилось при включенном нейростимуляторе в период действия (on-период) и период отсутствия действия (off-период) противопаркинсонических препаратов. Перед осмотром в off-периоде пациенты не принимали противопаркинсоническую терапию на протяжении 12 часов.

Основную группу составили 40 пациентов БП на развернутой стадии заболевания (20 мужчин и 20 женщин), соответствующих критериям отбора для двусторонней ГС СТЯ, которым во время операции по имплантации электродов проводились многоканальная микроэлектродная регистрация и интраоперационная стимуляция. Средний возраст больных составил $53,5 \pm 9,1$ лет, средняя длительность заболевания – $12,8 \pm 4,2$ лет.

Группа сравнения состояла из 40 пациентов БП на развернутой стадии заболевания (21 мужчина и 19 женщин), которые получали только консервативную медикаментозную терапию. Средний возраст больных составил $55,25 \pm 7,4$ лет, средняя длительность заболевания – $13,3 \pm 3,7$ лет. Обе группы больных были сопоставимы по возрасту, продолжительности заболевания, а также по гендерному составу ($p > 0,05$).

В зависимости от преобладающих в клинической картине основных симптомов паркинсонизма определялась клиническая форма БП (акинетико-ригидная, смешанная или дрожательная); данные приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика групп больных БП по клинической форме заболевания (n=80)

Форма БП:	смешанная	акинетико-ригидная	дрожательная
Основная группа, n (%)	26 (65%)	14 (35%)	0
Группа сравнения, n (%)	15 (37,5%)	18 (45%)	7 (17,5%)

Так, в основной группе преобладали пациенты со смешанной формой заболевания (65% от общего числа пациентов, n=26), меньшую часть составили пациенты с акинетико-ригидной формой (35%, n=14). В группе сравнения смешанная (n=15) и акинетико-ригидная (n=18) формы встречались примерно с одинаковой частотой (37,5% и 45%, соответственно); у 17,5% (n=7) пациентов диагностирована дрожательная форма заболевания.

Кроме того, пациенты двух групп несколько отличались по распределению в зависимости от стороны дебюта моторных симптомов. Так, в основной группе дебют БП чаще отмечался с левой стороны (67,5%, n=27), тогда как в группе сравнения – с правой (57,5%, n=23).

Все пациенты, включенные в исследование, получали консервативную медикаментозную терапию (таблица 2.2). Расчет суммарной дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов проводился с помощью показателя суточной леводопы-эквивалентной дозы (LEDD) с применением следующих коэффициентов: 1 для леводопы, 0,75 для леводопы с модифицированным высвобождением, 0,33 для комбинации леводопы с энтакапоном, 1 для пирибедила, 100 для прамипексола, 20 для ропинирола, 1 для амантадина, 100 для разагилина [217].

Таблица 2.2 — Сопоставление длительности лекарственной терапии и среднесуточной дозы леводопы у пациентов БП в исследуемых группах

Показатели	Основная группа ($M \pm \sigma$)	Группа сравнения ($M \pm \sigma$)	Значение p
Длительность противопаркинсонической терапии (годы)	10,38±1,63	11,09±1,92	0,079
LEDD (мг/сут)	1991±166,9	2056±173,7	0,092

Таким образом, пациенты основной группы были сопоставимы с пациентами группы сравнения по величине LEDD и продолжительности медикаментозной терапии.

2.2. Методика нейрохирургического лечения

Нейрохирургическая операция ГС СТЯ проводилась всем пациентам основной группы одним нейрохирургом на клинической базе ФГНУ НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН. Для имплантации электродов использовалась система физиологической навигации для нейрохирургии MicroGuide Pro™ компании Alpha Omega Ltd. (Израиль), регистрационный номер ФСЗ 2011/11152 от 6 декабря 2011г. Для электростимуляции использовался нейростимулятор Activa SC модели 37602 Medtronic, регистрационный номер M939238A007, 2010-10.

Перед операцией пациентам проводилась навигация структур-мишеней с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) по принятому в клинике протоколу. Далее на рабочей станции Leksell G SurgiPlan (Elekta) проводились стереотаксические расчеты; затем на рабочей дуге стереотаксического аппарата выставлялись координаты, после чего 1-3 записывающих микроэлектрода погружались на расстояние 1 см от стереотаксической цели. Во время операции пациента пробуждали (метод анестезии «asleep-awake-asleep») на этапе микроэлектродной регистрации для проведения интраоперационной стимуляции с целью определения местоположения электродов, при котором достигался наибольший регресс моторных симптомов.

После получения четкого сигнала от выбранной цели в отсутствие выраженных побочных эффектов микроэлектроды удалялись. Электроды для нейростимуляции имплантировали через ту же направляющую канюлю в пределах выбранной стереотаксической цели. ГС СТЯ обеспечивала неструктурное, обратимое изменение активности структур головного мозга. Подкожная часть нейростимулятора имплантировалась по стандартной методике в правую подключичную область.

Каких-либо осложнений во время и после операции не было отмечено, и в послеоперационном периоде для реабилитации пациентов применялся индивидуализированный подход.

2.3. Клинико-неврологическое исследование

Клинико-неврологическое исследование пациентов состояло из общего клинического и неврологического осмотра и тестирования, а также выявления жалоб, анамнеза жизни и заболевания.

Для постановки диагноза БП применялись Диагностические критерии болезни Паркинсона Международного общества изучения двигательных расстройств [182], согласно которым у пациентов в первую очередь определялось наличие синдрома паркинсонизма — гипокинезия в сочетании с мышечной ригидностью и/или тремором покоя частотой 4-6 Гц. Затем проводился поиск поддерживающих критериев, «красных флажков» и абсолютных исключаяющих критериев (таблица 2.3).

Диагноз БП исключался при наличии у пациента более двух «красных флажков» или хотя бы одного абсолютного исключаяющего критерия. Диагноз «клинически вероятная БП» устанавливался при наличии у пациента синдрома паркинсонизма, одного или двух «красных флажков» и равного или большего числа поддерживающих критериев. Диагноз «клинически достоверная БП» устанавливался при наличии у пациента синдрома паркинсонизма, а также двух и более подтверждающих критериев при отсутствии «красных флажков».

Таблица 2.3 – «Красные флажки», поддерживающие и абсолютные исключаяющие критерии БП

Поддерживающие критерии	«Красные флажки»	Абсолютные исключаяющие критерии
явный ответ на дофаминергическую терапию	быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания	поведенческий вариант лобно-височной деменции или первичная прогрессирующая афазия в первые 5 лет заболевания
дискинезии пика дозы	отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет или больше	парез взора вниз или селективное замедление вертикальных саккад
тремор покоя в конечности во время осмотра	тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания, включая ортостатическую гипотензию и/или задержку или недержание мочи	лечение нейролептиками достаточной продолжительностью и в дозе,

		способной вызывать лекарственный паркинсонизм
гипосмия и/или симпатическая денервация миокарда	отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет (нарушения сна, вегетативные нарушения, гипосмия, нейропсихиатрические расстройства)	выпадение высших видов чувствительности, явная идеомоторная апраксия или прогрессирующая афазия
	грубые бульбарные расстройства в первые 5 лет	паркинсонизм исключительно нижней половины тела более 3 лет
	частые падения из-за неустойчивости в первые 3 года	отсутствие заметного ответа на терапию леводопой в высоких дозах (≥ 600 мг/сутки)
	асимметричный антероколлиз или контрактуры конечностей в первые 10 лет заболевания	наличие другого состояния, способного вызвать синдром паркинсонизма
	двусторонний симметричный паркинсонизм	нормальная ПЭТ или ОФЭКТ-картина пресинаптической дофаминергической системы
	дневной или ночной стридор	мозжечковые знаки
	наличие пирамидных знаков	

2.3.1. Оценка степени тяжести БП

Степень тяжести БП оценивалась по шкале Хен и Яра и унифицированной рейтинговой шкале БП (UPDRS).

1. Шкала Хен и Яра позволяет оценить степень тяжести моторных нарушений у пациентов с БП в off-медикаментозном периоде, на основании чего выделяют 5 стадий заболевания, представленных в таблице 2.4 [105].

Таблица 2.4 – стадии БП по шкале Хен и Яра

Стадия	Характеристика
1	только односторонние моторные симптомов
2	двусторонние моторные проявления в отсутствие постуральной неустойчивости

3	двусторонние моторные проявления и наличие постуральной неустойчивости
4	выраженное ограничение подвижности, при сохранении способности стоять и/или ходить без поддержки
5	утрата способности к самостоятельному передвижению, больной прикован к постели и нуждается в посторонней помощи

2. Шкала UPDRS включает 42 пункта и позволяет оценить тяжесть состояния пациентов [73]. Первая часть шкалы (UPDRS-I) посвящена немоторным аспектам болезни, вторая (UPDRS-II) – повседневной активности, третья (UPDRS-III) — моторным нарушениям, четвертая (UPDRS-IV) — осложнениям лечения.

Всего в шкале имеется 42 пункта, каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов. Рассчитывался общий балл по всем пунктам шкалы и отдельно для каждой из четырех частей шкалы. Большая сумма баллов соответствует большей тяжести состояния пациентов.

Для оценки тяжести отдельных симптомов БП были подсчитаны баллы по отдельным ее пунктам: 7 – глотание, 13 – падения, 14 – застывания, 14-15, 29-30 – ходьба, 5 и 18 – речь, 16, 20, 21 – тремор, 22 — ригидность шеи, 22 и 28 – ригидность общая, 27 – вставание со стула, 28 – осанка, 29 – походка, 30 – постуральная устойчивость, 19,23-27, 29, 31 — гипокинезия, 32-35 — дискинезии, 36-39 — моторные флуктуации.

2.3.2. Оценка нарушений ходьбы и равновесия

Нарушения ходьбы и равновесия оценивались с помощью шкалы равновесия Берга, шкалы нарушения ходьбы и равновесия (Gait and balance scale, GABS), опросника по застываниям при ходьбе (Freezing of Gait Questionnaire, FOG-Q) и шкалы уверенности в равновесии при выполнении определенных действий (Activities-Specific Balance Confidence (ABC) Scale).

1. Шкала равновесия Берга позволяет оценить равновесие и риск падений и содержит 14 заданий для пациентов: встать со стула; стоять без поддержки; сидеть на стуле, ноги на полу, руки скрещены на груди; перейти из положения стоя в положение сидя; пересечь со стула с подлокотниками на стул без подлокотников и обратно; стоять без поддержки с закрытыми глазами; стоять без поддержки, ноги вместе; наклониться вперед с вытянутыми руками; поднять предмет с пола; обернуться и посмотреть через левое и правое плечо; обернуться на 360°; попеременные шаги на подставку; устоять в положении «стопы друг перед другом на одной линии»; стоять на одной ноге. Каждое задание оценивается от 0 (невозможность выполнения задания) до 4 (норма) баллов. Максимально возможный балл по шкале – 56. Сумма баллов 41–56 соответствует низкому риску падений, 21–40 – среднему риску падений, 0–20 – высокому риску падений [43].

2. Шкала GABS позволяет оценить ходьбу, застывания, равновесие и осанку пациентов. Шкала включает 28 пунктов и состоит из двух частей: вопросов, связанных с ходьбой, повседневной деятельностью, падениями и застываниями (пункты 1-7), а также осмотра и заданий на ходьбу и равновесие. При осмотре пациента оценивается осанка, постуральная устойчивость, устойчивость в положении «ноги вместе» с открытыми и закрытыми глазами (пункты 9-12), а также размахивание руками во время ходьбы (пункт 21).

Задания шкалы GABS включают вставание со стула (пункт 8), стояние на одной ноге, стояние в тандемной позе и тандемную ходьбу, ходьбу на 5 метров, повороты на 180 и 360 градусов при ходьбе, ходьбу на пятках и носках (пункты 13-20), провоцирующий тест на застывания (пункт 22, включает 5 подпунктов), функциональное дотягивание (расстояние от стартовой точки до точки дотягивания, пункт 23), усложненную пробу на постуральную устойчивость (стояние без обуви с закрытыми глазами на подушке высотой 12,7 см в течение 15 сек, пункт 25), а также модифицированную оценку ходьбы Тинетти на расстояние 5 м (пункт 24, включает 7 подпунктов) с оценкой инициации ходьбы, длины и высоты шага, симметричности шага, продолжительности и ритмичности шагов, отклонения от линии движения, раскачивания туловища и ширины шага.

Отдельно в секундах измеряются время ходьбы, количество шагов и темп (шаги/мин) на расстояние 5 м с обычной скоростью (пункт 26), время ходьбы на расстояние 5 м с максимально возможной скоростью (пункт 27) и время стояния-ходьбы-сидения (встать со стула, пройти расстояние в 5 м, повернуться на 180 градусов, вернуться обратно и сесть, пункт 28). Пункты 1-17 оцениваются по шкале GABS от 0 до 4, (0 - норма, 4 – наиболее выраженные нарушения). Пункты 18-24 оцениваются по шкале GABS от 0 до 1 или от 0 до 2 (0 – норма, 1 или 2 - отклонение от нормы) [215].

3. Опросник по застываниям при ходьбе FOG-Q содержит 6 пунктов и позволяет оценить выраженность, частоту и степень влияния застываний на повседневную активность пациента. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов, где 0 соответствует отсутствию нарушений, 4 – наиболее выраженным нарушениям [93].

4. Шкала ABC представляет собой опросник, состоящий из 16 вопросов и позволяющий оценить уверенность пациента в удержании равновесия при выполнении различных действий: передвижение по дому, подъем и спуск по лестнице, наклон за тапочками на полу, потягивание за баночкой с полки на уровне глаз, потягивание на цыпочках за предметом над головой, вставание на стул и потягивание за чем-либо, подметание пола, ходьба от дома до машины, посадка или выход из машины, вход к торговому центру через парковку, подъем и спуск с пологого склона, случайное столкновение с прохожим, вход и выход с эскалатора с опорой на перила, вход и выход с эскалатора без опоры на перила, ходьба по обледенелому тротуару.

Каждый вопрос оценивается пациентом от 0 до 100, где 0 – отсутствие уверенности, 100 – полная уверенность. Для расчета суммарного балла (который может составлять от 0 до 100 баллов) необходимо сложить баллы за каждый из 16 вопросов и полученную сумму разделить на 16 [185].

2.3.3. Оценка когнитивных нарушений

Когнитивные функции пациентов оценивались с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

1. **Шкала MMSE** представляет собой распространенный скрининговый опросник, позволяющий выявить и определить степень тяжести деменции. Шкала содержит включает 30 пунктов, посвященных ориентации во времени и пространстве, вниманию, восприятию, счету, памяти, зрительно-пространственным функциям и речи. Каждый пункт оценивается в 1 балл в случае верного выполнения задания и в 0 баллов при неверном его выполнении. Сумма баллов 24-30 свидетельствует об отсутствии у пациента деменции, 20-23 балла соответствует деменции легкой степени выраженности, 11-19 баллов – деменции умеренной степени, 0-10 баллов – тяжелой деменции [85].

2. **Шкала MoCA** позволяет выявить умеренное когнитивное расстройство и оценить память, регуляторные функции, внимание, счет, ориентацию в пространстве и времени, речь, зрительно-пространственные функции пациента.

Шкала состоит из 30 пунктов, за правильное выполнение каждого из которых начисляется 1 балл. Максимально возможное число баллов – 30. Результат 26-30 баллов свидетельствует об отсутствии когнитивных нарушений, 25 баллов и ниже – об их наличии [159].

2.3.4. Оценка речевых нарушений

Оценка речевых нарушений проводилась с помощью шкалы для оценки голоса (индекс голосового дефекта, Voice Handicap Index, VHI), Barbara H. J. et al., 1997) и шкалы для оценки дизартрии (Балашова И.Н., Ванчакова Н.П., 2016).

1. **Шкала VHI для оценки голоса** представляет собой опросник из 30 пунктов, посвященных физическому (восприятие пациентом своего голоса), эмоциональному (переживания пациента по поводу голоса) и функциональному (проблемы в общении) аспектам голосового дефекта. На каждый вопрос пациент дает свою оценку от 0 до 4 баллов, суммарный результат составляет от 0 до 120 баллов, где наибольшее количество баллов соответствует наиболее выраженным голосовым нарушениям [108].

2. Шкала оценки дизартрии И. Н. Балашовой и Н. П. Ванчаковой позволяет оценить не только выраженность дизартрии, но и дать качественную оценку расстройства. Шкала состоит из 19 пунктов, относящихся к 5 разделам, оценивающим V, VII, XI и XII, IX и X пары черепных нервов, а также голос, темп, ритм, интонационно-мелодическую окраску речи и звукопроизношение. Каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 4 баллов, где 0 – отсутствие нарушений, 4 – полное выпадение функции. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0-5 баллов – речь в норме; 6-19 баллов – дизартрия легкой степени выраженности; 20-39 баллов – дизартрия умеренной степени выраженности; 40-56 баллов – дизартрия тяжелой степени выраженности; 57-76 баллов – анартрия [2].

2.3.5. Оценка аффективных нарушений

Оценка аффективных нарушений проводилась с помощью Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Шкала включает две субшкалы – тревоги и депрессии, каждая из которых состоит из 7 пунктов-утверждений. На каждое из этих 14 утверждений пациент сам дает оценку от 0 до 3 баллов в зависимости от выраженности симптомов за последнюю неделю. Подсчет баллов проводится отдельно для каждой субшкалы, после чего проводится интерпретация результатов: 0-7 баллов соответствует норме, 8-10 баллов – субклинически выраженной депрессии или тревоге, 11-21 балл – клинически выраженной депрессии или тревоге [260].

2.3.6. Оценка качества жизни

Оценка качества жизни пациентов с БП проводилась с помощью с опросника состояния качества жизни больных БП (Parkinson's Disease Quality of Life-39 Scoring System, PDQ-39). Опросник включает 39 вопросов и состоит из 8 разделов: мобильность (1-10 вопросы), повседневная активность (11-16 вопросы), эмоциональное благополучие (17-22 вопросы), стигматизация (23-26 вопросы), социальные проблемы (27-29 вопросы), когнитивные функции (30-33 вопросы), коммуникабельность (34-36 вопросы), физический дискомфорт (37-39 вопросы).

Каждый из вопросов оценивается самим пациентом от 0 до 4 баллов (где 0 – норма, 4 – максимальная выраженность симптома), после чего отдельно для каждого из 8 разделов подсчитывается суммарный балл, который затем умножают на 100 и делят на количество вопросов раздела. Для расчета общего балла опросника PDQ-39 необходимо сложить суммарные баллы каждого из 8 разделов и затем полученный результат разделить на 8. Диапазон общего балла опросника PDQ-39 составляет от 0 до 100, где более высокий балл соответствует более худшему качеству жизни [176].

2.3.7. Оценка повседневной активности

Повседневная активность и степень самообслуживания пациентов с БП проводилась с помощью шкалы Шваба и Ингланда (Schwab J.A., England A.C., 1969). Оценка проводится в процентах, где 100% соответствует полной независимости пациента и отсутствию жалоб, 90% – увеличению не более, чем в 2 раза, времени выполнения рутинных дел, 80% – увеличению времени выполнения рутинных дел в 2 раза, 70% – уменьшению скорости выполнения рутинных дел в 3-4 раза, 60% – частичной зависимости от посторонней помощи из-за невозможности самостоятельно справиться с некоторыми задачами, 50% – необходимости посторонней помощи в работе по дому и в самообслуживании из-за сложностей в выполнении более половины домашних дел, 40% – зависимости от посторонней помощи, когда больной способен только помогать ухаживающему и не справляется самостоятельно с бытовыми задачами, 30% – зависимости от ухаживающих посторонних, когда больной способен только содействовать. 20% – полной зависимости от ухаживающего человека, при редких случаях содействия, 10% – полной зависимости без возможности помочь или посодействовать, 0% – полной обездвиженности больного и утрате способности к самообслуживанию [199].

2.4. Оценка темпа прогрессирования БП

Скорость развития симптомов БП оценивалась по критериям Штока В.Н. и Федоровой Н.В. (1998), согласно которым выделяют три варианта течения заболевания: с быстрым темпом прогрессирования, при котором смена стадий заболевания происходит в течение 2 или менее лет; с умеренным темпом прогрессирования, при котором смена стадий происходит через 2-5 лет; с медленным темпом прогрессирования со сменой стадий более, чем через 5 лет [23].

2.5. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0, а также Microsoft Office Excel 2013. Для определения нормальности распределения данных применялись критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении данные выражались в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение от среднего. Достоверность различий двух групп с нормальным распределением данных определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

При ненормальном распределении данные выражались в виде $Me [25\%;75\%]$, где Me — медиана, а $[25\%;75\%]$ — межквартильный размах. Достоверность различий двух независимых групп с ненормальным распределением данных определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверность различий двух зависимых групп с ненормальным распределением данных определяли с помощью W-критерия Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Выявление взаимосвязи между количественными данными проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически достоверной считалась корреляционная связь при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

В клинической картине заболевания у всех пациентов были выявлены выраженные двигательные нарушения. Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения на дооперационном этапе по степени тяжести БП по шкале Хен и Яра и тяжести состояния пациентов по шкале UPDRS представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Сопоставление двигательных показателей у пациентов с БП в исследуемых группах

Показатели, баллы	Основная группа ($M \pm \sigma$) (n=40)	Группа сравнения ($M \pm \sigma$) (n=40)	p
Стадия БП по шкале Хен и Яра	3,33±0,81	3,50±0,94	0,39
UPDRS-I в период «выключения»	12,35±0,76	11,58±0,62	0,47
UPDRS-II в период «выключения»	22,03±2,2	21,25±1,82	0,089
UPDRS-III в период «выключения»	52,15±2,98	51,65±3,57	0,50
UPDRS-III в период «включения»	12,33±1,17	13,10±3,3	0,17

UPDRS-IV в период «ВЫКЛЮЧЕНИЯ»	10,23±0,54	9,8±1,39	0,072
-----------------------------------	------------	----------	-------

Таким образом, пациенты обеих групп были сопоставимы по степени тяжести БП по шкале Хен и Яра, а также по выраженности немоторных симптомов (UPDRS-I), нарушений повседневной активности (UPDRS-II), степени тяжести моторных симптомов (UPDRS-III), выраженности лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций (UPDRS-IV). Кроме того, в обеих группах пациентов в разделе шкалы UPDRS-III отмечалась значимая динамика моторных симптомов в зависимости от медикаментозных периодов «включения» (периода максимального контроля симптомов на фоне приема очередной дозы леводопы) и периода «выключения» (периода максимальной выраженности симптомов на фоне окончания действия разовой дозы леводопы).

Характеристика пациентов обеих групп по показателям качества жизни и повседневной активности, а также по выраженности аффективных нарушений представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Сопоставление показателей качества жизни, повседневной активности и аффективных нарушений у пациентов с БП в исследуемых группах

Показатели, баллы	Основная группа (M ± σ) (n=40)	Группа сравнения (M ± σ) (n=40)	p
Качество жизни больных, опросник PDQ- 39	30,2±1,3	30,4±1,9	0,58
Повседневная активность, шкала Шваба и Ингланда, в период «включения»	82,00±1,90	83,1±3,19	0,065
Повседневная активность, шкала Шваба и Ингланда, в период «выключения»	35,50±3,08	36,25±4,79	0,41
Аффективные нарушения (HADS тревога)	7,90±0,55	7,55±1,31	0,12
Аффективные нарушения (HADS депрессия)	6,9±0,57	6,43±1,48	0,065

Так, основная группа пациентов была сопоставима с пациентами группы сравнения по показателям качества жизни, уровню повседневной активности как на пике действия препаратов леводопы (период «включения»), так и при отсутствии действия леводопы (период «выключения»). Подавляющее большинство пациентов обеих групп при личной беседе и по данным опросника PDQ-

39 отмечали нарушение социальной адаптации, утрату профессиональных и личных контактов, снижение общего эмоционального фона и апатию.

По степени выраженности аффективных нарушений по шкале HADS обе группы пациентов также не отличались. Кроме того, группы больных не отличались по скорости развития симптомов БП по критериям Штока В.Н. и Федоровой Н.В. от 1998 года [23]. Как в основной группе, так и в группе сравнения чаще всего встречался умеренный темп прогрессирования БП, что отражено в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распределение больных БП в зависимости от темпа прогрессирования заболевания (n=80)

Темп прогрессирования:	медленный	умеренный	быстрый
Основная группа, n (%)	13 (32,5%)	22 (55%)	5 (12,5%)
Группа сравнения, n (%)	13 (32,5%)	24 (60%)	3 (7,5%)

3.2. Клинический спектр аксиальных нарушений и нарушений ходьбы у пациентов основной группы в дооперационном периоде

3.2.1. Нарушения осанки

Всем пациентам основной группы проведена оценка осанки в период «выключения» по шкале GABS, что представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Результаты оценки нарушений осанки в период «выключения» у пациентов основной группы на 3 и 4 стадии БП (вопрос 9 по шкале GABS)

Изменения осанки	Частота встречаемости среди пациентов основной группы %	
	3 ст БП (n=26)	4 ст БП (n=14)
нормальная	8%	0%

не полностью выпрямлен, легкая сутулость, которая может быть нормальной для пожилых людей	23%	13%
сутулость средней степени выраженности, может быть слегка наклонен в какую-либо сторону	55%	52%
выраженное нарушение осанки с кифозом, средне выраженный наклон в сторону	11%	22%
Выраженное сгибание спины с грубым нарушением осанки	3%	13%

Таблица 3.4 демонстрирует, что у каждого второго пациента на 3 и 4 стадии БП была выявлена сутулость средней степени выраженности, возможно с легким наклоном в какую-либо сторону. Отсутствие нарушений осанки или её минимальные изменения встречались примерно в 1/3 случаев у пациентов на 3 стадии БП, и только в 13%- у пациентов на 4 стадии БП. В 1/3 случаев на 4 стадии БП нарушения осанки были представлены в виде кифоза и выраженного сгибания спины; на 3 стадии БП такие нарушения были выявлены только в 14% случаев. Таким образом, у пациентов на 4 стадии БП нарушения осанки встречались гораздо чаще, чем на 3 стадии.

3.2.2. Постуральная устойчивость

Всем пациентам основной группы проведена оценка постуральной устойчивости в период «выключения» по шкале GABS, результаты которой представлены в таблице 3.5. Так, постуральная устойчивость в период «выключения» была нарушена у всех пациентов основной группы. При этом у большинства пациентов на 3 стадии БП (в 86% случаев) это проявлялось ретропульсией или падением при проведении толчковой пробы, тогда как для пациентов на 4 стадии БП - нарушения были более выражены и в 50% достигали тенденции к спонтанным нарушениям равновесия и неспособности стоять без поддержки в период выключения (29% и 21% соответственно).

Таблица 3.5 – Результаты оценки постуральной устойчивости в период «выключения» у пациентов основной группы на 3 и 4 стадии БП (вопрос 10 по шкале GABS)

Постуральная устойчивость	Частота встречаемости среди пациентов основной группы %	
	3 ст БП	4 ст БП

	(n=26)	(n=14)
нормальная	0%	0%
ретропульсия, но восстанавливает равновесие самостоятельно	46%	0%
отсутствие постурального ответа, падает без поддержки	40%	50%
очень неустойчив, тенденция к спонтанным нарушениям равновесия	17%	29%
не способен стоять без поддержки	0%	21%

3.2.3. Падения

Всем пациентам основной группы проведена оценка наличия падений по шкале GABS, что представлено в таблице 3.6. Так, падения чаще наблюдались у пациентов на 4 стадии БП. У 42% пациентов на 4 стадии БП зафиксировано наличие одного или более падений в сутки. У большинства пациентов на 3 стадии БП падения отсутствовали или наблюдались редко (30% и 40% соответственно).

Таблица 3.6 – Результаты оценки частоты падений в период «выключения» у пациентов основной группы на 3 и 4 стадии БП (вопрос 10 по шкале GABS)

Падения	Частота встречаемости среди пациентов основной группы %	
	3 ст БП (n=26)	4 ст БП (n=14)
нет падений	30%	15%
редкие падения (менее 1 в месяц)	40%	15%
одно или более падений в месяц	7%	21%
одно или более падений в неделю	7%	7%
одно или более падений в день	16%	42%

С учетом большой роли эмоционального фактора - страха, как фактора риска развития падений, был проведен анализ оценки ограничения подвижности из-за страха падений, что отражено в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Результаты оценки ограничения подвижности из-за страха падений у пациентов основной группы на 3 и 4 стадии БП (вопрос 5, шкала GABS)

Ограничение подвижности из-за страха падений	Частота встречаемости среди пациентов основной группы %	
	3 ст БП (n=26)	4 ст БП (n=14)
нет ограничений	4%	0%
способен передвигаться самостоятельно, но с осторожностью	10%	0%
обычно придерживается во время ходьбы, купания или одевания	12%	7%
редко удается выйти из дома из-за страха падений	39%	28%
не делает даже попыток встать и пойти из-за страха падения	35%	65%

Таким образом, страх падений наблюдался как на 3, так и на 4 стадии БП. В период «выключения» у 74% больных на 3 стадии БП и у 93% пациентов на 4 стадии БП наличие страха падений значительно ограничивало возможность передвижения – пациентам редко удавалось выйти из дома из-за страха падений или они даже не делали попыток встать и пойти из-за страха упасть (соответственно 39% и 35% для пациентов на 3 стадии БП, 28% и 65% для пациентов на 4 стадии БП).

3.2.4. Нарушение ходьбы

Всем пациентам основной группы проведена оценка нарушений ходьбы в период «выключения» по шкале GABS, что отражено в таблице 3.8.

Так, у всех пациентов на 3 и 4 стадии БП в период «выключения» выявлены нарушения ходьбы. Нарушения ходьбы на 3 стадии БП чаще были представлены замедленной ходьбой с микробазией, шаркающей походкой со снижением амплитуды движения рук (65,4%); тогда как на 4 стадии БП 64,3% пациентов ходили с трудом, при этом помощь при передвижении им не

требовалась или была минимальной, а в 35,7% выраженное нарушение ходьбы, требовало помощи посторонних лиц.

Таблица 3.8 – Результаты оценки ходьбы на дистанцию 5 м в период «выключения» у пациентов основной группы (вопрос 15 по шкале GABS)

Ходьба (на дистанцию 5 м):	Частота встречаемости среди пациентов основной группы %	
	3 ст БП (n=26)	4 ст БП (n=14)
нормальная	0%	0%
медленная походка, мелкими шагами, шаркающая, снижена амплитуда движения рук	65,4%	0%
ходит с трудом, но помощь не требуется или минимальная, может наблюдаться семенящая походка, короткие шаги или пропуски	34,6%	64,3%
выраженное нарушение ходьбы, требующее помощи	0%	35,7%
не может ходить, даже с поддержкой	0%	0%

3.2.5. Застывания

У всех пациентов основной группы было проанализировано наличие застываний в период «выключения» по шкале GABS. Результат анализа представлен в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Результаты оценки застываний в период «выключения» у пациентов основной группы на 3 и 4 стадии БП (вопрос 6 по шкале GABS)

Застывания	Частота встречаемости среди пациентов основной группы %	
	3 ст БП (n=26)	4 ст БП (n=14)
нет застываний	19%	0%

эпизодические стартовые застывания	16%	14%
одно или более застываний в неделю	27%	36%
одно или более застываний в день, иногда-падения	38%	8%
неспособен передвигаться из-за наличия застываний и частых падений	0%	42%

Наличие застываний в период «выключения» было выявлено в 100% случаев у пациентов на 4 стадии БП и в 81% случаев на 3 стадии БП. При этом, в 1/3 случаев на 3 стадии БП у пациентов встречалось одно или более застываний в день и иногда падения, и практически в половине случаев (42%) на 4 стадии БП пациенты были неспособны передвигаться из-за наличия застываний и частых падений.

3.2.6. Влияние дофаминергической терапии на постуральные нарушения и расстройства ходьбы у пациентов основной группы

Дофаминергическая терапия направлена на коррекцию двигательных симптомов, связанных с дефицитом дофамина. Постуральные нарушения и нарушения ходьбы только в части случаев реагируют на заместительную дофаминергическую терапию.

Проведен анализ эффективности дофаминергической терапии в коррекции падений, застываний, нарушения осанки, постуральной неустойчивости, по показателям шкалы GABS (рисунки 3.1-3.2).

Так, у пациентов основной группы на 3 и 4 стадии БП наблюдалось статистически достоверное улучшение всех показателей- падений, застываний, нарушений осанки, а также улучшение постуральной устойчивости ($p < 0,05$) в период "включения", по сравнению с периодом "выключения".

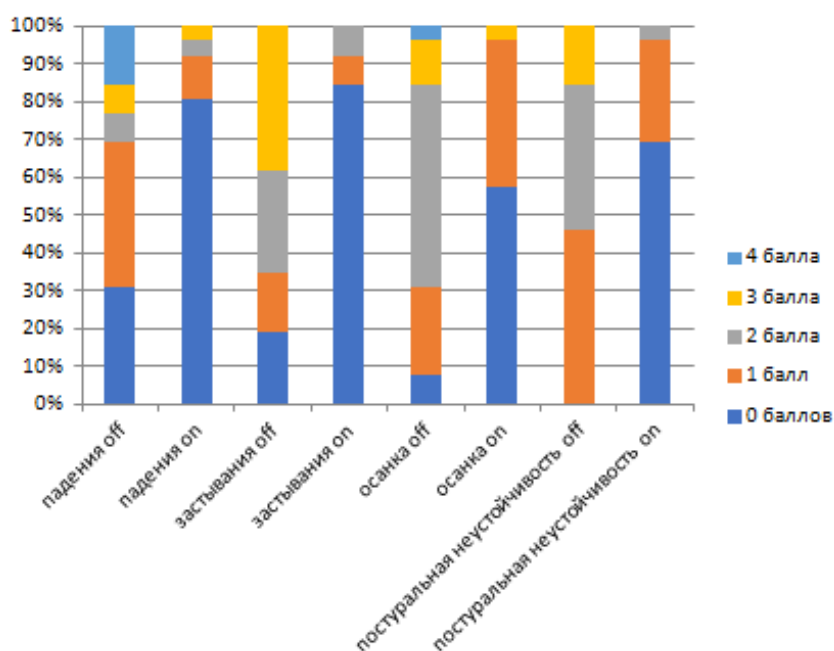


Рисунок 3.1 – Двигательные показатели по шкале GABS в периоды включения и выключения у пациентов с 3 стадией БП по шкале Хен и Яра до операции

Примечание. По оси абсцисс – выраженность двигательных нарушений в баллах в on- и off-периоды. По оси ординат – доля пациентов в процентах, где 100% соответствует общему количеству пациентов с 3 стадией БП (n=26)

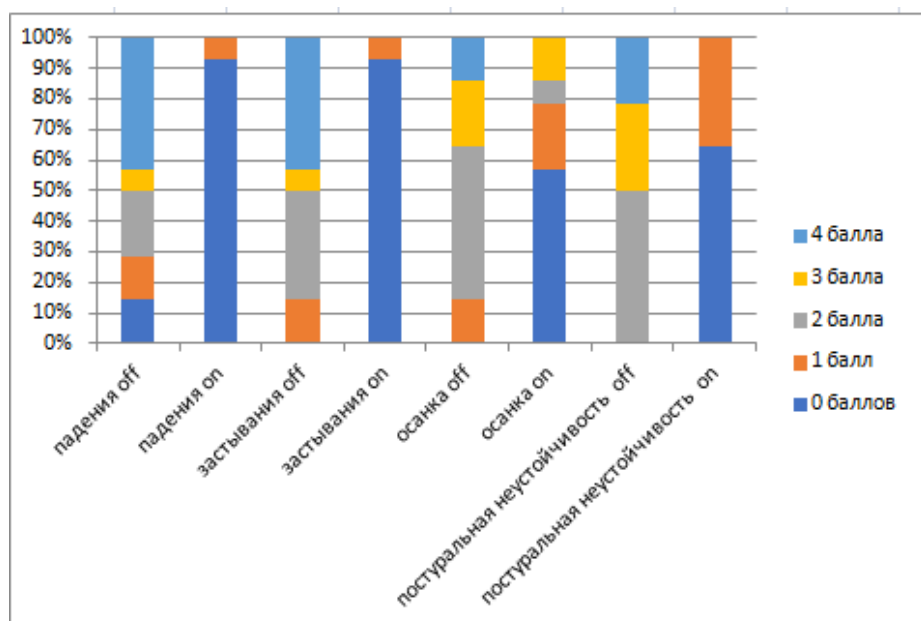


Рисунок 3.2 – Двигательные нарушения по шкале GABS в периоды включения и выключения у пациентов с 4 стадией БП по шкале Хен и Яра до операции.

Примечание. По оси абсцисс - выраженность двигательных показателей в баллах в on- и off- периоды. По оси ординат - доля пациентов в процентах, где 100% соответствует общему количеству пациентов с 4 стадией БП (n=14).

Проведен анализ эффективности дофаминергической терапии в улучшении ходьбы в обычном и в быстром темпе у пациентов основной группы на 3 и 4 стадии БП (рисунки 3.3-3.4).

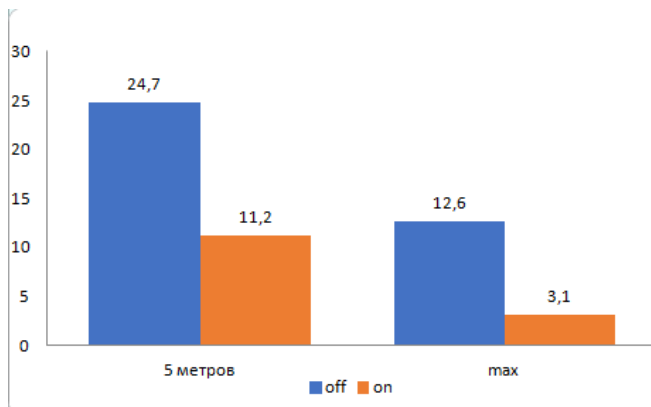


Рисунок 3.3 – Средние значения показателей ходьбы на 5 метров в спокойном темпе и на максимальной скорости (max) в периоды включения и выключения у пациентов с 3 стадией БП по шкале Хен и Яра (n=26) до операции

Примечание. По оси абсцисс - выраженность нарушений показателей ходьбы в on- и off- периоды. По оси ординат - время ходьбы в секундах.

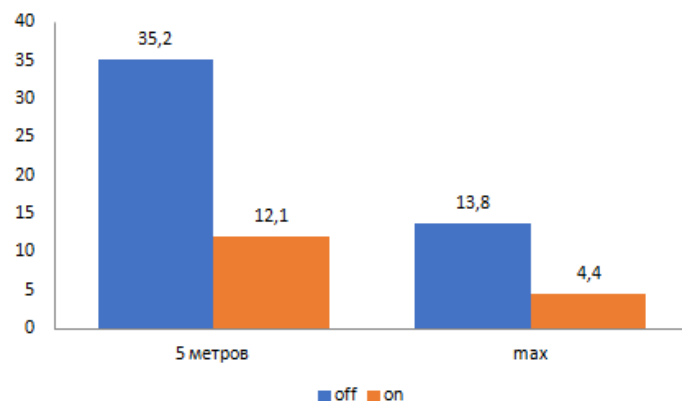


Рисунок 3.4 – Средние значения показателей ходьбы на 5 метров в спокойном темпе и на максимальной скорости (max) в периоды включения и выключения у пациентов с 4 стадией БП по шкале Хен и Яра (n=14) до операции

Примечание. По оси абсцисс – выраженность показателей ходьбы в on- и off- периоды. По оси ординат – время ходьбы в секундах.

Таким образом, прием дофаминергических препаратов привел к статистически достоверному улучшению как обычной, так и быстрой ходьбы ($p < 0,05$) в период "включения", по сравнению с периодом "выключения" у пациентов на 3 и 4 стадиях БП.

Улучшение показателей постуральной устойчивости, осанки и ходьбы на фоне приема препаратов леводопы позволяет прогнозировать высокую эффективность глубокой стимуляции субталамических ядер для уменьшения данных симптомов, что дополнительно может учитываться при отборе кандидатов для проведения нейрохирургического вмешательства.

3.2.7. Оценка постуральных нарушений, расстройств ходьбы и речи у пациентов основной группы с право- и левосторонним дебютом заболевания

Патогенез развития постуральных нарушений и нарушений ходьбы при БП до конца не ясен. Возможную роль может играть сторона дебюта БП, отражающая влияние контралатерального полушария, как область с более выраженными нейродегенеративными изменениями.

В процессе исследования все пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от стороны дебюта заболевания, сопоставимые по длительности болезни, возрасту, суточной дозе леводопы, а также баллу по III разделу шкалы UPDRS. Был проведен анализ постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи у данных подгрупп, что представлено в таблице 3.10.

Так, при правостороннем дебюте в период «выключения» у пациентов основной группы наблюдались более выраженные нарушения устойчивости и нарушение голоса ($p < 0,05$), чем у пациентов с левосторонним дебютом. Также при правостороннем дебюте выявлена тенденция к большим застываниям в период выключения ($p = 0,06$). Различий в период «выключения» в нарушении ходьбы, падениях и нарушения осанки по шкале UPDRS, а также в период «включения» – в показателях равновесия по шкале равновесия Берга, опроснику по застываниям при ходьбе FOG-Q, а также дизартрии в период «включения», в зависимости от стороны дебюта БП, выявлено не было.

Таблица 3.10 – Результаты оценки постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи двух подгрупп основной группы в зависимости от стороны дебюта

Показатели	Правосторонний дебют	Левосторонний дебют	p
	($M \pm \sigma$)	($M \pm \sigma$)	
	n=13	n=27	

Возраст больных (количество лет)	54,1 ± 12,13	57,6 ± 7,04	0,23
Длительность болезни (количество лет)	13,5 ± 3,9	12,4 ± 4,4	0,29
LEDD (мг)	1865,3±1173,7	2058,3±1003,8	0,26
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «включения» (балл)	14,8±5,8	12,0±7,3	0,17
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «выключения» (балл)	57,6±14,6	52,8±16,6	0,49
Неустойчивость по шкале UPDRS в период «выключения» (балл)	1,78 ± 0,16	1,52 ± 0,17	0,02*
Застывания по шкале UPDRS в период «выключения» (балл)	2,69 ± 0,31	2,00 ± 0,23	0,06
Шкала равновесия Берга в период «выключения» (балл)	23,08 ± 4,94	35,00 ± 2,23	0,07
Шкала оценки дизартрии в период «выключения» (балл)	5,08 ± 0,89	3,22 ± 0,60	0,08
Шкала оценки голоса в период «выключения» (балл)	38,62 ± 5,16	25,26 ± 2,84	0,02*

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

3.2.8. Оценка постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи у пациентов основной группы с разной клинической формой БП

Разделение БП на отдельные клинические формы: дрожательную, акинетико-ригидную и смешанную, основывается на тех симптомах, которые в первую очередь превалируют у пациента-ригидность, дрожание или их сочетание. Важную роль в нарушении постуральных рефлексов играет мышечный дисбаланс, в первую очередь связанный с ригидностью мышц.

Проведен анализ поструральных нарушений, расстройств ходьбы, застываний, падений и нарушения речи у пациентов основной группы, разделенных на подгруппы, в зависимости от клинических форм заболевания – смешанной и акинетико-ригидной. Обе подгруппы были сопоставимы по длительности болезни, возрасту, а также по баллу III-го раздела шкалы UPDRS, однако различались по суточной дозе леводопы: у пациентов с акинетико-ригидной формой суточная доза леводопы была выше, чем у пациентов со смешанной формой заболевания ($p < 0,05$). Результаты анализа отражены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Результаты оценки поструральных нарушений, нарушений ходьбы и речи двух подгрупп основной группы в зависимости от клинической формы БП

Показатели	Смешанная ($M \pm \sigma$) n=26	Акинетико- ригидная ($M \pm \sigma$) n=14	p
Возраст больных (количество лет)	57,0±9,5	55,3±8,6	0,72
Длительность болезни (количество лет)	13,0±4,4	12,4±3,94	0,62
LEDD (мг)	1756,2±998,4	2426,5±1053,5	0,01*
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «включения» (балл)	12,5±6,8	13,9±7,2	0,67
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «выключения» (балл)	55,96±16,3	51,7±15,4	0,47
Ходьба по шкале UPDRS в период «выключения» (балл)	3,42 ± 0,38	5,43 ± 0,65	0,01*
Общий балл по шкале GABS в период «выключения» (балл)	51,27 ± 4,97	66,86 ± 4,06	0,03*
Шкала равновесия Берга в период «выключения» (балл)	33,88 ± 2,97	26,00 ± 3,50	0,01*

Шкала оценки дизартрии в период «выключения» (балл)	$3,04 \pm 0,58$	$5,29 \pm 0,89$	0,03*
Речь по шкале UPDRS в период «выключения» (балл)	$1,96 \pm 0,22$	$3,29 \pm 0,47$	0,02*
Опросник по застываниям при ходьбе FOG-Q в период «включения» (балл)	$12,54 \pm 1,21$	$16,79 \pm 0,89$	0,03*
5 метров- время обычной ходьбы в период «включения» (балл)	$4,88 \pm 0,31$	$6,07 \pm 0,47$	0,03*
5 метров- время быстрой ходьбы в период «включения» (балл)	$2,92 \pm 0,28$	$3,71 \pm 0,30$	0,004*
TUG-10 метров в период «включения» (балл)	$10,65 \pm 0,50$	$12,07 \pm 0,54$	0,08

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Так, у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания в период «выключения» наблюдались более выраженные нарушения ходьбы, равновесия и речи, а в период «включения» - более выраженные застывания и снижение скоростных показателей как обычной, так и быстрой ходьбы, чем при смешанной форме БП ($p < 0,05$). Достоверных отличий между формами в период «выключения» по выраженности застываний, падений, изменения осанки по шкале UPDRS и скоростных показателей ходьбы, а в период «включения» - по шкале равновесия Берга, получено не было. Таким образом акинетико-ригидная форма предполагает назначение более высоких доз препаратов леводопы для коррекции двигательного дефицита, а также развитие более выраженных нарушения равновесия и ходьбы в период «выключения» и больший риск развития застываний и снижения скорости ходьбы в период «включения».

3.2.9. Оценка постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи у пациентов основной группы с разным темпом прогрессирования заболевания

Темп прогрессирования болезни отражает скорость перехода от стадии к стадии БП, сопровождаясь увеличением выраженности постуральных нарушений и расстройств ходьбы.

Проведен анализ зависимости выраженности постуральных нарушений, расстройств ходьбы, застываний, падений и нарушения речи от темпа прогрессирования БП. Для этого пациентов основной группы разделили на три подгруппы по скорости прогрессирования заболевания, все

подгруппы были сопоставимы по длительности болезни, возрасту, суточной дозе леводопы. Результаты анализа отражены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Результаты оценки постуральных нарушений, расстройств ходьбы и речи трех подгрупп основной группы в зависимости от темпа прогрессирования БП

Показатели	медленный ($M \pm \sigma$) (n=13)	умеренный ($M \pm \sigma$) (n=22)	Быстрый ($M \pm \sigma$) (n=5)	p
Возраст больных (количество лет)	58,4±10,7	57,3±9,5	54,1±8,1	M Vs Б p=0,31 У Vs Б p=0,52 У Vs М p=0,95
Длительность болезни (количество лет)	13,3±4,9	12,6±3,7	11,0±1,9	M Vs Б p=0,45 У Vs Б p=0,65 У Vs М p=0,82
LEDD (мг)	1557,4±661, 3	1951,8±1095, 2	2112,3±111 2,9	M Vs Б p=0,3 У Vs Б p=0,49 У Vs М p=0,85
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «включения» (балл)	8,6±4,7	12,6±6,9	14,2±7,1	M Vs Б p=0,08 У Vs Б p=0,62 У Vs М p=0,35
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «выключения» (балл)	40,8±13,5	50,9±15,9	59,7±14,5	M Vs Б p=0,03* У Vs Б p=0,09 У Vs М p=0,23
Ходьба по шкале UPDRS в период «выключения» (балл)	2,40 ± 0,40	4,00 ± 0,55	4,59 ± 0,54	M Vs Б p<0,0001* У Vs Б p=0,04*
Неустойчивость по шкале UPDRS в период «выключения» (балл)	0,80 ± 0,20	1,46 ± 0,21	2,18 ± 0,21	M Vs Б p<0,0001* У Vs Б p<0,0001*
Шкала равновесия Берга в период «выключения» (балл)	42,20 ± 0,66	35,62 ± 3,28	25,95 ± 3,42	M Vs Б p<0,0001* У Vs Б p<0,0001*

*при p<0,05 различия статистически достоверны

Таблица 3.12 демонстрирует, что быстрый темп прогрессирования заболевания статистически достоверно сопровождался более выраженными нарушениями ходьбы и равновесия в период

«выключения», чем медленный и умеренный темп прогрессирования ($p < 0,05$). Достоверных отличий в период «выключения» по частоте застываний, падений, нарушению осанки и речи, а в период «включения» - по устойчивости, застываниям и нарушению речи, в зависимости от темпа прогрессирования заболевания, получено не было.

3.2.10. Оценка постуральных нарушений, расстройств ходьбы и речи у пациентов основной группы разного возраста

Пожилой возраст больного, с одной стороны, предполагает более выраженный двигательный дефицит, с другой стороны - увеличивает риск развития нарушений, не реагирующих на терапию леводопой.

Проведен анализ показателей равновесия по шкале равновесия Берга, дизартрии по шкале оценки дизартрии, а также балла по III разделу шкалы UPDRS в периоды «включения» и «выключения» у пациентов двух подгрупп основной группы - моложе и старше 60 лет. Обе подгруппы больных были сопоставимы по длительности болезни и суточной дозе леводопы. Результат оценки представлен в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Результаты оценки постуральных нарушений, нарушений ходьбы и речи двух подгрупп основной группы в зависимости от возраста больных на момент включения в исследование

Показатели	До 60 лет ($M \pm \sigma$) n=25	60 лет и более ($M \pm \sigma$) n=15	p
Длительность болезни (количество лет)	12,2±3,7	13,9±4,9	0,32
LEDD (мг)	2131,4±1095,6	1729,6±959,2	0,12
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «включения» (балл)	12,96±6,9	13,0±7,1	0,71
Балл по III разделу шкалы UPDRS в период «выключения» (балл)	57,04±16,6	49,7±13,9	0,16
Шкала равновесия Берга в период «выключения» (балл)	31,08 ± 3,26	32,87 ± 3,14	0,88
Шкала равновесия Берга в период «включения» (балл)	54,80 ± 0,32	53,57 ± 0,55	0,03*

Шкала оценки дизартрии в период «выключения» (балл)	4,08 ± 0,73	3,40 ± 0,63	0,85
Шкала оценки дизартрии в период «включения» (балл)	1,88 ± 0,40	1,80 ± 0,33	0,78

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Таким образом, в период «включения» и «выключения» пациенты обеих подгрупп не отличались друг друга по выраженности двигательного дефицита- балл по III-му разделу шкалы UPDRS статистически достоверно не отличался между подгруппами как в период «включения», так и в период «выключения». Так же не было выявлено различий в подгруппах при оценке дизартрии, независимо от фазы действия леводопы. Однако, при отсутствие разницы между подгруппами по баллу шкалы равновесия Берга в период «выключения» ($p=0,88$), в период «включения» было выявлено различие - в подгруппе пациентов старше 60 лет балл по шкале равновесия Берга был статистически достоверно ниже, чем в подгруппе пациентов моложе 60 лет ($p < 0,05$), что позволяет предположить, что с возрастом эффективность препаратов леводопы в коррекции равновесия снижается.

3.3. Корреляционный анализ взаимосвязей между нарушениями ходьбы, постуральной неустойчивостью и аксиальными симптомами у пациентов основной группы в дооперационном периоде

Постуральные нарушения и расстройства ходьбы являются двигательными симптомами, затрудняющими передвижение тела в пространстве и поддержание равновесия. В рамках исследования были проведены корреляционные анализы для выявления взаимосвязей между постуральными симптомами, нарушением ходьбы, симптомами паркинсонизма, нарушением речевых функций, а также установление возможных связей между нарушениями равновесия и ходьбы с аффективными и когнитивными расстройствами.

3.3.1. Корреляционный анализ взаимосвязей между постуральными нарушениями и расстройствами функции ходьбы у пациентов основной группы

Нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость часто встречаются у пациентов с БП, таким образом можно предполагать наличие взаимосвязи этих симптомов между собой.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между показателями отдельных разделов шкалы UPDRS, оцененных в период «выключения» и отражающих наличие у пациентов основной группы застываний, нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости и падений. Результат корреляционного анализа представлен в таблице 3.14.

Так, несмотря на частое сочетание данных симптомов у пациентов, выявленные корреляционные связи имели только слабую степень выраженности.

Таблица 3.14 – Корреляционные связи у пациентов основной группы в период «выключения» между проявлениями застываний, нарушением ходьбы, неустойчивости и падениями

Оценка по шкале в период «выключения»	Неустойчивость по шкале UPDRS	Падения по шкале UPDRS
Застывания по шкале UPDRS	R= 0,45 *P=0,003	R= 0,38 *P=0,01
Ходьба по шкале UPDRS	R= 0,44 P=0,05	R= 0,32 P=0,6

*p<0,05, R<0,2 очень слабая связь, R 0,2-0,5 слабая связь, R 0,5-0,7 средняя связь, R 0,7-0,9 сильная связь

3.3.2. Корреляционный анализ взаимосвязей между показателями постуральных нарушений, расстройств ходьбы и симптомами паркинсонизма, нарушением речи в период «выключения» у пациентов основной группы

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между параметрами, отражающими выраженность постуральных нарушений, расстройств ходьбы, а также проявления паркинсонизма, нарушения речи и глотания. В данный анализ вошли показатели, полученные в период «выключения». Данные корреляционного анализа отражены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Корреляционные связи проявлений неустойчивости, падений, нарушений ходьбы и застываний с показателями паркинсонизма и нарушением речи в период «выключения» у пациентов основной группы

Оценка по шкале в период «выключения»	Ригидность мышц шеи по шкале UPDRS	Общая ригидность по шкале UPDRS	Гипокинезия по шкале UPDRS	Речь по шкале UPDRS	Глотание по шкале UPDRS	Дизартрия по шкале оценки дизартрии
Неустойчивость по шкале UPDRS	R= 0,32 *P=0,04	R= 0,53 *P<0,001	R= 0,51 *P=0,001	R= 0,46 *P=0,002	R=0,22 P=0,16	R= 0,56 *P<0,001
Падения по шкале UPDRS	R= 0,46 *P=0,003	R= 0,35 *P=0,02	R= 0,51 *P=0,001	R= 0,37 *P=0,01	R=0,12 P=0,45	R= 0,34 *P=0,02

Ходьба по шкале UPDRS	R= 0,38 *P=0,01	R= 0,63 *P<0,001	R= 0,56 *P<0,001	R= 0,55 *P<0,001	R= 0,14 P=0,18	R= 0,41 *P=0,004
Застывания по шкале UPDRS	R= 0,25 P=0,11	R= 0,29 P=0,06	R= 0,37 *P=0,01	R= 0,29 P=0,06	R= 0,002 P=0,99	R= 0,47 *P=0,002

* $p<0,05$, $R<0,2$ очень слабая связь, $R 0,2-0,5$ слабая связь, $R 0,5-0,7$ средняя связь, $R 0,7-0,9$ сильная связь

Таблица 3.15 демонстрирует, что в результате анализа были выявлены корреляционные связи средней степени выраженности между проявлениями гипокинезии и неустойчивости ($R=0,51$), гипокинезии и падениями ($R=0,51$), а также гипокинезией и нарушением ходьбы ($R=0,56$). Средней степени выраженности корреляционная связь также была выявлена между общей ригидностью и неустойчивостью ($R=0,53$), общей ригидностью и нарушением ходьбы ($R=0,63$), между нарушением ходьбы и нарушением речи ($R=0,55$), а также между неустойчивостью и дизартрией в период «выключения» ($R=0,56$).

3.3.3. Корреляционный анализ взаимосвязей между показателями специальных шкал, отражающих постуральные нарушения и расстройства ходьбы, и нарушением речи в период «включения» у пациентов основной группы

В рамках исследования был проведен корреляционный анализ взаимосвязей между параметрами ходьбы в период «включения» и наличием другой аксиальной симптоматики в период «включения» – степенью дизартрии. Для этого корреляционного анализа были использованы параметры специальных шкал в период «включения» (общий балл шкалы GABS, отражающий выраженность нарушений ходьбы и равновесия; балл шкалы равновесия Берга; балл опросника по застываниям при ходьбе FOG-Q; а также общий балл шкалы оценки уверенности в выполнение определенных действий ABC, который оценивался независимо от периода действия леводопы. Выявленные корреляционные связи отражены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Корреляционные связи в период «включения» между показателями специальных шкал, отражающих постуральную функцию, ходьбу и баллами оценки дизартрии у пациентов основной группы

Оценка по специальным шкалам в период «включения»	Общий балл по шкале GABS	Шкала равновесия Берга	Опросник по застываниям при ходьбе FOG-Q	Шкала ABC
---	--------------------------------	------------------------------	---	-----------

Дизартрия по шкале оценки дизартрии	R= 0,52 *P=0,001	R= -0,23 P=0,1	R= 0,41 *P=0,009	R= -0,47 *P=0,002
-------------------------------------	-----------------------------------	-------------------	-----------------------------------	------------------------------------

* $p < 0,05$, $R < 0,2$ очень слабая связь, R от 0,2 до 0,5 слабая связь, R от 0,5 до 0,7 средняя связь, R от 0,7-0,9 сильная связь

В период «включения» была выявлена корреляционная связь средней степени выраженности между дизартрией и общим баллом шкалы GABS, отражающим наличие нарушений ходьбы и равновесия.

3.3.4. Корреляционный анализ взаимосвязей между скоростными показателями ходьбы и проявлениями паркинсонизма, нарушением речи и глотания у пациентов основной группы

Проведенный корреляционный анализ был направлен на поиск клинической взаимосвязи скоростных характеристик ходьбы с симптомами паркинсонизма, а также другими аксиальными нарушениями (нарушением речи и глотания) при БП.

Первый анализ включил поиск корреляционных взаимосвязей в период «выключения». Результаты анализа представлены в таблице 3.17, которая демонстрирует наличие средней степени выраженности корреляционных связей между нарушением обычной и быстрой ходьбы и общей ригидностью (для обычной ходьбы – $R = 0,58$, для быстрой ходьбы – $R = 0,64$), нарушением обычной и быстрой ходьбы и гипокинезией (для обычной ходьбы – $R = 0,52$, для быстрой ходьбы – $R = 0,58$). Выявлена корреляционная связь высокой степени выраженности между нарушением быстрой ходьбы и дизартрией ($R = 0,71$).

Таблица 3.17 – Корреляционные связи в период «выключения» между скоростными показателями ходьбы и показателями паркинсонизма, нарушения речи у пациентов основной группы

Скоростные показатели ходьбы по шкале GABS в период «выключения»	Ригидность мышц шеи по шкале UPDRS	Общая ригидность по шкале UPDRS	Гипокинезия по шкале UPDRS	Речь по шкале UPDRS	Глотание по шкале UPDRS	Дизартрия по шкале оценки дизартрии
5 метров-время обычной ходьбы	$R = 0,34$ $*P = 0,03$	$R = 0,58$ $*P < 0,001$	$R = 0,52$ $*P = 0,001$	$R = 0,37$ $*P = 0,01$	$R = 0,31$ $P = 0,05$	$R = 0,48$ $*P = 0,002$

5 метров- время быстрой ходьбы	R= 0,42 *P=0,006	R= 0,64 *P<0,001	R= 0,58 *P<0,001	R= 0,50 *P=0,001	R= 0,12 P=0,4	R= 0,71 *P<0,001
Тест TUG-10 метров	R= 0,44 *P=0,004	R= 0,59 *P<0,01	R= 0,61 *P<0,01	R= 0,48 *P=0,001	R= -0,06 P=0,7	R= 0,68 *P<0,01

*p<0,05, R<0,2 очень слабая связь, R от 0,2 до 0,5 слабая связь, R от 0,5 до 0,7 средняя связь, R от 0,7-0,9 сильная связь

Второй анализ включил поиск корреляционных взаимосвязей в период «включения». Результаты анализа представлены в таблице 3.18, которая демонстрирует наличие средней степени выраженности корреляционной связи между нарушением быстрой ходьбы и дизартрией (R= 0,54).

Таблица 3.18 – Корреляционные связи в период «включения» между скоростными показателями ходьбы и дизартрией у пациентов основной группы

Показатели по шкале в период «включения»	5 метров- время обычной ходьбы по шкале GABS	5 метров- время быстрой ходьбы по шкале GABS	Тест TUG-10 метров по шкале GABS
Дизартрия по шкале оценки дизартрии	R= 0,12 P=0,4	R= 0,54 *P<0,001	R= 0,49 *P=0,001

*p<0,05, R<0,2 очень слабая связь, R от 0,2 до 0,5 слабая связь, R от 0,5 до 0,7 средняя связь, R от 0,7-0,9 сильная связь

Таким образом, наличие дизартрии клинически взаимосвязано со снижением скорости быстрой и обычной ходьбы в период «выключения», и снижением скорости быстрой ходьбы в период «включения».

3.3.5. Корреляционный анализ взаимосвязей между поструральными нарушениями, расстройствами ходьбы и показателями аффективных и когнитивных шкал у пациентов основной группы

Наличие когнитивных и аффективных расстройств могут дополнительно усугублять нарушения поструральных функций и нарушение ходьбы у пациентов с БП.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между показателями специальных шкал, отражающих поструральные функции и нарушение ходьбы в период «включения», и результатами тестирования по когнитивным и аффективным шкалам, которые проводились пациентам также в период «включения», что отражено в таблице 3.19.

Так, выявлена формально слабая, но близкая к средней степени корреляционная связь между застываниями и показателями тревоги ($R = 0,46$), а также отрицательная, формально слабая, но близкая к средней степени, корреляционная связь между баллом по шкале ABC и показателями тревоги ($R = -0,47$), указывающая на то, что при снижении уверенности в выполнение определенных действий у пациентов увеличивается тревога. Выявлена положительная формально слабая, но близкая к средней, корреляционная связь между баллом по шкале ABC и общим баллом по шкале MoCA ($R = 0,49$), что отражает взаимосвязь между уверенностью в выполнение действий и сохранностью когнитивных функций пациентов.

Таблица 3.19 – Корреляционные связи в период «включения» между показателями постуральных нарушений, нарушений ходьбы и баллами по шкале MMSE, MoCA, госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациентов основной группы

Показатели специальных шкал в период «включения»	Общий балл по шкале MoCA	Общий балл по шкале MMSE	Госпитальная шкала тревоги и депрессии Раздел тревога	Госпитальная шкала депрессии Раздел депрессия
Общий балл по шкале GABS	$R = -0,29$ $P = 0,06$	$R = -0,21$ $P = 0,1$	$R = 0,20$ $P = 0,2$	$R = 0,32$ $*P = 0,04$
Шкала равновесия Берга	$R = 0,09$ $P = 0,5$	$R = 0,05$ $P = 0,7$	$R = 0,03$ $P = 0,8$	$R = -0,23$ $P = 0,1$
Опросник по застываниям при ходьбе FOG-Q	$R = -0,23$ $P = 0,1$	$R = -0,17$ $P = 0,2$	$R = 0,46$ $*P = 0,003$	$R = 0,28$ $P = 0,07$
5 метров- время обычной ходьбы	$R = 0,27$ $P = 0,09$	$R = 0,07$ $P = 0,6$	$R = 0,03$ $P = 0,8$	$R = 0,27$ $P = 0,08$
5 метров- время быстрой ходьбы	$R = -0,09$ $P = 0,5$	$R = -0,20$ $P = 0,1$	$R = 0,35$ $*P = 0,002$	$R = 0,17$ $P = 0,2$
Тест TUG-10 метров	$R = -0,07$ $P = 0,6$	$R = -0,22$ $P = 0,1$	$R = 0,32$ $*P = 0,04$	$R = 0,21$ $P = 0,1$
ABC	$R = 0,49$ $*P = 0,001$	$R = 0,42$ $*P = 0,007$	$R = -0,47$ $*P = 0,002$	$R = -0,37$ $*P = 0,01$

* $p < 0,05$, $R < 0,2$ очень слабая связь, R от 0,2 до 0,5 слабая связь, R от 0,5 до 0,7 средняя связь, R от 0,7-0,9 сильная связь

3.4. Динамика постуральных функций и нарушений ходьбы на фоне хронической электростимуляции субталамических ядер у пациентов основной группы

Пациентам основной группы было проведено нейрохирургическое вмешательство – двусторонняя имплантация электродов в субталамическое ядро для осуществления хронической электростимуляции головного мозга. У пациентов основной группы оценивались моторные симптомы, нарушения постуральных функций и нарушения ходьбы через 3, 6 и 12 месяцев после проведенного нейрохирургического вмешательства.

3.4.1. Динамика показателей симптомов паркинсонизма у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции

У всех пациентов основной группы проведен анализ динамики симптомов паркинсонизма через 3, 6 и 12 месяцев на фоне глубокой стимуляции мозга (ГСМ), результаты которого отражены в таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Динамика симптомов паркинсонизма на фоне ГСМ у пациентов основной группы

Показатель по шкале UPDRS, баллы	До операции (n=40) M ± Std.Err	Через 3 месяца (n=40) M ± Std.Err	Через 6 месяцев (n=40) M ± Std.Err	Через 12 месяцев (n=40) M ± Std.Err	p
Балл по III разделу в период «выключения»	52,15±2,98	14,45±1,49	14,30±1,37	15,23±1,65	До Vs 3 мес *p < 0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001 До Vs 12 мес *p < 0,0001
Балл по III разделу в период «включения»	12,33±1,16	7,10±0,88	6,77±0,73	8,32±0,85	До Vs 3 мес *p =0,0004 До Vs 6 мес *p=0,0003 До Vs 12 мес *p=0,01
Тремор в период «выключения»	7,07±0,89	1,87±0,36	1,87±0,37	1,85±0,35	До Vs 3 мес *p < 0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001 До Vs 12 мес *p < 0,0001
Ригидность в период «выключения»	15,05 ± 0,77	3,57 ± 0,44	4,05 ± 0,39	4,35 ± 0,50	До Vs 3 мес *p < 0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001 До Vs 12 мес *p < 0,0001

Гипокинезия в период «выключения»	28,78 ± 1,63	7,22 ± 0,98	8,650 ± 1,07	8,35 ± 1,00	До Vs 3 мес *p < 0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001 До Vs 12 мес *p < 0,0001
-----------------------------------	--------------	-------------	--------------	-------------	--

*при p<0,05 различия статистически достоверны

Таким образом, двусторонняя стимуляция субталамического ядра привела к достоверному уменьшению баллов III-го раздела шкалы UPDRS как в период «включения», так и в период «выключения»; уменьшению выраженности тремора, ригидности и гипокинезии в период «выключения» уже через 3 месяца после операции с сохранением уровня показателей на протяжении всего периода наблюдения (p<0,05).

3.4.2. Динамика поструральных функций и нарушений ходьбы у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции

У пациентов основной группы был проведен анализ динамики симптомов поструральной неустойчивости, нарушений ходьбы, застываний и падений в период «выключения» по шкале UPDRS через 3, 6 и 12 месяцев на фоне хронической электростимуляции, что отражено в таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Динамика показателей поструральной устойчивости, нарушений ходьбы, застываний и падений в период «выключения» на фоне ГСМ у пациентов основной группы

Показатель по шкале UPDRS в период «выключения», баллы	До операции (n=40) M ± Std.Err	Через 3 месяца (n=40) M ± Std.Err	Через 6 месяцев (n=40) M ± Std.Err	Через 12 месяцев (n=40) M ± Std.Err	p
Неустойчивость	1,77±0,15	0,40±0,08	0,55±0,08	0,82±0,15	До Vs 3 мес *p < 0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001 До Vs 12 мес *p < 0,0001
Падения	0,85±0,15	0,27±0,09	0,35±0,09	0,35±0,11	До Vs 3 мес *p = 0,001 До Vs 6 мес *p = 0,005 До Vs 12 мес *p = 0,003
Застывания	2,05 ± 0,22	0,90± 0,31	0,77± 0,14	1,0 ± 0,18	До Vs 3 мес *p < 0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001 До Vs 12 мес *p < 0,001
Ходьба	4,12±0,36	1,00±0,21	1,37±0,23	1,72±0,24	До Vs 3 мес *p < 0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001

					До Vs 12 мес *p <0,0001
--	--	--	--	--	-------------------------

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Таким образом, при хронической электростимуляции у пациентов основной группы выявлено достоверное уменьшение в периоде «выключения» выраженности неустойчивости, падений, застываний и нарушений ходьбы по шкале UPDRS ($p < 0,05$), что совпадает с хорошей реакцией данных симптомов на прием леводопы на дооперационном этапе.

3.4.3. Динамика показателей специальных шкал, оценивающих постуральные функции и нарушения ходьбы, у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции

Проведен анализ динамики показателей специальных шкал, оценивающих постуральные функции и ходьбу, как в период «включения», так и в период «выключения», у пациентов основной группы, что отражено в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Динамика показателей специальных шкал на фоне ГСМ у пациентов основной группы

Показатели шкалы, баллы	До операции (n=40) M ± Std.Err	Через 3 месяца (n=40) M ± Std.Err	Через 6 месяцев (n=40) M ± Std.Err	Через 12 месяцев (n=40) M ± Std.Err	p
Общий балл шкалы GABS в период «выключения»	56,73±3,69	9,75±1,22	11,05±1,41	12,95±1,83	До Vs 3 мес *p <0,0001 До Vs 6 мес *p <0,0001 До Vs 12 мес *p <0,0001
Шкала равновесия Берга в период «выключения»	31,13±2,34	53,50±0,50	53,48±0,46	52,70±0,58	До Vs 3 мес *p <0,0001 До Vs 6 мес *p < 0,0001 До Vs 12 мес *p <0,0001
Общий балл шкалы GABS в период «включения»	7,70±0,88	3,82±0,74	4,65±0,80	6,47±0,99	До Vs 3 мес *p <0,0001 До Vs 6 мес *p = 0,003 До Vs 12 мес p=0,17
Шкала равновесия	54,33±0,29	54,80±0,35	53,55±1,34	54,15±0,33	До Vs 3 мес p= 0,1 До Vs 6 мес p = 0,2 До Vs 12 мес p = 0,6

Берга в период «включения»					
Общий балл шкалы ABC	55,10±2,60	71,85±2,35	68,95±2,79	65,85±2,51	До Vs 3 мес *p <0,0001 До Vs 6 мес *p = 0,0008 До Vs 12 мес *p = 0,005

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Таблица 3.22 демонстрирует, что проведенное нейрохирургическое вмешательство привело к достоверному улучшению в период «выключения» общего балла шкалы GABS, балла шкалы равновесия Берга, а также балла шкалы уверенности в выполнении определенных действий шкалы ABC с 3-го месяца наблюдения и на протяжении всего исследования ($p < 0,05$). При этом, ГС СТЯ не оказала значимого влияния на показатели равновесия по шкале равновесия Берга в период «включения» ($p > 0,05$), привела только к транзиторному улучшению общего балла шкалы GABS в период «включения» через 3 и 6 месяцев после операции ($p < 0,05$) с возвращением показателей к дооперационному уровню через 12 месяцев наблюдения ($p > 0,05$).

3.4.4. Динамика скоростных показателей ходьбы у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции

Всем пациентам основной группы проведен анализ изменения скоростных показателей ходьбы по отдельным разделам шкалы GABS на фоне хронической стимуляции, что отражено в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Динамика скоростных показателей ходьбы на фоне ГСМ у пациентов основной группы

Показатели шкалы GABS, баллы	До операции (n=40) M ± Std.Err	Через 3 месяца (n=40) M ± Std.Err	Через 6 месяцев (n=40) M ± Std.Err	Через 12 месяцев (n=40) M ± Std.Err	p
Обычная ходьба,	11,78±2,13	5,35±0,16	5,60±0,17	6,15±0,26	До Vs 3 мес *p=0,002 До Vs 6 мес *p =0,002 До Vs 12 мес *p = 0,009

5 метров в период «выключения»					
Быстрая ходьба, 5 метров в период «выключения»	10,38±2,13	3,30±0,16	3,32±0,16	3,45±0,23	До Vs 3 мес *p < 0,002 До Vs 6 мес *p < 0,002 До Vs 12 мес *p < 0,003
Обычная ходьба, 5 метров в период «включения»	5,30±0,27	4,40±0,11	4,50±0,12	4,85±0,14	До Vs 3 мес *p = 0,002 До Vs 6 мес *p = 0,006 До Vs 12 мес p = 0,1
Быстрая ходьба, 5 метров в период «включения»	3,20±0,21	2,62±0,09	2,57±0,12	2,60±0,09	До Vs 3 мес *p = 0,04 До Vs 6 мес *p = 0,008 До Vs 12 мес *p = 0,02

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Таким образом, глубокая стимуляция мозга достоверно улучшила скорость обычной и быстрой ходьбы в периоде «выключения» и быстрой ходьбы в период «включения» уже через 3 месяца после проведенного вмешательства, с сохранением показателей на всем периоде наблюдения. Обычная ходьба в период «включения» при первоначальном улучшении через 3 и 6 месяцев после операции, через 12 месяцев возвратилась к дооперационным параметрам ($p=0,1$).

3.4.5. Динамика показателей уверенности в выполнении определенных действий шкалы АВС у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции

Уверенность в выполнении определенных действий значимо отражает как возможность самостоятельной активности пациента, так и его повседневный двигательный потенциал. В связи с этим, отдельно был проведен анализ динамики изменения уверенности в выполнении трех действий на фоне хронической электростимуляции, которые на дооперационном этапе сопровождалась самыми низкими показателями уверенности: «встать на стул и потянуться за чем-либо», «вступить на эскалатор или сойти с него с пакетами в руках, при невозможности держаться за перила» и «ходьба по обледенелому тротуару».

Динамика изменения уверенности в выполнение этих действий после операции отражена в рисунках 3.5-3.7.

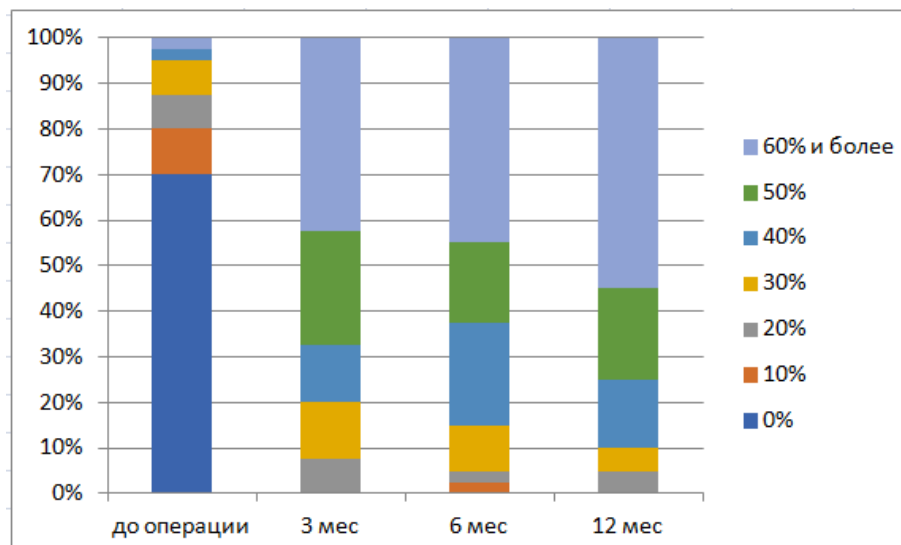


Рисунок 3.5 – Динамика уверенности в выполнении действия «встать на стул и потянуться за чем-либо» в процентах по шкале ABC у пациентов основной группы

Примечание. По оси абсцисс – уверенность в процентах по шкале ABC у пациентов на 4 этапах наблюдения (до операции, через 3, 6 и 12 месяцев после операции). По оси ординат – доля пациентов в процентах, где 100% соответствует общему количеству пациентов (n=40).

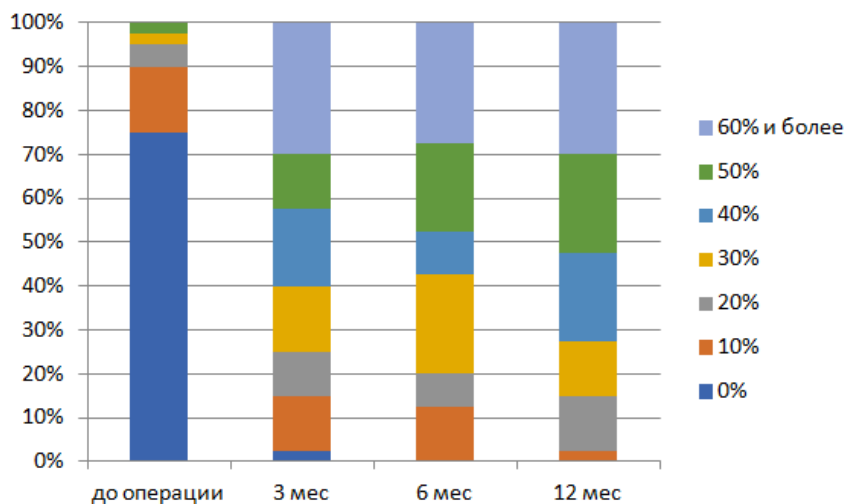


Рисунок 3.6 – Динамика уверенности в выполнении действия «вступить на эскалатор или сойти с него с пакетами в руках, при невозможности держаться за перила» в процентах по шкале ABC у пациентов основной группы

Примечание. По оси абсцисс – уверенность в процентах по шкале ABC у пациентов на 4 этапах наблюдения (до операции, через 3, 6 и 12 месяцев после операции). По оси ординат – доля пациентов в процентах, где 100% соответствует общему количеству пациентов (n=40).

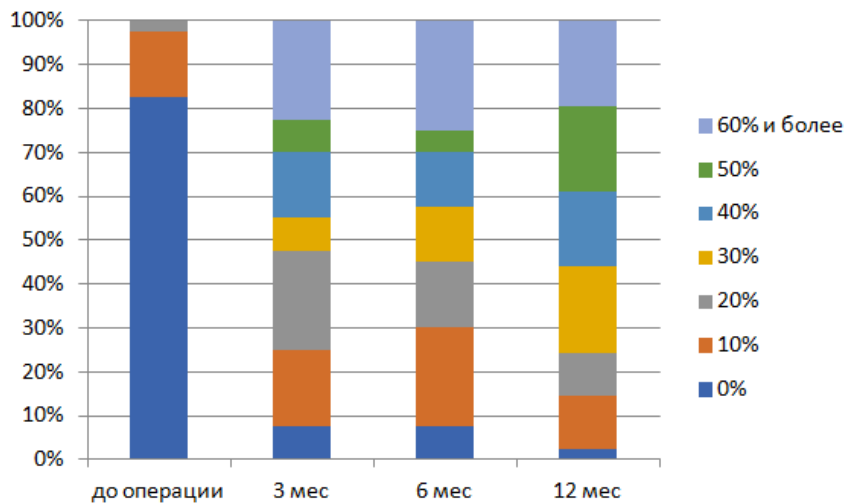


Рисунок 3.7 – Динамика уверенности в выполнении действия «ходьба по обледенелому тротуару» в процентах по шкале ABC у пациентов основной группы

Примечание. По оси абсцисс – уверенность в процентах по шкале ABC у пациентов на 4 этапах наблюдения (до операции, через 3, 6 и 12 месяцев после операции). По оси ординат – доля пациентов в процентах, где 100% соответствует общему количеству пациентов ($n=40$).

Как демонстрируют представленные рисунки 3.5-3.7, проведенное оперативное вмешательство привело к достоверному увеличению уверенности при выполнении данных действий ($p<0,001$), которое оставалось на неизменном высоком уровне в течение последующих 12 месяцев наблюдения ($p>0,05$).

3.4.6. Динамика изменения речи и глотания у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции

Речь является одной из аксиальных функций, которая может измениться на фоне ГСМ. Всем пациентам основной группы был проведен анализ динамики дизартрии и нарушений глотания на фоне хронической электростимуляции, что отражено в таблице 3.24.

Так, нейрохирургическое вмешательство привело к транзиторному уменьшению дизартрии через 3 месяца в период «выключения» ($p<0,05$), но в последующие 6 и 12 месяцев наблюдалось возвращение выраженности дизартрии в период «выключения» к дооперационному уровню ($p>0,05$). Степень выраженности дизартрии в периоде «включения» в первые 3 и 6 месяцев на фоне ГСМ оставалась на дооперационном уровне; тогда как через 12 месяцев была выявлена динамика в виде нарастания дизартрии в период «включения» по сравнению с дооперационным уровнем ($p<0,05$). Полученные результаты показали отсутствие влияния стимуляции субталамических ядер на нарушение глотания в течение всего периода наблюдения.

Таблица 3.24 – Динамика дизартрии и глотания на фоне ГСМ у пациентов основной группы

Показатели шкал, баллы	До операции	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	p
Дизартрия шкалы оценки дизартрии в период «выключения»	3,82±0,51	2,27±0,32	2,62±0,33	3,20±0,45	До Vs 3 мес *p=0,03 До Vs 6 мес p= 0,1 До Vs 12 мес p= 0,3
Дизартрия шкалы оценки дизартрии в период «включения»	1,85±0,27	1,47±0,22	2,12±0,32	2,75±0,34	До Vs 3 мес p=0,3 До Vs 6 мес p=0,8 До Vs 12 мес p<0,0001*
Глотание шкалы UDDRS в период «выключения»	0,65±0,09	0,42±0,09	0,50±0,10	0,67±0,11	До Vs 3 мес p =0,08 До Vs 6 мес p=0,2 До Vs 12 мес p=0,9

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Была также проведена оценка отдельных случаев дизартрии у пациентов после перенесенной нейрохирургической операции. Все случаи дизартрии, выявленные в процессе исследования, укладывались в рамки легкой дизартрии- от 6 до 19 баллов по шкале оценки дизартрии (Балашова И.Н., Ванчакова Н.П., 2016 г.).

В период «выключения» до операции легкая степень дизартрии выявлялась у 12 из 40 пациентов основной группы (30%), а через 12 месяцев на фоне ГСМ - только у 5 из 40 пациентов (12,5%). При этом из 12 пациентов, имеющих дизартрию в периоде «выключения» до операции, через 12 месяцев на фоне нейростимуляции у 9 пациентов произошло улучшение речи (у 8 пациентов до полного регресса речевых расстройств, у 1 пациента до самых легких проявлений); у 1 пациента дизартрия осталась на прежнем уровне, у 2-х она немного выросла, не выходя за параметры легкой дизартрии; у 1 пациента дизартрия легкой степени в периоде «выключения» появилась впервые на фоне ГСМ.

В период «включения» дизартрия легкой степени до операции выявлялась у 2 из 40 пациентов основной группы (5%), причем у обоих пациентов дизартрия легкой степени также присутствовала и в периоде «выключения». Через двенадцать месяцев на фоне глубинной стимуляции субталамических ядер легкая дизартрия в периоде «включения» в основной группе выявлялась уже у 4 пациентов из 40 (10%), при этом из них только у 1 пациента дизартрия в периоде «включения» была на дооперационном периоде, тогда как у троих появилась впервые.

Таким образом, нейростимуляция повышает риск развития дизартрии в период «включения», что снижает эффективность дофаминергической терапии в коррекции речевых расстройств.

3.4.7. Динамика показателей когнитивных и аффективных шкал у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции

Все пациенты основной группы были протестированы с помощью когнитивных и аффективных шкал для возможности в дальнейшем оценки динамики данных показателей в процессе исследования. Динамика изменения баллов аффективных и когнитивных шкал на фоне ГСМ у пациентов основной группы отражена в таблице 3.25.

Так, двусторонняя глубинная стимуляция субталамических ядер достоверно сопровождалась снижением общего балла шкалы MMSE, начиная с 6-го месяца исследования, и общего балла шкалы MoCA, начиная с 12 месяца исследования ($p < 0,05$); что, вероятно, связано с продолжающимся нейродегенеративным процессом и нарастанием когнитивного дефицита в рамках болезни. Кроме того, выявлено транзиторное улучшение показателей тревоги и депрессии с возвращением показателей тревоги на дооперационный уровень начиная с 12-го месяца исследования, и показателя депрессии - начиная с 6-го месяца послеоперационного наблюдения. Возможно, это связано с первоначальной позитивной реакцией пациента на проведенное оперативное вмешательство с возвращением в дальнейшем проявлений тревоги и депрессии из-за прогрессирующего заболевания и двигательного дефицита.

Таблица 3.25 – Динамика на фоне ГСМ баллов шкалы MMSE, MoCA, госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациентов основной группы

Показатель шкал в период «включения», баллы	До операции (n=40) M $\pm$ Std.Err	Через 3 месяца (n=40) M $\pm$ Std.Err	Через 6 месяцев (n=40) M $\pm$ Std.Err	Через 1 год (n=40) M $\pm$ Std.Err	p
Общий балл шкалы MMSE	28,43 $\pm$ 0,25	27,93 $\pm$ 0,29	27,40 $\pm$ 0,36	26,80 $\pm$ 0,37	До Vs 3 мес p= 0,2 До Vs 6 мес *p = 0,03 До Vs 12 мес *p=0,0006
Общий балл шкалы MoCA	27,13 $\pm$ 0,38	27,00 $\pm$ 0,44	26,25 $\pm$ 0,47	25,15 $\pm$ 0,49	До Vs 3 мес p= 0,9 До Vs 6 мес p = 0,1 До Vs 12 мес *p=0,0009
HADS тревога	7,90 $\pm$ 0,55	5,22 $\pm$ 0,42	6,12 $\pm$ 0,60	7,02 $\pm$ 0,62	До Vs 3 мес *p= 0,0003

					До Vs 6 мес *p = 0,01 До Vs 12 мес p = 0,3
HADS депрессия	6,90±0,57	5,30±0,45	6,10±0,51	6,82±0,60	До Vs 3 мес *p= 0,03 До Vs 6 мес p = 0,3 До Vs 12 мес p = 0,9

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

3.4.8. Оценка эффективности хронической электростимуляции у пациентов на 3 и 4 стадии БП

Известно, что БП 4 стадии характеризуется большими нарушениями постуральных функций и нарушениями ходьбы, чем БП 3 стадии. В связи с этим, была проведена оценка влияния глубокой стимуляции мозга на постуральные функции и нарушения ходьбы у пациентов основной группы на 3 и 4 стадиях заболевания. Результаты показателей устойчивости и ходьбы на фоне ГСМ у пациентов на 3 и 4 стадии БП отражены в таблице 3.26.

Так, если на дооперационном уровне у пациентов на 4 стадии БП показатели были достоверно хуже, чем у пациентов на 3 стадии (более выражена ригидность, гипокинезия, нарушения ходьбы, постуральная неустойчивость, падения и нарушения речи, а также более высокий балл по III разделу шкалы UPDRS, $p < 0,05$), то на фоне ГСМ через 3 месяца все эти показатели значительно улучшились; при этом не было достоверных различий между пациентами 3 и 4 стадии БП.

Из таблицы 3.26 также видно, что через 6 месяцев на фоне ГСМ было отмечено более выраженное нарушение ходьбы у пациентов на 4 стадии БП ($p < 0,05$), но на 12 месяце все показатели вновь не различались между пациентами 3 и 4 стадий заболевания ($p < 0,05$). Таким образом, ГСМ приводит не только к улучшению постуральной устойчивости и уменьшению нарушений ходьбы у пациентов на 3 и 4 стадии БП, но и уравнивает между собой выраженность данных симптомов у пациентов на разных стадиях заболевания.

Таблица 3.26 – Результаты влияния ГСМ на постуральные функции и ходьбу у пациентов основной группы на 3 и 4 стадиях БП

Показатель шкалы UPDRS, баллы	До операции			Через 3 месяца			Через 6 месяце			Через 12 месяцев		
	3 ст	4 ст	Р	3 ст	4 ст	Р	3 ст	4 ст	Р	3 ст	4 ст	Р
III раздел в период «выключения»	48,27±3, 47	59,36±5,1 9	0,03*	13,48±1,9 4	16,07±2,3 5	0,3 8	13,42±1,7 6	15,93±2,1 8	0,43	13,69±1,8 2	18,07±3,2 6	0,3 3
III раздел в период «включения»	10,46±1, 29	15,79±2,0 8	0,02*	6,92± 1,10	7,40±1,52	0,8 6	6,61±1,01	7,07±0,99	0,47	8,19±1,18	8,57±1,10	0,8 2
Ригидность в период «выключения»	13,38±0, 92	18,14±1,0 1	0,002*	3,04 ± 0,45	4,47±0,90	0,1 8	3,81±0,45	4,50±0,77	0,51	4,00±0,60	5,00±0,93	0,2 1
Гипокинезия в период «выключения»	25,04±1, 85	35,71±2,2 0	0,0009 *	6,76± 1,39	8,00±1,26	0,2 2	8,15±1,43	9,57±1,56	0,32	7,69±1,25	9,57±1,69	0,3 2
Застывания в период «выключения»	1,77±0,2 6	2,57±0,39	0,08	0,64± 0,19	1,33±0,78	0,5 4	0,73±0,18	0,86±0,27	0,74	1,04±0,26	0,93±0,22	0,8 2

Ходьба в период «выключения»	1,8± 0,27	2,09±0,41	0,02*	1,16± 0,30	0,73±0,28	0,3 4	1,00±0,27	2,07±0,41	0,02 *	1,65±0,32	1,86±0,39	0,6 1
Неустойчивост ь в период «выключения»	1,42±0,1 7	2,43±0,25	0,002*	0,28± 0,09	0,60±0,16	0,0 9	0,46±0,10	0,71±0,16	0,21	0,81±0,21	0,86±0,18	0,4 3
Падения в период «выключения»	1,30±0,1 0	1,70±0,13	0.04*	0,32± 0,14	0,20±0,11	0,7 4	0,35±0,12	0,36±0,17	0,94	0,42±0,16	0,21±0,11	0,6 0
Речь в период «выключения»	2,19±0,3 2	2,86±0,31	0,09	1,68± 0,29	1,53±0,29	0,9 3	1,85±0,28	1,79±0,35	0,84	2,27±0,27	1,93±0,31	0,4 7

*p<0,05

3.4.9. Динамика симптомов паркинсонизма, постуральных функций и нарушений ходьбы у пациентов группы сравнения

В группу сравнения вошли пациенты, которые статистически достоверно не отличались от пациентов основной группы по двигательному дефициту, постуральным нарушениям и нарушениям ходьбы. Они также могли быть кандидатами для проведения ГС СТЯ, однако в результате отказа от оперативного вмешательства по тем или иным причинам на момент исследования им не было проведено нейрохирургическое вмешательство и проводилась только лекарственная терапия. Всего в группу сравнения вошло 40 пациентов с БП.

Пациенты группы сравнения были оценены по клиническим шкалам дважды - на момент включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения. Динамика изменения симптомов паркинсонизма у пациентов группы сравнения на протяжении всего исследования отражена в таблице 3.27.

Таблица 3.27 – Динамика изменения симптомов паркинсонизма по показателям шкалы UPDRS у пациентов группы сравнения

Показатели шкалы UPDRS, баллы	Начало исследования (n=40) M ± Std.Err	Через 12 месяцев (n=40) M ± Std.Err	p
III раздел в период «выключения»	51,65±3,57	53,57±3,2	0,01*
III раздел в период «включения»	13,10±3,3	13,66±3,7	0,47
Тремор в период «выключения»	7,11±0,84	7,42±0,71	0,08
Ригидность в период «выключения»	15,02 ± 0,94	15,49±1,13	0,05
Гипокинезия в период «выключения»	28,28 ± 1,65	28,89±0,22	0,02*

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Таблица 3.27 демонстрирует, что у пациентов группы сравнения через 12 месяцев исследования наблюдалось нарастание симптомов паркинсонизма в период «выключения» ($p > 0,05$).

Был проведен анализ динамики показателей постуральных функций и нарушения ходьбы по шкале UPDRS у пациентов группы сравнения от момента включения и через 12 месяцев наблюдения, что отражено в таблице 3.28.

Так, у пациентов группы сравнения через 12 месяцев было выявлено статистически достоверное нарастание в период «выключения» проявлений неустойчивости, застываний и нарушения ходьбы ($p < 0,05$).

Таблица 3.28 – Динамика показателей постуральных функций и нарушения ходьбы по шкале UPDRS у пациентов группы сравнения

Показатель шкалы UPDRS в период «выключения», баллы	Начало исследования (n=40) M $\pm$ Std.Err	Через 12 месяцев (n=40) M $\pm$ Std.Err	p
Неустойчивость	1,75 $\pm$ 0,12	1,83 $\pm$ 0,16	0,013*
Падения	0,81 $\pm$ 0,11	0,85 $\pm$ 0,13	0,14
Застывания	2,02 $\pm$ 0,13	2,1 $\pm$ 0,09	0,002*
Ходьба	4,01 $\pm$ 0,14	4,17 $\pm$ 0,33	0,006*

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

3.4.10. Сравнение динамики показателей паркинсонизма, постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы у пациентов основной группы и группы сравнения на протяжении исследования

Была проанализирована динамика показателей клинических шкал пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев наблюдения.

Анализ динамики балла III-го раздела шкалы UPDRS в период «выключения» представлен в таблице 3.29. Так, через 12 месяцев наблюдения в основной группе в период «выключения» наблюдалось уменьшение баллов по III-му разделу шкалы UPDRS по сравнению с исходным уровнем на 73,05%, тогда как в группе сравнения наблюдалось увеличение баллов по III-му разделу шкалы UPDRS на 3,7% от исходного уровня.

Таблица 3.29 – Динамика балла III-го раздела шкалы UPDRS в период «выключения» у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев исследования

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные (M $\pm$ σ)	Через 12 месяцев	
		(M $\pm$ σ)	% улучшения
Основная группа	52,15 $\pm$ 2,98	15,23 $\pm$ 1,65	70,79%
Группа сравнения	51,65 $\pm$ 3,57	53,57 $\pm$ 3,2	-3,7%

Анализ динамики баллов III-го раздела шкалы UPDRS в период «включения» для пациентов основной группы и группы сравнения представлен в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Динамика баллов III-го раздела шкалы UPDRS в период «включения» у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев исследования

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные ($M \pm \sigma$)	Через 12 месяцев	
		($M \pm \sigma$)	% улучшения
Основная группа	12,33±1,17	8,32±0,85	32,52%
Группа сравнения	13,10±3,3	13,66±3,7	-4,3%

Таблица 3.30 демонстрирует, что через 12 месяцев в основной группе наблюдалось уменьшение баллов III-го раздела шкалы UPDRS в период «включения» на 32,52%, тогда как в группе сравнения наблюдалось увеличение баллов III-го раздела шкалы UPDRS в период «включения» на 4,3%.

Анализ динамики показателя неустойчивости в период «выключения» шкалы UPDRS в основной группе и группе сравнения представлен в таблице 3.31.

Таблица 3.31 – Динамика показателя неустойчивости шкалы UPDRS в период «выключения» у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев наблюдения

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные ($M \pm \sigma$)	Через 12 месяцев	
		($M \pm \sigma$)	% улучшения
Основная группа	1,77±0,15	0,82±0,15	53,67%
Группа сравнения	1,75±0,12	1,83±0,16	-4,48%

Таблица 3.31 демонстрирует, что на фоне хронической электростимуляции в основной группе наблюдалось уменьшение неустойчивости на 53,67%, в группе сравнения наблюдалось нарастание неустойчивости на 4,48% через 12 месяцев исследования.

Анализ динамики падений в период «выключения» шкалы UPDRS в основной группе и группе сравнения представлен в таблице 3.32.

Таблица 3.32 – Динамика падений шкалы UPDRS в период «выключения» у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев исследования

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные (M ± σ)	Через 12 месяцев	
		(M ± σ)	% улучшения
Основная группа	0,85±0,15	0,35±0,11	58,82%
Группа сравнения	0,81±0,11	0,85±0,13	-4,34%

Таким образом, в основной группе на фоне ГСМ через 12 месяцев наблюдения частота падений в фазу «выключения» уменьшилась на 58,82%; в группе сравнения, получающей медикаментозную терапию, увеличилась на 4,34%.

Анализ динамики нарушений ходьбы в период «выключения» шкалы UPDRS в основной группе и группе сравнения представлен в таблице 3.33.

Так, через 12 месяцев в основной группе в период «выключения» выраженность нарушений ходьбы уменьшилась на 58,54%, в группе сравнения - увеличилась на 3,98%.

Таблица 3.33 – Динамика нарушений ходьбы шкалы UPDRS в период «выключения» у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев исследования

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные (M ± σ)	Через 12 месяцев	
		(M ± σ)	% улучшения
Основная группа	4,12±0,36	1,72±0,24	58,54%
Группа сравнения	4,01±0,14	4,17±0,33	-3,98%

Анализ динамики застываний в период «выключения» по шкале UPDRS в основной группе и группе сравнения представлен в таблице 3.34.

Таблица 3.34 – Динамика застываний шкалы UPDRS в период «выключения» у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев исследования

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные (M ± σ)	Через 12 месяцев	
		(M ± σ)	% улучшения

Основная группа	2,05 ± 0,22	1,0 ± 0,18	51,2%
Группа сравнения	2,02±0,13	2,1±0,09	-4,38%

*Т-тест – $p < 0,02$, «-» улучшение, «+» ухудшение

Как демонстрирует таблица 3.34, через 12 месяцев исследования, было выявлено уменьшение количества застываний в период «выключения» на 51,2% в основной группе и увеличение застываний в период «выключения» на 4,38% в группе сравнения.

Таким образом, глубокая стимуляция субталамических ядер значительно улучшает все моторные симптомы БП в период «выключения» и в период «включения», в отличие от изолированной фармакотерапии.

3.5. Динамика суточных доз дофаминергической терапии на фоне хронической глубокой стимуляции субталамических ядер у больных БП

Лекарственная терапия является основной стратегией лечения БП. По мере прогрессирования заболевания приходится неуклонно увеличивать дозу дофаминергических препаратов для улучшения контроля моторных симптомов, при этом возрастает риск развития побочных эффектов и снижается эффективность фармакотерапии.

3.5.1. Динамика LEDD и леводопы-ассоциированных осложнений у пациентов основной группы и группы сравнения на протяжении наблюдения

В рамках исследования был проведен анализ суточной дозы противопаркинсонической терапии, пересчитанной на суточную эквивалентную дозу леводопы (LEDD), принимаемой пациентами основной группы и группы сравнения в течение всего периода наблюдения. Результат проведенного анализа представлен в таблице 3.35.

Таблица 3.35 – Динамика суточной дозы леводопы (LEDD) у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев наблюдения

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные (Me, Q0-Q3), мг	Через 12 месяцев (Me, Q0-Q3), мг	% улучшения
Основная группа	1991±166,9 (1824-2158)	529,5±154 (375,0-683)	73,43%
Группа сравнения	2056±173,7 (1882-2229,7)	2168,8±193,8 (1975-2361)	-5,48%

*критерий Вилкоксона – $p < 0,02$

Таблица 3.35 демонстрирует, что через 12 месяцев в основной группе было выявлено уменьшение величины LEDD на 73,43%, в группе сравнения – увеличение LEDD на 5,48%. Таким образом, проведение ГСМ позволило значительно снизить суточную дозу леводопы у пациентов основной группы, что, в свою очередь, привело к регрессу леводопа-ассоциированных осложнений.

Был проведен анализ динамики балла IV-го раздела шкалы UPDRS, отражающих выраженность осложнений, связанных с приемом леводопы, у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев от начала исследования по сравнению с первичными результатами. Динамика баллов представлена в таблице 3.36.

Таблица 3.36 – Динамика баллов IV-го раздела шкалы UPDRS у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев исследования

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные (M ± σ)	Через 12 месяцев	
		(M ± σ)	% улучшения
Основная группа	10,23±0,54	2,93±0,50	71,36%
Группа сравнения	9,8±1,39	10,2±2,1	-4,08%

*Т-тест – p<0,02

Таким образом, проведенное нейрохирургическое вмешательство привело к снижению баллов IV-го раздела шкалы UPDRS в основной группе на 71,36%. В группе сравнения через 12 месяцев наблюдалось увеличение баллов этого раздела - на 4,08%. Проведение ГСМ на 2/3 снизило выраженность моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий у пациентов основной группы.

3.5.2. Эффективность дофаминергической терапии в коррекции осанки, постуральных нарушений, падений, нарушения ходьбы, застываний и дизартрии на фоне хронической электростимуляции у пациентов основной группы

Все пациенты основной группы продолжали принимать препараты леводопы, однако в значительно меньших дозах (1991±166,9 мг до операции, 529,5±154 мг на фоне ГСМ), при этом сохранились периоды «включения» и «выключения» в зависимости от периода действия препарата.

В рамках исследования был проведен анализ динамики нарушений осанки, падений, застываний, нарушения ходьбы, оцененных по шкале GABS в период «включения» по сравнению с периодом «выключения» до операции и через 3, 6 и 12 месяцев на фоне хронической стимуляции субталамических ядер. По результатам анализа были получены статистически достоверные

различия ($p<0,05$) с улучшением показателей осанки, уменьшением падений, застываний и нарушений ходьбы в период «включения» и более худшими показателями в период «выключения» по данным показателям.

Показатель постуральной неустойчивости также выявил наличие статистически значимых колебаний в первые 3 и 6 месяцев наблюдения с более высокими показателями в период «включения» и более низкими - в период «выключения». Однако, через 12 месяцев моторные флуктуации постуральной неустойчивости нивелировалось, сохраняя показатели, характерные для достаточно хорошей устойчивости, независимо от периода действия леводопы на уровне показателей в периоде «включения» на дооперационном этапе, что отражено в таблице 3.37 и на рисунке 3.8.

Таблица 3.37 – Динамика постуральной неустойчивости у пациентов основной группы по шкале GABS

Этап наблюдения, баллы	Показатель в период «выключения»	Показатель в период «включения»	p
до операции	$2,07 \pm 1,07$	$0,35 \pm 0,33$	$<0,0001$
через 3 месяца после операции	$0,3 \pm 0,26$	$0,13 \pm 0,12$	0,003
через 6 месяцев после операции	$0,43 \pm 0,40$	$0,25 \pm 0,20$	0,013
через 12 месяцев после операции	$0,35 \pm 0,33$	$0,28 \pm 0,25$	0,29

*при $p<0,05$ различия статистически достоверны

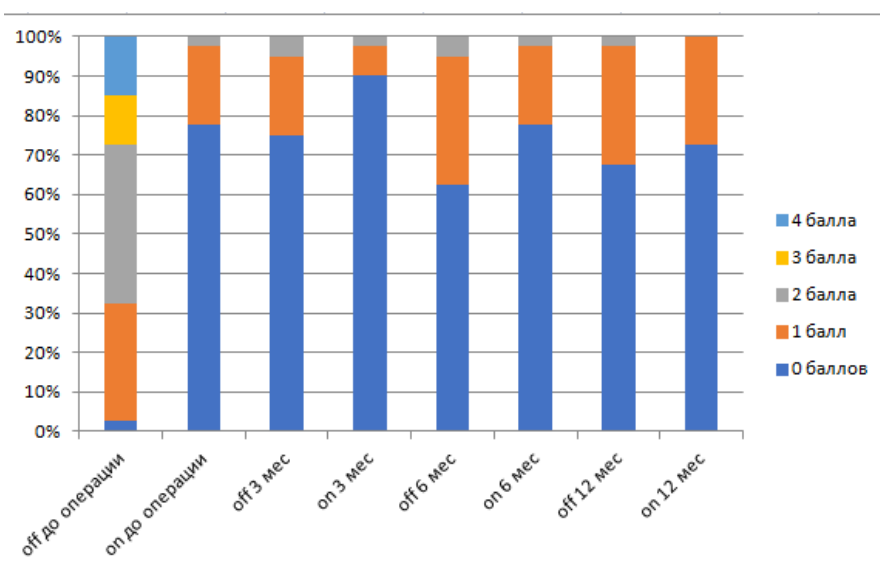


Рисунок 3.8 – Динамика постуральной неустойчивости в периоды «включения» и «выключения» у пациентов основной группы

Примечание. По оси абсцисс – выраженность постуральной неустойчивости в баллах в on- и off-периоды на 4 этапах наблюдения (до операции, через 3, 6 и 12 месяцев после операции). По оси ординат – доля пациентов в процентах, где 100% соответствует общему количеству пациентов (n=40).

3.6. Качество жизни пациентов в послеоперационном периоде

Двигательные функции, постуральная устойчивость и ходьба во многом определяют качество жизни пациентов с БП.

3.6.1. Динамика показателей качества жизни пациентов основной группы фоне хронической электростимуляции

У пациентов основной группы была проведена оценка динамики качества жизни с помощью шкалы Шваба-Ингланда в период «включения» и «выключения» на фоне ГСМ, что отражено в таблице 3.38.

Таблица 3.38 – Динамика баллов шкалы Шваба-Ингланда у пациентов основной группы на фоне ГСМ

Показатель шкалы Шваба- Ингланда, М ± Std.Err	До операции (n=40)	Через 3 месяца (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	Через 1 год (n=40)	Р*
в период «включения»	82,00±1,90	91,25±1,39	90,25±1,16	87,50±1,59	До Vs 3 мес 0,0003 До Vs 6 мес 0,0013 До Vs 12 мес 0,04
в период «выключения»	35,50±3,08	76,50±3,07	77,00±2,40	75,00±3,08	До Vs 3 мес <0,0001 До Vs 6 мес <0,0001 До Vs 12 мес <0,0001

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Таким образом, у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции наблюдалось достоверное улучшение баллов шкалы Шваба-Ингланда как в период «включения», так и в период «выключения» на всем протяжении периода наблюдения по сравнению с дооперационными показателями, что отражает статистически достоверное улучшение показателей качества жизни у пациентов с БП на фоне ГСМ.

3.6.2. Динамика качества жизни шкалы PDQ-39 у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев от начала исследования

Для выяснения влияния хронической электростимуляции на качество жизни пациентов с БП по сравнению с изолированной медикаментозной терапией, был проведен анализ динамики этого показателя на начальном этапе и через 12 месяцев у пациентов основной группы и группы сравнения; результаты анализа представлены в таблице 3.39.

Таблица 3.39 – Динамика баллов шкалы PDQ-39 у пациентов основной группы и группы сравнения через 12 месяцев исследования

Сроки наблюдения (месяцы)	Исходные данные ($M \pm \sigma$)	Через 12 месяцев	
		($M \pm \sigma$)	% улучшения
Основная группа	30,2 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 1,5	72,52%
Группа сравнения	30,4 $\pm$ 1,9	31,7 $\pm$ 2,06	-4,28%

*Т-тест – $p < 0,02$

Таблица 3.39 демонстрирует, что проведение ГСМ значительно улучшает качество жизни пациентов с БП, в отличие от изолированной медикаментозной терапии, при которой даже наблюдается снижение качества жизни больных через 12 месяцев от начала исследования на 4,28%.

3.6.3. Влияние на качество жизни постуральных нарушений и нарушений ходьбы у пациентов основной группы на фоне хронической электростимуляции субталамических ядер

В процессе исследования была проведена оценка влияния постуральных нарушений и нарушений ходьбы на фоне хронической электростимуляции на качество жизни пациентов с БП.

Для этого через 12 месяцев от начала электростимуляции у пациентов основной группы было определено среднее значение показателя повседневной активности в период "выключения" по шкале Шваба-Ингланда в 75 баллов, на основании которого пациенты основной группы были разделены на 2 новые подгруппы- первая, в которой уровень повседневной активности составил более 75 баллов ($n=17$), и вторая, в которой уровень повседневной активности составил менее 75 баллов ($n=23$). Подгруппы были сопоставимы по возрасту дебюта, стороне дебюта, продолжительности заболевания и стадии БП по шкале Хен и Яра, но различались по суточной дозе леводопы ($p=0,019$) ($445,35 \pm 207,05$ мг – средняя доза в подгруппе пациентов с более высоким качеством жизни и $606,74 \pm 200,03$ мг - в подгруппе пациентов с более низким качеством жизни). Была проведена оценка показателей постуральной неустойчивости и ходьбы у пациентов обеих подгрупп в период «выключения», что отражено в таблице 3.40.

Так, более высокий уровень качества жизни у пациентов в периоде «выключения» через 12 месяцев электростимуляции отмечался у пациентов с более хорошей осанкой, более хорошей ходьбой, более хорошей устойчивостью и большей уверенностью в выполнение действий. У пациентов БП с более высоким уровнем качества жизни на фоне ГСМ в периоде «выключения» отмечались и более низкие дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов.

Таблица 3.40 – Результаты оценки постуральных нарушений, нарушений ходьбы в период «выключения» двух подгрупп основной группы в зависимости от показателя качества жизни

Параметр, баллы	Балл по шкале Шваба-Ингланда >75 ($n=17$)	Балл по шкале Шваба-Ингланда <75 ($n=23$)	p
Осанка шкалы UPDRS в период «выключения»	$0,59 \pm 0,51^*$	$1,04 \pm 0,71^*$	0,03*
Ходьба шкалы UPDRS в период «выключения»	$0,99 \pm 0,88^*$	$2,35 \pm 1,64^*$	0,004*
Неустойчивость шкалы UPDRS в период «выключения»	$0,47 \pm 0,30^*$	$1,22 \pm 1,04^*$	0,001*
Шкала уверенности в выполнение действий ABC	$75,76 \pm 12,38^*$	$58,52 \pm 14,36^*$	0,0004*

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Для оценки влияния постуральных функций и нарушений ходьбы на показатели качества жизни в период «включения» у пациентов основной группы через 12 месяцев от начала электростимуляции было определено среднее значение показателя повседневной активности в период «включения» по шкале Шваба-Ингланда в 87 баллов и относительно него были сформированы 2 новые подгруппы - первая, где уровень повседневной активности составил более 87 баллов ($n=26$), и вторая, где уровень повседневной активности составил менее 87 баллов ($n=14$). Подгруппы были сопоставимы по возрасту дебюта, стороне дебюта, длительности заболевания, стадии БП по шкале Хен и Яра, а также уровню принимаемой суточной дозы леводопы.

Была проведена оценка показателей постуральной неустойчивости и ходьбы у пациентов этих двух подгрупп в периоде «включения» на фоне ГСМ, что отражено в таблице 3.41.

Таблица 3.41 – Результаты оценки постуральных нарушений, нарушений ходьбы в период «включения» двух подгрупп основной группы в зависимости от показателя качества жизни

Параметр, баллы	Балл по шкале Шваба-Ингланда $>87,5$ ($n=26$)	Балл по шкале Шваба-Ингланда $<87,5$ ($n=14$)	p
Шкала оценки застываний Fog в период «включения»	$5,0 \pm 4,57^*$	$9,64 \pm 3,84^*$	0,003*
Шкала уверенности в выполнении действий ABC	$71,0 \pm 14,94^*$	$56,29 \pm 13,43^*$	0,006*

*при $p < 0,05$ различия статистически достоверны

Таким образом, более низкий показатель качества жизни через 12 месяцев электростимуляции в периоде «включения» был выявлен у пациентов БП с более выраженными застываниями в период «включения», с более низкими баллами показателя уверенности в выполнении определенных действий.

3.7. Резюме

Исследование спектра постуральных нарушений и расстройств ходьбы у пациентов с БП, готовящихся для проведения ГС СТЯ, продемонстрировало более выраженные нарушения осанки, постуральных функций и ходьбы у пациентов на 4 стадии БП. При этом страх падений играл

значительную роль в ограничение передвижения, а в некоторых ситуациях даже приводил к отказу от движения вообще, что требует обязательной оценки данного параметра, и своевременном его коррекции.

В ходе исследования было обнаружено наличие более выраженных нарушений постуральных функций и ходьбы в подгруппе больных с правосторонним дебютом и с акинетико-ригидной формой заболевания, что, вероятно, отражает значимость асимметрии течения нейродегенеративных процессов с вовлечением наиболее уязвимых для постуральной устойчивости и ходьбы зон мозга. Выявленное в рамках данной работы улучшение постуральных нарушений и расстройств ходьбы на фоне дофаминергической терапии является особенностью выборки, так как в части случаев препараты леводопы не оказывают влияния на данные симптомы. При этом, положительный эффект дофаминергической терапии в коррекции данных симптомов на дооперационном уровне позволяет прогнозировать их улучшение и на фоне проведения ГСМ, что несомненно, является важным фактором при отборе кандидатов для проведения нейрохирургического вмешательства. Выявленные с увеличением возраста пациентов более выраженные нарушения равновесия в период «включения», подтверждают необходимость ограничения проведения нейрохирургических вмешательств после 65 лет в связи с ожидаемой более низкой эффективностью результатов операции.

Выполненный в процессе работы корреляционный анализ позволил доказать взаимосвязь постуральных нарушений и расстройств ходьбы не только с проявлением основных симптомов паркинсонизма, но с наличием дизартрии; а наличие дизартрии со снижением скорости ходьбы, что также может определять инвалидизацию больных. Определенные взаимосвязи между проявлениями тревоги и застываниями в период «включения», а также наличие взаимосвязи уверенности в выполнение определенных действий с когнитивными функциями, доказывает наличие связи постуральных нарушений и расстройств ходьбы с когнитивными и аффективными симптомами.

На фоне проведения хронической электростимуляции подкорковых ганглиев выявлено значительное уменьшение всех основных симптомов паркинсонизма (тремор, ригидность, гипокинезия) на протяжении всего периода наблюдения. Положительная реакция на нейростимуляцию согласуется с положительным влиянием дофаминергической терапии в коррекции этих симптомы на дооперационном этапе. Кроме того, отмечено значительное улучшение симптомов у пациентов как на 3, так и на 4 стадии заболевания, с выравниванием выраженности симптомов между собой и отсутствием статистически достоверной разницы результатов между 3 и 4 стадией заболевания на фоне нейростимуляции.

Проведение ГСМ позволяет значительно снизить дозы принимаемых лекарственных препаратов для эффективного контроля моторных симптомов, что приводит к регрессу лекарственно индуцированных осложнений. Однако, вероятно усиливает дизартрию в период «включения» в отсроченном постоперационном периоде (через 12 месяцев наблюдения).

Двигательные функции, постуральная устойчивость и ходьба во многом определяют качество жизни пациентов с БП. Показатели качества жизни больных значительно улучшаются после проведенного оперативного вмешательства. Однако, выраженные нарушения устойчивости и нарушения ходьбы в фазу «выключения» и застывания в фазу «включения», а также низкий уровень уверенности в выполнении действий, снижают качество жизни больных с БП, даже несмотря на хроническую нейростимуляцию.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Постуральные нарушения и расстройства функции ходьбы наиболее ограничивают возможность передвижения пациентов с БП. В различных исследованиях описаны особенности аксиальных симптомов и расстройства ходьбы при БП, проведена оценка влияния ГСМ на данные нарушения и эффективность противопаркинсонических лекарственных средств. Однако взаимосвязь этих симптомов, их прогрессирование после проведенной глубокой стимуляции субталамических ядер, по данным различных исследований, составляет предмет дискуссии. Кроме того, в литературе имеется крайне мало данных о зависимости скорости ходьбы от аксиальных нарушений, в том числе включающих нарушение речи.

Результаты, полученные в нашем исследовании, были сопоставимы с ранее опубликованными данными и, кроме того, позволили выявить другие клинические особенностей постуральных нарушений и расстройств ходьбы при БП, а также оценить влияние на эти симптомы ГСМ.

Клинический спектр аксиальных нарушений и нарушений ходьбы

у пациентов на 3 и 4 стадии БП

Осанка

Изменения осанки часто встречаются у пациентов с БП. Исследования отмечают, что более выраженные нарушения осанки связаны со стадией заболевания. Как показано в работе Gandolfi M. и соавт. (2024) [88], аксиальные постуральные нарушения чаще наблюдаются на более развернутых стадиях БП. В исследованиях Geroïn C. и соавт. (2023) [92], Liu K. и соавт. (2019) [136], Ou R. и соавт. (2018) [166], Khlebtovsky A. и соавт. (2017) [121] описано, что аксиальные постуральные симптомы преимущественно наблюдаются на средних и поздних стадиях БП. Связь нарушения осанки с более тяжелой стадией отмечена также в работах Djaldetti и соавт. (2022) [69], Tiple и соавт. [216], Seki M. и соавт. (2023) [200], Song R. и соавт. (2017) [207], и Ameghino L. и соавт. (2015) [30]. В исследованиях Kashihara K. и соавт. (2023) [115], Oeda T. и соавт. (2015) [164] также показано, что наклон туловища коррелируют со стадией БП.

По результатам проведенного нами исследования, у всех пациентов на 4 стадии заболевания и у 92% - на 3 стадии, были выявлены изменения осанки, что согласуется с результатами других исследований.

Постуральные нарушения

Постуральные нарушения, как и нарушения осанки, становятся более выраженными на поздних стадиях заболевания. Эту закономерность подчеркивают в своей работе Postuma R. В. и соавт. (2015) [182]. Однако, по данным Lindholm В. и соавт. (2025) [135], у 25% пациентов БП уже на этапе дебюта наблюдается нарушение равновесия, а у 50% - нарушение динамического равновесия.

По данным нашего исследования, с учетом выборки пациентов на 3 и 4 стадиях БП, у всех пациентов наблюдалась постуральная неустойчивость. У большинства пациентов на 3 стадии БП это проявлялось ретропульсией или падением при проведении толчковой пробы, тогда как у пациентов на 4 стадии нарушения были более выражены: в 21% случаев пациенты в период «выключения» не могли стоять без поддержки. Постуральные характеристики в нашем исследовании были связаны с особенностями выборки: в исследование были включены только кандидаты для проведения глубокой стимуляции головного мозга, без тяжелых проявлений постуральных расстройств.

Частота падений

Падения являются одним из наиболее инвалидирующих проявлений БП. По данным исследований Ноеhn М. М. и соавт. (1967) [105], тяжесть заболевания, измеренная по шкале Хен и Яра, отражает риск развития падений. Ту же закономерность отметили в своей работе Allen N. E. и соавт. (2013) [28], основываясь на увеличении баллов по шкале UPDRS. Однако, по данным Lindholm В. и соавт. (2025) [135], уже на этапе дебюта БП 9% пациентов сообщали о падениях или почти падениях. Исследование Bloem В. R. и соавт. (2001) [44] показало, что относительный риск повторных падений составлял 13,4 (95% ДИ 0,4–27) для людей с 1-2,5 стадией по шкале Хен и Яра и превышал 100 (95% ДИ 3,1–585) для пациентов на 3-4 стадии БП.

По результатам нашего исследования, у 70% пациентов на 3 стадии БП и 85% на 4 стадии в анамнезе были падения, что позволяет говорить о повышенном риске повторных падений в будущем.

Страх падения является одним из ведущих факторов риска развития падений. По данным Grimbergen Y. A. и соавт. (2013) [96] от 2013 года, при исследовании 74 пациентов с БП страх падения даже больше влиял на снижение качества жизни больного, чем сами падения.

В нашем исследовании выявлена высокая частота страха падения в период «выключения», значительно ограничивающего возможность передвижения пациентов: в 74% случаев на 3 стадии БП и в 93% случаев на 4 стадии. Пациенты из-за страха падений редко выходили из дома или даже не пытались встать и пойти, что обязательно следует учитывать при ведении данных больных.

Нарушение ходьбы

Нарушение ходьбы прогрессирует по мере прогрессирования БП, однако в некоторых случаях может возникать уже на этапе дебюта заболевания. Так, по данным Lindholm B. и соавт. [135], у примерно 25% пациентов со впервые диагностированной БП уже наблюдалось снижение комфортной скорости ходьбы. Wilson J. и соавт. (2020) [249] описали прогрессирование нарушений походки у 109 пациентов с БП в течение первых 6 лет заболевания, выявив, что нарушения ходьбы прогрессируют как вследствие развития заболевания, так и из-за возрастных изменений, причем независимо от изменений схемы дофаминергической терапии.

По результатам нашего исследования также выявлены более выраженные нарушения ходьбы у пациентов на 4 стадии БП, что отражает стадийность течения заболевания, когда по мере прогрессирования постуральных нарушений и нарушений ходьбы у пациентов меняется стадия болезни.

Застывания

Частота застываний на разных стадиях БП неоднозначна. По данным систематического обзора и метаанализа Zhang W. S. и соавт. от 2021 года [259], при оценке 9072 пациентов с БП и застываниями, распространенность застываний составила 37,9% для ранней стадии БП с катамнезом < 5 лет и 64,6% для продвинутой стадии с катамнезом ≥ 9 лет. В работе Spildooren J. и соавт. от 2012 года [208] при оценке 13 пациентов с БП и застываниями, отмечено, что развитие застываний совершенно не зависит от направления поворота пациента, что не позволяет связать его чисто с гипокинетическими проявлениями.

По данным нашего исследования, застывания встречались у всех пациентов на 4 стадии БП и у 81% на 3 стадии БП, что несколько превышает данные других исследований. Вероятно, это связано с особенностями выборки, так как в нашем исследовании оценивалась частота застываний у кандидатов для ГСМ, что предполагает у них наличие значимого двигательного дефицита.

Влияние дофаминергической терапии на постуральные нарушения и нарушения ходьбы

Поддержание тела в вертикальном положении зависит от работы многих мышц: параспинальных мышц, мышц шейно-плечевой, грудной, поясничной-крестцовой области, а также мышц ног. Действие леводопы на эти мышцы позволяет улучшать аксиальные функции и ходьбу на фоне приема препарата. По данным Kataoka H. и Ueno S. от 2017 года [116] введение дофамина привело к значительному уменьшению угла аномальной позы ($p < 0,001$). Benninger F. и соавт. в 2015 году [42] отметили, что назначение препаратов леводопы уменьшало угол наклона туловища в вертикальном положении, в том числе с уменьшением наклона туловища у пациентов с

моторными флуктуациями в период «включения» по сравнению с периодом «выключения», $p = 0,015$.

С другой стороны, Vorovenci R. J. и соавт. (2016) [238] отмечают, что аксиальные симптомы на средних и поздних стадиях БП характеризуются устойчивостью и нечувствительностью к традиционной дофаминергической терапии. Fasano A. и соавт. (2015) (25) отметили, что по сравнению с типичными симптомами паркинсонизма, такими как тремор и ригидность, постуральная нестабильность хуже реагирует на леводопу. Часто это связывают с наличием у пациентов сопутствующих нарушений, сопровождающихся нарушением равновесия: проприоцептивных нарушений, что показано в работе Vaugoueau M. и соавт. (2011) [231], Carpenter M. G. и соавт. (2011) [54], мышечных нарушений, что показано в работе Formaggio E. и соавт. (2019) [86], холинергического дефицита, что показано в работах Villarejo A. и соавт. (2003) [235], вестибулярных расстройств, что показано в работах Tang H. и соавт. (2021) [213] и Mikami K. и соавт. (2022) [152], а также проявлений миопатии, что показано в работах Margraf N. G. и соавт. (2010) [143], Wrede A. и соавт. (2012) [250] и Wanschitz J. V. и соавт. (2011) [239]. Более того, Moreira F. и соавт. (2019) [156] отмечают, что иногда после приема лекарств функция равновесия может даже ухудшиться.

В нашем исследовании отмечена хорошая реакция аксиальных постуральных нарушений, постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы на фоне приема препаратов леводопы. Связано это также с особенностями выборки: в исследование не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией и деменцией, а также отмечающие низкий эффект на назначение препаратов леводопы.

Хорошая реакция на лекарственную терапию являлась залогом эффективности ГСМ. Так, по работам Yin Z. и соавт. (2021) [256], предоперационная реакция постуральной устойчивости на леводопу составляла всего около 20%, что намного ниже, чем улучшение более чем на 50 % двигательных функций по 3 разделу шкалы UPDRS. Однако, несмотря на относительно низкий ответ, это значение потенциально может помочь предсказать улучшение равновесия после проведенного ГСМ. Ramirez-Zamora A. и соавт. (2018) [189] также отмечали в своих работах, что ГС СТЯ может улучшить только симптомы, чувствительные к леводопе, и с меньшей вероятностью улучшить нечувствительные.

Взаимосвязь со стороной дебюта заболевания

Сторона дебюта также может быть связана со скоростью развития постуральных нарушений и расстройств ходьбы. В исследовании Varoğlu A. O. и соавт. от 2021 года [73] правосторонний дебют БП сопровождался более быстрым прогрессированием неврологического дефицита ($p < 0,002$), что предполагало более выраженные нарушения равновесия, ходьбы и речи. Более выраженные двигательные нарушения при правостороннем дебюте БП наблюдались также в исследовании Fiorenzato E. и соавт. от 2021 года [81], в котором было проанализировано 249 пациентов с БП. В своем исследовании Pelizzari L. и соавт. в 2020 году [173] при оценке изображений диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии 38 пациентов с БП отметили, что правосторонний дебют чаще сопровождался поражением белого вещества, которое, в свою очередь, приводило к разобщению корково-подкорковых связей с развитием постуральных расстройств и неустойчивости.

Однако в других работах, наоборот, левосторонний дебют БП считался более неблагоприятным вариантом для развития постуральных нарушений и расстройств ходьбы. Так в работе Rutz D. G. и соавт. в 2020 году [90] было показано, что дебют болезни с левых конечностей повышает риски развития застываний. Исследования Hanakawa T. и соавт. (1999) [100], Bartels A. L. и соавт. (2006) [37], Peterson D. S. и соавт. (2014) [175], Fling B. W. и соавт. (2013) [83], Dai S. и соавт. (2022) [64] предположили наличие доминирования правого полушария в локомоторной функции. В работе Lizarraga K. J. и соавт. (2024) [137] было показано, что стимуляция правой субталамической области и соседних областей увеличивало скорость ходьбы, тогда как стимуляция в левой субталамической области была связана с более медленной скоростью походки, тем самым повреждение правого полушария с развитием левосторонней симптоматики более вероятно приводило к нарушению функции ходьбы.

В нашей работе более неблагоприятным для развития постуральных нарушений ($p < 0,05$) и развития застываний ($p = 0,06$) в период «выключения» являлся правосторонний дебют заболевания, что соответствует только части исследований.

Влияние клинической формы болезни на постуральные функции и нарушение ходьбы

БП может протекать в разных клинических формах. По результатам работ Choi S. M. и соавт. (2018) [60], при исследовании 192 пациентов с БП было выявлено, что пациенты с акинетико-ригидной формой имели более выраженный двигательный дефицит, чем пациенты с тремор-доминантным подтипом. Такая же закономерность получена и для пациентов подтипа БП с постуральной неустойчивостью и нарушением функции ходьбы, что позволяет считать данный подтип более неблагоприятным для развития двигательных расстройств. Lindholm B. и соавт.

(2025) [135] также отмечают, что у пациентов со впервые возникшей БП в виде подтипа с постуральными нарушениями и расстройствами ходьбы ($n=10$) выявляются более выраженные двигательные нарушения, проблемы с реактивным и динамическим равновесием, скоростью походки, нарушением подвижности и застываниями при ходьбе по сравнению с пациентами с другой формой БП ($n=37$) ($p \leq 0,049$). У пациентов с подтипом БП с преобладанием тремора отмечается более мягкий двигательный дефицит и более умеренное прогрессирование, что отражено в работе Lawton M. и соавт. (2018) [128]. Более медленное развитие даже при отсутствии различий по тяжести на ранней стадии заболевания характерно для подтипа БП с преобладанием тремора, что описали в своей работе Vervoort G. и соавт. (2015) [234].

Результаты нашей работы показали, что акинетико-ригидная форма является наиболее неблагоприятной, по сравнению с дрожательной и смешанной, для развития нарушений ходьбы и равновесия. С одной стороны это укладывается в то, что сейчас выделяют по другой клинической классификации в форму течения БП с нарушением равновесия и ходьбы, с другой стороны, подтверждает, что эти пациенты часто становятся кандидатами для проведения ГСМ.

Влияние скорости прогрессирования

Действительно, скорость прогрессирования БП может сильно отличаться. Ранние исследования Hoehn M. M. и Yahr M. D. (1967) [105] показали, что постуральная нестабильность возникает через 5–7 лет после начала заболевания. Однако более поздние исследования Røewe W. и соавт. [178], Hely M. A. и соавт. в работе от 2005 года [102] и Hely M. A. и соавт. в более поздней работе от 2008 года [103], сообщают о постуральной нестабильности, возникающей через 10–15 лет после первой постановки диагноза. Becker D. и соавт. (2022) [38] при ретроспективном анализе 106 пациентов в течение 28 лет после начала БП показали, что начало постуральной нестабильности в основном обусловлено возрастом, а не длительностью заболевания, т. е. у пациентов с ранними проявлениями БП требуется значительно больше времени для развития постуральных нарушений. Post B. и соавт. (2007) [183], van Rooden S. M. и соавт. (2010) [228] также сообщалось, что именно пожилой возраст является фактором риска более быстрого прогрессирования БП.

По результатам нашей работы, быстрый темп прогрессирования заболевания статистически достоверно сопровождался более выраженными нарушениями ходьбы и равновесия в период «выключения», чем медленный и умеренный темп прогрессирования ($p < 0,05$), хотя по возрасту отличий между группами в нашем исследовании получено не было.

Влияние возраста

Возраст может значимо влиять на развитие постуральных нарушений и расстройств ходьбы. По данным работы Becker D. и соавт. (2022) [38], при исследовании 106 пациентов, средний возраст которых на момент развития постуральной неустойчивости составил 72,06 года, показал, что у тех пациентов, кому на момент дебюта БП было меньше 50 лет, постуральная нестабильность развивалась значительно дольше ($n=23$, медиана: 18,4 года) по сравнению с пациентами с более поздним возрастом дебюта (50-70 лет, $n=66$, медиана: 14,2 года, $p < 0,001$; и >70 лет, $n = 17$, медиана: 5,7 года, $p < 0,001$, тест Краскела-Уоллиса с последующим тестом множественных сравнений Данна). В 95,5% случаев возраст начала постуральной нестабильности составил >60 лет, что говорит о том, что при БП постуральная нестабильность в первую очередь связана с возрастом пациента, а не с длительностью заболевания. По данным Lindholm B. и соавт. (2025) [135], пациенты с поздним дебютом БП, показали худшие результаты в тестах, требующих поддержания равновесия, и более высокий процент пациентов сообщал о падениях или почти падениях ($p \leq 0,048$). Prange S. и соавт. (2019) [187], выполнив ретроспективный анализ, также показали, что высокий уровень риска падений и постуральной нестабильности наблюдается у пациентов, которым диагноз БП был поставлен после 70 лет.

В нашей работе также было выявлено, что большие проблемы с равновесием наблюдались у пациентов старше 60 лет ($p < 0,05$), что подтверждает предыдущие исследования. Кроме того, выраженные нарушения равновесия в период «включения» в данной возрастной группе позволяют предположить, что с возрастом эффективность препаратов леводопы в коррекции равновесия снижается, соответственно, не будет также корректироваться и проведение ГСМ, что подтверждает целесообразность наличия возрастного ограничения для кандидатов проведения ГСМ.

Связь постуральных нарушений, падений, нарушений ходьбы и застываний между собой

Взаимосвязь постуральных нарушений и падений, а также нарушения ходьбы и застываний между собой очевидна. Так, по данным работ Lindholm B. и соавт. (2025) [135], у пациентов с выраженными проблемами в поддержании равновесия также наблюдается более высокий процент падений или почти падений ($p \leq 0,048$). Johnsen E. L. и соавт. (2010) [111] показали, что функции ходьбы напрямую связаны с функцией равновесия.

По результатам нашей работы, несмотря на частое сочетание данных симптомов у пациентов с БП, выявленные корреляционные связи имели только слабую степень выраженности, что, вероятно, связано с особенностями выборки.

Связь с проявлениями паркинсонизма и нарушением речи

Проявления паркинсонизма тесно связаны как с нарушением функции равновесия и ходьбы, так и с речевыми расстройствами, которые в первую очередь представлены гипокинетической дизартрией. Так, в своей работе Johnsen E. L. и соавт. (2010) [111], отметили, что уменьшение проявлений паркинсонизма приводит к улучшению функции равновесия. Visser J. E. и соавт. (2008) [236] связывают это с тем, что функция равновесия улучшается, когда увеличивается защитная подвижность рук, которая служит для поддержания постуральной устойчивости после внезапных внешних нарушений равновесия. Однако в работе Becker D. и соавт. (2022) [38], не было выявлено никакой связи между общим баллом по 3му разделу MDS-UPDRS (как мерой тяжести двигательных симптомов) и началом постуральной нестабильности.

По результатам большого метанализа, опубликованного Herman T. и соавт. в 2023 году [104], оценка 8973 пациентов с БП выявила выраженную взаимосвязь тяжести двигательных симптомов и застываний. Связь повторных падений с тяжестью проявлений паркинсонизма была доказана в пяти из семи исследований: Bloem B. R. и соавт. (2001) [44], Allcock L. M. и соавт. (2009) [27], Camicioli R. и соавт. (2010) [53], Mak M. K. и соавт. (2009) [140], Matinolli M. и соавт. (2011) [145]. В работе Merve Sapmaz Atalar и соавт. (2023) [34] была отмечена взаимосвязь гипокинетической дизартрии при БП и тяжести двигательного дефицита. Интересное исследование было проведено также Tykalová T. и соавт. (2020) [223], где при сравнении речевых паттернов у пациентов с различными клиническими подтипами БП (21 пациент с подтипом с постуральными нарушениями и расстройствами ходьбы и 21 пациент с тремор доминантным подтипом), было получено, что нарушение речи было более выражено в группе с подтипом с постуральными нарушениями и расстройствами ходьбы. Пациенты в группе с постуральными нарушениями и расстройствами ходьбы демонстрировали нарушения в тональности, артикуляционном распаде, снижение скорости речевых сегментов и неуместных пауз, что демонстрирует связь речевых нарушений с равновесием и ходьбой.

По результатам нашего исследования, кроме ожидаемых связей между гипокинезией и неустойчивостью, падениями и нарушением ходьбы, были также выявлены взаимосвязи между нарушением речи, дизартрией в период «выключения» (вероятно, как проявлением гипокинетической дизартрии) и нарушением ходьбы и устойчивости, которые также прослеживалась и для дизартрии в период «включения». В нашей работе не было выявлено взаимосвязи между застываниями и тяжестью двигательного дефицита. Таким образом наличие выраженной гипокинезии предполагает высокий риск падений, неустойчивости и нарушения ходьбы, а наличие дизартрии позволяет предполагать у пациента с БП наличие нарушение равновесия и походки.

Связь с аффективными и когнитивными нарушениями

Связь постуральных функций с аффективными и когнитивными нарушениями не столь очевидна. Так, по данным систематического обзора и метанализа Broen M. P. и соавт. от 2016 года [49], при оценке пациентов с БП, клинически значимые симптомы тревоги были очень распространены и присутствовали у 25,7% исследуемых. По результатам работы Choi S. M. и соавт. (2018) [60], при исследовании 192 пациентов БП было выявлено, что более высокий балл депрессии по шкале Бека чаще выявлялся у пациентов с БП с подтипом постуральной неустойчивости и нарушением ходьбы, чем при других подтипах заболевания. Большой метаанализ Nerman T. и соавт. от 2023 года [104] показал взаимосвязь депрессии и тревоги у пациентов с БП с развитием застываний.

По данным нашей работы выявлена прямая взаимосвязь между застываниями и показателями тревоги и обратная взаимосвязь между тревогой и уверенностью в выполнении определенных действий, тем самым определяя важность купирования тревоги как для улучшения функции ходьбы, так и для увеличения уверенности в движениях.

Связь когнитивных нарушений и постуральных функций у пациентов с БП оценивалась в различных работах. Так, Kelly V. E. и соавт. (2015) [120], проанализировав 783 пациента с БП со средним возрастом 67,3 года, обнаружили, что дефициты глобального познания, исполнительной функции, памяти и фонематической беглости связаны с более тяжелыми симптомами БП, и именно с наличием постуральных нарушений и расстройств ходьбы. В этом исследовании дефициты исполнительной функции были связаны с нарушениями походки, застыванием и постуральной неустойчивостью, в то время как зрительно-пространственные нарушения были связаны только с более тяжелым застыванием, а более плохая функция памяти с большей постуральной нестабильностью. Более выраженные когнитивные нарушения у пациентов с БП, протекающей в виде подтипа с постуральной неустойчивостью и нарушением ходьбы, отмечали в своей работе Verbaan D. и соавт. (2007) [232]. Более частое развитие в этой группе умеренного когнитивного расстройства отмечали Poletti M. и соавт. (2012) [179], а в работе Williams-Gray C. H. и соавт. (2007) [247] в группе пациентов с БП с подтипом с постуральной неустойчивостью с нарушением функции ходьбы был отмечен повышенный риск развития деменции. По данным работ Schoneburg B. и соавт. (2013) [198], Pantall A. и соавт. (2018) [169] было получено, что когнитивные нарушения коррелируют с постуральной нестабильностью и падениями. Becker D. и соавт. (2022) [38] в своей работе отметили, что большинство пациентов с тяжелой постуральной нестабильностью также имеют когнитивные нарушения. По данным Lindholm B. и соавт. (2025) [135], у трети пациентов с впервые возникшей БП уже наблюдались проблемы с равновесием при выполнении двух задач одновременно, что может говорить о наличии когнитивного дефицита уже в дебюте заболевания и

связи его с постуральными функциями. Однако в исследовании Lytos E. и соавт. (2008) [139], при анализе пациентов с БП, не страдающих деменцией, не было выявлено устойчивых связей между определенными когнитивными областями и фенотипом БП, протекающим с постуральной неустойчивостью и нарушением ходьбы. Схожие результаты были получены в работе Green J. и соавт. (2002) [95], где также не было найдено связи между когнитивными нарушениями и постуральной неустойчивостью и нарушением ходьбы у пациентов с БП.

По данным нашей работы была выявлена прямая взаимосвязь между баллом по шкале уверенности в выполнении определенных действий и общим баллом по шкале МоСА, что отражает взаимосвязь между постуральными функциями и сохранностью когнитивных функций у пациентов с БП.

Динамика постуральных функций и нарушений ходьбы на фоне ГСМ

Влияние ГСМ на постуральные функции и нарушения ходьбы не столь однозначно. Положительное влияние ГСМ на осанку показано в работе Artusi и соавт. (2018) [31], где путем ретроспективного анализа данных 101 пациента с БП, сообщавших о легких и тяжелых нарушениях осанки, и наблюдения в течение 12 месяцев было выявлено на фоне ГС СТЯ улучшение тяжести аномальной позы туловища на 41,4% ($p < 0.001$). Положительное влияние ГСМ на осанку также отмечали в своей работе Roediger J. и соавт. (2019) [193]. В систематическом обзоре и метаанализе от 2018 года Chan A. K. и соавт. [58] показали, что у 36,4% пациентов после ГС СТЯ наблюдалось улучшение осанки примерно на 50%, а продолжительность камптокормии в 2 года или менее была предиктором лучших результатов операции. Улучшение осанки на фоне ГСМ также отмечено в работе Уметуга А. и соавт. (2010) [224], где у некоторых пациентов наблюдалось улучшение осанки с помощью ГСМ и также отмечалась целесообразность более раннего проведения ГСМ после развития аксиальных нарушений.

По результатам метаанализа, опубликованным Schlenstedt C. и соавт. в 2017 году [71], с анализом 22 исследований по нарушению ходьбы и застываниям было получено, что использование ГСМ значительно улучшило походку и значительно уменьшило число застываний, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Предикторами этого положительного эффекта были предоперационная высокая чувствительность к леводопе, определяемая по колебанию баллов в период «включения» и «выключения» по 3 разделу шкалы UPDRS, и выраженность нарушения походки в периоде «выключения». Положительные результаты были получены также в работе Барбе и соавт. в 2020 году, где эффект ГС СТЯ оценивался у 151 пациента с БП, из которых у 79 имелись застывания. По результатам этой работы процент пациентов с застываниями в группе с ГС СТЯ через 24 месяцев наблюдения снизился с 52% до 34%, а также улучшились аксиальные

осевые симптомы [36]. St George R. J. и соавт. (2010) [210] также отмечают, что ГСМ улучшает постуральную нестабильность в краткосрочной перспективе.

В работах May D. S. и соавт. (2020) [147] отмечалось, что ГС СТЯ может улучшить функцию равновесия в фазу «выключения», Li H. и соавт. (2020) [138] наблюдали значительное улучшение равновесия как в условиях приема лекарств, так и без них. Как показано в работе St George R. J. и соавт. от 2012 года [211], предоперационная высокая чувствительность постуральных реакций к леводопе позволяет прогнозировать улучшение постуральных реакций и после проведения ГСМ. Yin Z. и соавт. (2021) [256] также подтвердили, что предоперационная реакция постуральных функций на леводопу наилучшим образом прогнозирует послеоперационное улучшение баланса в период «выключения». Fasano A. и соавт. (2015) [74] в своей работе отметили, что ГСМ может обеспечить наилучшую пользу для улучшения равновесия при хорошей чувствительности к леводопе и с меньшей вероятностью улучшить симптомы, нечувствительные к леводопе.

В других исследованиях не было столь однозначных результатов эффективности ГС СТЯ на постуральные функции и ходьбу. Возможно, это связано с разными механизмами влияния ГСМ и леводопы на постуральные функции, что отметили в своих работах Rocchi L. и соавт. (2002) [191] и Shivitz N. и соавт. (2006) [203]. Yin Z. и соавт. (2021) [256] показали, что ГСМ не улучшила функцию равновесия в период «включения», несмотря на то, что 3 раздел шкалы UPDRS во время приема лекарств был значительно улучшен. Zaidel A. и соавт. (2010) [257] отметили, что, по сравнению с тремором и ригидностью, аксиальные и постуральные нарушения были наименее восприимчивы к ГСМ. Temperli P. и соавт. (2003) [214] предположили, что постуральная неустойчивость может естественным образом реагировать иначе на ГСМ, чем тремор и ригидность, о чем свидетельствует тот факт, что тремор и ригидность улучшаются почти мгновенно после включения стимуляции, в то время как изменение равновесия может задерживаться на несколько часов. St George R. J. и соавт. (2010) [210] это связывают с тем, что параметры стимуляции могут быть запрограммированы на облегчение двигательных симптомов в конечностях, а не симптомов равновесия. Статья Brandmeir N. J. и соавт. (2018) [47], опубликованная в 2018 году, показала, что стимуляция субталамических ядер не ухудшает и не улучшает равновесие и постуральную нестабильность. A Maurer C. и соавт. (2003) [146] показали, что ГС СТЯ может даже напрямую ухудшать способность к равновесию.

Vercruysse S. и соавт. в 2014 году при оценке 41 пациента с БП отметили, что у 45% пациентов с застываниями они сохранялись через 6 и 12 месяцев наблюдения после ГСМ, а у 3х пациентов с БП без застываний в ходе последующего наблюдения они появились *de novo* [25]. ГС СТЯ не влияет на нарушения ходьбы и равновесия в период «включения». В работе Schlenstedt C. и соавт. в 2017 году [197] было показано, что проведение ГС СТЯ не оказывало влияние на

застывания в период «включения». По данным исследований Kim R. и соавт. (2019) [124], в состоянии «выключения» ГСМ улучшало застывания, по сравнению с дооперационным уровнем, однако во время приема лекарств, то есть в период «включения», ГСМ не улучшило ни одного результата застывания по сравнению с дооперационным уровнем. В исследовании Merola A. и соавт. от 2011 года с длительным наблюдением за пациентами с ГС СТЯ было получено, что исходно застываний у пациентов в этой группе не было, но на протяжении исследования застывания, не реагирующие на назначение лекарственной терапии, развились у 64% пациентов [149]. По результатам ряда исследований, ГС СТЯ не уберегает пациента с БП и от падений. Так в работе Follett K. A. и соавт. (2010) через 24 месяца после ГС СТЯ падения отмечались у 42,9% пациентов, кроме этого, у 30,6% пациентов после СТЯ развились умеренные и тяжелые нарушения ходьбы [84]. Исследование Weaver F. M. и соавт. (2009) [240] показало, что вероятность падения увеличивается, несмотря на улучшение подшкалы постуральной нестабильности и трудности с походкой после ГСМ. В исследовании Merola A. и соавт. от 2011 года показано, что на исходном уровне только у 16% пациентов были падения, однако после семи лет наблюдения падения встречались уже в 64% случаях [149].

По данным нашей работы с наблюдением за пациентами в течение года после проведенной ГСМ, как для пациентов 3 стадии БП, так и для пациентов на 4 стадии БП, было получено достоверное уменьшение в периоде «выключения» выраженности неустойчивости, падений, застываний и нарушений ходьбы, что совпадает с хорошей реакцией данных симптомов на прием леводопы на дооперационном этапе. При этом ГС СТЯ не оказала значимого влияния на показатели равновесия по шкале равновесия Берга в период «включения» ($p > 0,05$), а также привела только к транзиторному улучшению обычной ходьбы в период «включения», что подтверждает значимость эффективности ГСМ на постуральные функции и ходьбу при наличии хорошей реакции леводопу на дооперационном этапе, а также отсутствие эффективности ГСМ для симптомов, возникающих в период «включения».

Влияние ГСМ на показатели голоса

Влияние ГСМ на показатели голоса не столь однозначны. Так, по данным исследований Tripoliti E. и соавт. (2011) [220], при исследовании 32 пациентов с БП после ГСМ, через 1 год после операции разборчивость речи значительно ухудшилась в среднем на $14,2\% \pm 20,15\%$ в период «выключения» и на $16,9\% \pm 21,8\%$ в период «включения». У 22% пациентов наблюдалось улучшение речи и громкости после операции, при этом менее выраженная дизартрия в периоде «включения» до операции была связана с более благоприятным результатом улучшения речи на фоне ГСМ через 1 год. Положительное влияние ГСМ на голос в своем исследовании отмечают

также Gentil M. и соавт. (2003) [90]. По результатам их работы, при ГСМ наблюдается улучшение артикуляции и увеличение силы голоса, со значительным улучшением дыхательной и фонаторной функций.

Однако Kleiner-Fisman G. и соавт. (2006) [125] в своей работе показали отсутствие улучшения и ухудшение моторной речи после проведенного вмешательства. Wertheimer J. и соавт. (2014) [244] при проведении поперечного исследования 287 пациентов с БП и ГСМ, показали, что у пациентов перенесших ГСМ, наблюдались более тяжелые симптомы нарушения речи с развитием «невнятной речи», влияющие как на социальное взаимодействие, так и на повседневные переживания, связанные с функциональными, физическими и эмоциональными проблемами и расстройством голоса. По работам Tripoliti E. и соавт. от 2008 [219], и Tripoliti E. и соавт. от 2014 [221] сообщалось, что большая продолжительность заболевания и более нарушенная четкость речи до операции лежали в основе ухудшения моторной речи после ГСМ.

Предположительно, такая неравнозначность результатов влияния ГСМ на речь связана с особенностью расположения электродов для стимуляции. Так, по данным исследований Tripoliti E. и соавт. (2011) [220], была выявлена важная роль расположения электродов для развития речевых проблем: медиальное расположение электродов в левом СТЯ, более вероятно, было связано с более высоким риском ухудшения речи, чем при расположении электродов непосредственно в ядре, кроме того, была выявлена тесная связь между высоким напряжением в левом электроде и нарушением речи через 1 год наблюдения. Fenoy A. J. и соавт. (2017) [76] также отметили, что более высокие настройки стимуляции, вероятно, приводят к распространению тока на близлежащие пути и, в итоге, к нарушению речи. При этом Jorge A. и соавт. (2020) [112] отметили, что стимуляция левого переднего сенсомоторного ядра субталамической области, наоборот, связана с улучшением голосовой функции.

Важность расположения электродов для развития нарушений речи отмечали также в своей работе Kluin K. J. и соавт. (2022) [126]. Ими было проведено исследование, направленное на возможность прогнозировать развитие нарушений речи после проведения ГСМ. В этом работе была проанализирована предоперационная, интраоперационная и постоперационная дизартрия у 43 пациентов с БП, при этом было выявлено, что улучшение моторных показателей и ухудшение дизартрии наблюдалось у 37% пациентов (у 16 из 43 пациентов). Предоперационные характеристики дизартрии не предсказывали послеоперационное ухудшение, а вот интраоперационная оценка моторной речи в значительной степени предсказывала послеоперационные результаты (OR 4,4, $p = 0,02$). При этом было выявлено, что места максимального улучшения моторики и ухудшения дизартрии были различны: ухудшение дизартрии было связано с капсулярной стимуляцией, спереди и вентрально по отношению к месту

максимального улучшения моторики, таким образом, прогностическая надежность интраоперационного тестирования моторной речи, а также изменение положения или перепрограммирование электродов ГСМ может снизить неблагоприятные эффекты на моторную речь, не влияя на результаты моторики у пациентов, перенесших ГСМ.

По результатам нашего исследования нейрохирургическое вмешательство привело к транзиторному улучшению дизартрии в период «выключения», тогда как дизартрия в период «включения» даже имела некоторую тенденцию к нарастанию, по сравнению с дооперационным уровнем. При этом число пациентов в период «выключения» снизилось с 30% до операции до 12,5% после операции, а вот в периоде «включения» дизартрия с 5% увеличилась до 10%, при этом у 3х из 4х пациентов дизартрия в периоде «включения» развилась впервые. Таким образом, наши данные подтверждают хороший результат влияния ГСМ на дизартрию в периоде «выключения», однако также подтверждают высокий риск развития дизартрии на фоне проведения электростимуляции.

Влияние ГСМ на показатели когнитивных и аффективных шкал

Влияние ГСМ на когнитивные и аффективные симптомы не до конца понятно. Так, по данным Benarroch E. E. (2008) [41] и Castrioto A. и соавт. (2014) [56], изменения настроения, включая гипоманию или депрессию, являются распространенными побочными эффектами у пациентов, проходящих лечение с помощью ГС СТЯ. Большинство из них обычно являются транзиторными в непосредственном послеоперационном периоде. Распространение стимуляции на лимбическую часть субталамической зоны, по-видимому, является причиной измененных состояний настроения. С другой стороны, депрессия или апатия, возникающие через несколько месяцев после операции, часто совпадают с чрезмерным сокращением дофаминергических препаратов и, как правило, улучшаются при увеличении их дозы.

Существует множество исследований когнитивных функций на фоне ГС СТЯ. По результатам метаанализа Parsons T. D. и соавт. (2006) [170] было показано, что ГСМ относительно безопасен для когнитивных функций, хотя сам анализ показал небольшое, но значимое снижение исполнительной функции, вербального обучения и памяти, а также умеренное снижение как семантической, так и фонематической вербальной беглости после проведения нейрохирургического вмешательства. По работам Benarroch E. E. (2008) [41] отмечено, что большую роль в когнитивных изменениях играют обширные связи субталамических ядер с другими базальными ганглиями и префронтальной корой, связи с которыми изменяются при активной стимуляции. С другой стороны, Yamanaka T и соавт. (2012) [254] отмечают непосредственно влияние самого нейрохирургического вмешательства или резкого

послеоперационного сокращения дофаминергических препаратов, как причину развития когнитивного снижения.

По результатам нашей работы двусторонняя глубинная стимуляция субталамических ядер привела к снижению как общего балла шкалы MMSE, так и шкалы MoCA, однако не достигающим уровня деменции. Кроме того, выявлено временное улучшение показателей тревоги и депрессии с возвращением показателей на дооперационный уровень, что, возможно, связано как с первоначальной позитивной реакцией пациента на проведенное оперативное вмешательство, так и в дальнейшем с возвращением проявлений тревоги и депрессии из-за прогрессирующего заболевания и двигательного дефицита, а также, возможно, периодом настройки параметров электростимуляции.

Сравнение прогрессирования постуральных нарушений и нарушений ходьбы у пациентов без проведения ГСМ

БП является прогрессирующим заболеванием. По данным работы Pauwels A. и соавт. (2024) [171], модель случайных эффектов показала прогрессирование моторных нарушений со скоростью 2,0% в год. (95% ДИ 1,7–2,4%). Не было существенных различий по исходному возрасту, размерам выборки или периоду наблюдения. А вот проведенная ГСМ значительно улучшила двигательные функции пациентов, и по результатам метаанализа Kleiner-Fisman G. и соавт. (2006) [125] моторные нарушения на фоне ГСМ по 3му разделу шкалы UPDRS в период «выключения» уменьшились на 52%.

По результатам нашей работы в группе сравнения, которая также состояла из кандидатов для проведения ГСМ, но которым процедура не была проведена, также наблюдалось прогрессирование симптомов в течение года на 2-4%.

Влияние дофаминергической терапии при ГСМ

Лекарственная терапия на фоне ГСМ значительно меняется. Kleiner-Fisman G. и соавт. (2006) [125] в метаанализе двадцати двух исследований, показали, что среднее снижение выраженности лекарственных дискинезий после операции составило 69,1%, а среднее снижение эквивалентной суточной дозы леводопы после операции 55,9%, В многофакторной регрессии реакция на леводопу, более высокие исходные данные моторных нарушений и продолжительность заболевания были независимыми предикторами более значительных изменений в оценке двигательного дефицита.

По данным нашего исследования проведенное нейрохирургическое вмешательство привело к снижению лекарственных дискинезий на 71,36%, а снижение эквивалентной дозы леводопы после операции на 73,43%, что несколько выше, чем в других исследованиях, и что связано с

особенностью выборки. Таким образом, проведение ГСМ позволило значительно снизить суточную дозу леводопы у пациентов основной группы, что, в свою очередь, привело к регрессу леводопа-ассоциированных осложнений.

Влияние на качество жизни ГСМ

Несомненно, ГСМ влияет на качество жизни пациентов. Действительно, по данным работы Deuschl G. и соавт. (2006) [66], при рандомизированном парном исследовании 156 пациентов с прогрессирующей БП и тяжелыми двигательными симптомами было получено, что нейростимуляция, по сравнению с медикаментозной терапией, вызывала более выраженные улучшения в PDQ-39 ($p=0,02$), средний итоговый индексный балл PDQ-39 составил $41,8 \pm 13,9$ на исходном уровне и $31,8 \pm 16,3$ через шесть месяцев в группе нейростимуляции, по сравнению с $39,6 \pm 16,0$ и $40,2 \pm 14,4$, соответственно, в группе медикаментозного лечения. Этот результат соответствовал улучшению примерно на 25% в группе нейростимуляции по сравнению с практически нулевым изменением в группе медикаментозного лечения. В другом исследовании Williams A. и соавт. (2010) [248] при оценке 366 пациентов с БП, где 183 из них была проведена ГСМ а 183 – только медикаментозное лечение, показало что через 1 год среднее улучшение итогового индекса PDQ-39 по сравнению с исходным уровнем составило 5,0 баллов в группе хирургического вмешательства и 0,3 балла в группе медикаментозной терапии (разница – 4,7, 95% ДИ –7,6 до –1,8; $p=0,001$), средний итоговый индексный балл PDQ-39 составил $37,5 \pm 14,6$ на исходном уровне и $32,5 \pm 15,8$ через 12 месяцев в группе нейростимуляции, по сравнению с $38,7 \pm 13,7$ и $38,1 \pm 13,5$, соответственно, в группе медикаментозного лечения. По результатам метаанализа 22 исследований Kleiner-Fisman G. и соавт. [125], среднее улучшение качества жизни (QOL) с использованием PDQ-39 составило 35%.

По данным нашей работы, динамика балла PDQ-39 в группе с ГСМ составила 72,52%, в группе на медикаментозном лечении наблюдалось ухудшение качества жизни на 4%. Кроме того, нами было выявлено, что нарушение ходьбы, устойчивости и осанки в период «выключения», а также застываний в период «включения» и более низкая уверенность в выполнении определенных действий в обе периода значимо влияют на снижение качества жизни пациентов с БП.

ВЫВОДЫ

1. На дооперационном этапе у пациентов с болезнью Паркинсона на 3 и 4 стадии спектр аксиальных симптомов и нарушений ходьбы включает нарушения ходьбы в 100% случаев, застывания- в 81% и в 100% на 3 и 4 стадии соответственно, нарушения осанки - в 69% и в 87% на 3 и 4 стадии соответственно, падения- в 70% и в 85% на 3 и 4 стадии соответственно.
2. Постуральные нарушения и расстройства ходьбы наиболее тесно коррелируют с общей ригидностью ($R= 0,63$), гипокинезией ($R= 0,56$), дизартрией ($R= 0,56$), когнитивными ($R= 0,49$) и аффективными симптомами ($R= 0,46$).
3. Выявлено положительное влияние нейростимуляции в коррекции постуральной неустойчивости, падений, застываний и нарушений ходьбы в периоды «выключения» на протяжении всех 12 месяцев наблюдения, без значимого влияния на данные проявления в периоде «включения».
4. Установлено, что проведение нейростимуляции позволяет снизить суточную дозу дофаминергической терапии (LEDD) на 73% от исходного уровня и уменьшить выраженность лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций на 71% у пациентов с БП в послеоперационном периоде. Выявлена сохраняющаяся высокая эффективность фармакотерапии на фоне нейростимуляции в коррекции улучшения осанки, уменьшения падений, застываний и нарушений ходьбы на протяжении всего периода исследования ($p<0,05$).
5. Нарушение осанки, расстройства ходьбы, постуральная неустойчивость и застывания являются значимыми факторами, влияющими на качество жизни. Проведение глубокой стимуляции субталамического ядра улучшило показатели качества жизни пациентов с БП у 72,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентов с правосторонним дебютом заболевания, акинетико-ригидной формой, быстрым темпом прогрессирования, более пожилого возраста и с наличием дизартрии необходимо расценивать как больных с высоким риском развития постуральных нарушений и расстройств ходьбы и проводить более тщательное мониторинговое наблюдение за прогрессированием аксиальных симптомов и нарушений ходьбы.
2. С учетом более высокой эффективности двусторонней нейростимуляции субталамического ядра в период «выключения», ключевым критерием отбора пациентов для проведения операции должна быть высокая эффективность препаратов леводопы.
3. Когнитивные и аффективные нарушения часто сопутствуют расстройствам постуральных функций и нарушениям ходьбы, что требует внимания к выявлению этих расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование спектра постуральных нарушений и расстройств ходьбы у пациентов с БП, готовящихся для проведения двусторонней нейростимуляции субталамического ядра, продемонстрировало более выраженные нарушения осанки, постуральных функций и ходьбы у пациентов на 4 стадии БП. Страх падений играл значительную роль в ограничении передвижения. У пациентов на 3 и 4 стадии в 100% случаев наблюдалось наличие постуральных нарушений и расстройств ходьбы, следующим наиболее частым проявлением было наличие застываний.

В ходе исследования было обнаружено наличие более выраженных нарушений постуральных функций и ходьбы в подгруппе больных с правосторонним дебютом и с акинетико-ригидной формой заболевания, что, вероятно, отражает значимость асимметрии течения нейродегенеративных процессов с вовлечением наиболее уязвимых для постуральной устойчивости и ходьбы зон. Выявленное в рамках данной работы улучшение постуральных нарушений и расстройств ходьбы на фоне дофаминергической терапии является особенностью выборки. Положительный эффект дофаминергической терапии в коррекции данных симптомов на дооперационном уровне позволяет прогнозировать их улучшение и на фоне проведения нейростимуляции. Выявленные у пожилых пациентов более выраженные нарушения равновесия в период «включения» подтверждают необходимость ограничения проведения нейрохирургических вмешательств после 65 лет в связи с ожидаемой более низкой эффективностью результатов операции.

Выполненный в процессе работы корреляционный анализ позволил доказать взаимосвязь постуральных нарушений и нарушений ходьбы не только с проявлением основных симптомов паркинсонизма, но с наличием дизартрии; а наличие дизартрии - со снижением скорости ходьбы, что также может определять инвалидизацию больных. Определенные взаимосвязи между проявлениями тревоги и застываниями в период «включения», а также наличие взаимосвязи уверенности в выполнении определенных действий с когнитивными функциями, доказывает наличие корреляции постуральных нарушений и расстройств ходьбы с когнитивными и аффективными симптомами.

На фоне проведения хронической электростимуляции подкорковых ганглиев выявлено значительное уменьшение всех основных симптомов паркинсонизма (тремор, ригидность, гипокинезия) на протяжении всего периода наблюдения. Положительная реакция на нейростимуляцию согласуется с положительным влиянием дофаминергической терапии в коррекции этих симптомов на дооперационном этапе.

На фоне электростимуляции через 12 месяцев отмечается выравнивание показателей постуральной устойчивости независимо от приема лекарственной терапии с достижением уровня периода предоперационного «включения». Кроме этого, выявленное нарастание речевых нарушений в период действия леводопы затрудняет корректировку речевых нарушений в послеоперационном периоде с помощью медикаментозной терапии и, вероятно, связано с расположением электродов стимуляции.

Проведение ГСМ позволяет значительно снизить дозы принимаемых лекарственных препаратов для эффективного контроля моторных симптомов, что приводит к регрессу лекарственно индуцированных осложнений параллельно с улучшением двигательных функций.

Двигательные функции, постуральная устойчивость и ходьба во многом определяют качество жизни пациентов с БП. Показатели качества жизни больных значительно улучшаются после проведенного оперативного вмешательства. Однако, выраженные нарушения устойчивости и расстройства ходьбы в фазу «выключения» и застывания в фазу «включения», снижение уверенности в выполнении действий вне зависимости от периода действия препаратов, снижают качество жизни больных с БП, несмотря на хроническую нейростимуляцию.

На основании результатов, полученных в настоящем исследовании, сделан вывод о значимости влияния ГСМ на проявления постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы. Определение чувствительности данных симптомов к дофаминергической терапии на дооперационном этапе может служить критерием определения эффективности проведения в последующем нейрохирургического вмешательства для коррекции постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы у пациентов с БП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая полученные нами положительные результаты влияния нейростимуляции на постуральные нарушения и расстройства ходьбы с периодом наблюдения в один год, в дальнейшем планируется продолжение динамического наблюдения за пациентами для оценки отдаленной эффективности нейростимуляции на вышеуказанные симптомы, а также контроль функции речи и глотания в отдаленном периоде оперативного вмешательства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ГСМ – глубокая стимуляция мозга

ГС СТЯ – глубокая стимуляция субталамического ядра

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СТЯ – субталамическое ядро

АВС – шкала уверенности в равновесии при выполнении определенных действий

FOG-Q – опросник по застываниям при ходьбе

GABS – шкала нарушения ходьбы и равновесия

HADS – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии

LEDD – суточная леводопа-эквивалентная доза

MDS-UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного Общества Расстройств Движений

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MoCA – Монреальская когнитивная шкала

PDQ-39 – опросник состояния качества жизни больных БП

UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона

VHI – индекс голосового дефекта

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьев Д. В., Обухова А. В. Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона //Неврология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – №. 2. – С. 22-27.
2. Балашова И. Н., Ванчакова Н. П. Шкала оценки дизартрии как инструмент клинической работы логопеда //Ученые записки университета им. ПФ Лесгафта. – 2016. – №. 1 (131). – С. 312-317.
3. Бриль Е. В. Неврологическая оценка эффективности хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13// Бриль Екатерина Витальевна. – М., 2008. – 110 с.
4. Бриль Е. В. и др. Электростимуляция субталамического ядра в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона //Уральский медицинский журнал. – 2015. – Т. 125. – №. 2. – С. 14-19.
5. Бриль Е. В. и др. Сравнительное исследование эффективности нейрохирургического лечения (электростимуляция субталамического ядра) и медикаментозной терапии у больных на развернутой стадии болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2014. – Т. 114. – №. 6 (2). – С. 55-61.
6. Бриль Е. В., Томский А. А., Гамалей А. А. Место DBS в лечении болезни Паркинсона //Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – №. 2. – С. 23-25.
7. Бриль Е. В. и др. Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 89-99.
8. Губарева Н. Н. Динамика моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона на фоне хронической электростимуляции субталамического ядра: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11// Губарева Наталья Николаевна. – М., 2016. – 116 с.
9. Губарева Н. Н. и др. Динамика моторных симптомов болезни Паркинсона на фоне хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра с использованием двух методик верификации структуры мишени //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 11. – С. 24-30.
10. Кореньков В. А. и др. Хирургическое лечение болезни Паркинсона //Молодой ученый. – 2018. – №. 16. – С. 29-31.
11. Левин О. С. Недвигательные (немоторные) проявления болезни Паркинсона: диагноз и лечение //в кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (под ред. Иллариошкина С.Н., Яхно Н.Н.). – М., 2008. – С. 94-96.
12. Левин О. С. Особенности лечения поздней стадии болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – №. 8. – С. 85-90.

13. Левин О. С. и др. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению //Практическая медицина. – 2017. – Т. 1. – №. 1 (102). – С. 45-51.
14. Левин О. С., Васенина Е. Е., Чимагомедова А. Ш. Падения у пожилых: роль когнитивных нарушений и возможности коррекции //Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2020. – №. 2. – С. 14-18.
15. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма //Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103. – №. 2. – С. 54-60.
16. Левин О. С., Чимагомедова А. Ш. Принципы дофаминергической терапии болезни Паркинсона //Фарматека. – 2018. – №. 14. – С. 39-44.
17. Скрипкина Н. А. Феномен застываний при паркинсонизме // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – №. 2. – С. 184-187.
18. Скрипкина Н. А., Левин О. С. Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 6-2. – С. 54-60.
19. Смоленцева И. Г. и др. Хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона: долгосрочное влияние на моторные и немоторные нарушения //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – №. 3. – С. 42-48.
20. Суховерская О. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение //Международный неврологический журнал. – 2011. – №. 6. – С. 16-24.
21. Томский А. А. и др. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона //Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2006. – №. 3. – С. 14-17.
22. Хабарова Е. А. и др. Сравнительная эффективность нейростимуляции субталамического ядра и стереотаксических деструктивных вмешательств на подкорковых структурах головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона //Нервные болезни. – 2023. – Т. 2. – С. 12-18.
23. Шток В.Н., Федорова Н.В. Современные принципы лечения паркинсонизма // Русский медицинский журнал. – 1998. –Т. 6. – №. 13. – С. 837-844.
24. Юнищенко Н. А. Нарушения ходьбы и постуральной устойчивости при болезни Паркинсона: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13// Юнищенко Наталья Александровна. – М., 2006. – 137 с.
25. Adams C. et al. Acute induction of levodopa-resistant freezing of gait upon subthalamic nucleus electrode implantation //Parkinsonism & related disorders. – 2011. – Т. 17. – №. 6. – С. 488-490.
26. Agharazi H. et al. Physiological measures and anatomical correlates of subthalamic deep brain stimulation effect on gait in Parkinson's disease //Journal of the Neurological Sciences. – 2023. – Т. 449. – С. 120647.
27. Allcock L. M. et al. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2009. – Т. 15. – №. 2. – С. 110-115.

28. Allen N. E., Schwarzel A. K., Canning C. G. Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review //Parkinson's disease. – 2013. – T. 2013. – №. 1. – C. 1-16.
29. Alomar S. et al. Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: a meta-analysis //Movement Disorders. – 2017. – T. 32. – №. 1. – C. 53-63.
30. Ameghino L. et al. Ropinirole-Induced Anterocollis in Parkinson's Disease //Movement Disorders Clinical Practice. – 2015. – T. 3. – №. 1. – C. 91-92.
31. Arie L. et al. Do cognition and other non-motor symptoms decline similarly among patients with Parkinson's disease motor subtypes? Findings from a 5-year prospective study //Journal of neurology. – 2017. – T. 264. – C. 2149-2157.
32. Artusi C. A. et al. Subthalamic deep brain stimulation and trunk posture in Parkinson's disease //Acta Neurologica Scandinavica. – 2018. – T. 137. – №. 5. – C. 481-487.
33. Asanuma K. et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease //Brain. – 2006. – T. 129. – №. 10. – C. 2667-2678.
34. Atalar M. S., Oguz O., Genc G. Hypokinetic Dysarthria in Parkinson's Disease: A Narrative Review //Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital. – 2023. – T. 57. – №. 2. C. 163-170.
35. Baek H. et al. Clinical intervention using focused ultrasound (FUS) stimulation of the brain in diverse neurological disorders //Frontiers in Neurology. – 2022. – T. 13. – C. 880814.
36. Barbe M. T. et al. Deep brain stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease with early motor complications //Movement disorders. – 2020. – T. 35. – №. 1. – C. 82-90.
37. Bartels A. L. et al. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2006. – T. 21. – №. 9. – C. 1326-1332.
38. Becker D. et al. Onset of Postural Instability in Parkinson's Disease Depends on Age rather than Disease Duration //Parkinson's Disease. – 2022. – T. 2022. – №. 1. – C. 1-6.
39. Behroozmand R. et al. Effect of deep brain stimulation on vocal motor control mechanisms in Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2019. – T. 63. – C. 46-53.
40. Bejjani B. P. et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2000. – T. 68. – №. 5. – C. 595-600.
41. Benarroch E. E. Subthalamic nucleus and its connections: anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation //Neurology. – 2008. – T. 70. – №. 21. – C. 1991-1995.
42. Benninger F. et al. Beneficial effect of levodopa therapy on stooped posture in Parkinson's disease //Gait & Posture. – 2015. – T. 42. – №. 3. – C. 263-268.

43. Berg K. et al. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument //Physiotherapy Canada. – 1989. – T. 41. – №. 6. – C. 304-311.
44. Bloem B. R. et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2001. – T. 248. – C. 950-958.
45. Boonstra T. A. et al. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology //Current opinion in neurology. – 2008. – T. 21. – №. 4. – C. 461-471.
46. Bove F. et al. Long-term outcomes (15 years) after subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease //Neurology. – 2021. – T. 97. – №. 3. – C. 254-262.
47. Brandmeir N. J. et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease does not worsen or improve postural instability: a prospective cohort trial //Neurosurgery. – 2018. – T. 83. – №. 6. – C. 1173-1182.
48. Brodie M. A. D. et al. Symmetry matched auditory cues improve gait steadiness in most people with Parkinson's disease but not in healthy older people //Journal of Parkinson's disease. – 2015. – T. 5. – №. 1. – C. 105-116.
49. Broen M. P. G. et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //Movement Disorders. – 2016. – T. 31. – №. 8. – C. 1125-1133.
50. Brusse K. J. et al. Testing functional performance in people with Parkinson disease //Physical therapy. – 2005. – T. 85. – №. 2. – C. 134-141.
51. Buchanan J. J., Horak F. B. Voluntary control of postural equilibrium patterns //Behavioural brain research. – 2003. – T. 143. – №. 2. – C. 121-140.
52. Burleigh-Jacobs A. et al. Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers //Movement disorders. – 1997. – T. 12. – №. 2. – C. 206-215.
53. Camicioli R., Majumdar S. R. Relationship between mild cognitive impairment and falls in older people with and without Parkinson's disease: 1-Year Prospective Cohort Study //Gait & posture. – 2010. – T. 32. – №. 1. – C. 87-91.
54. Carpenter M. G., Bloem B. R. Postural control in Parkinson patients: a proprioceptive problem? //Experimental neurology. – 2011. – T. 227. – №. 1. – C. 26-30.
55. Castrioto A. et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation //Archives of neurology. – 2011. – T. 68. – №. 12. – C. 1550-1556.
56. Castrioto A. et al. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease //The Lancet Neurology. – 2014. – T. 13. – №. 3. – C. 287-305.
57. Cavallieri F. et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's disease: a clinical-instrumental study //Journal of Neurology. – 2023. – T. 270. – №. 9. – C. 4342-4353.

58. Chan A. K. et al. Surgical management of camptocormia in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis //Journal of neurosurgery. – 2018. – T. 131. – №. 2. – C. 368-375.
59. Chenji G. et al. Parkinsonian gait improves with bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation during cognitive multi-tasking //Parkinsonism & Related Disorders. – 2017. – T. 38. – C. 72-79.
60. Choi S. M. et al. Comparison of two motor subtype classifications in de novo Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2018. – T. 54. – C. 74-78.
61. Cif L., Hariz M. Seventy years with the globus pallidus: pallidal surgery for movement disorders between 1947 and 2017 (vol 32, pg 972, 2017) //Movement disorders. – 2017. – T. 32. – №. 7. – C. 972-982.
62. Cooper I. S. Surgical treatment of parkinsonism //Annual Review of Medicine. – 1965. – T. 16. – №. 1. – C. 309-330.
63. Cooper I. S., Bravo C. J. Implications of a five-year study of 700 basal ganglia operations //Neurology. – 1958. – T. 8. – C. 344-346.
64. Dai S. et al. Lateropulsion prevalence after stroke: a systematic review and meta-analysis //Neurology. – 2022. – T. 98. – №. 15. – C. 1574-1584.
65. Das K. et al. Irving S. Cooper (1922–1985): a pioneer in functional neurosurgery //Journal of neurosurgery. – 1998. – T. 89. – №. 5. – C. 865-873.
66. Deuschl G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 2006. – T. 355. – №. 9. – C. 896-908.
67. Diao Y. et al. Premature drug reduction after subthalamic nucleus deep brain stimulation leading to worse depression in patients with Parkinson's disease //Frontiers in Neurology. – 2023. – T. 14. – C. 1-12.
68. Di Rauso G. et al. Freezing of gait in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation: A long-term overview //Biomedicines. – 2022. – T. 10. – №. 9. – C. 2214-2226.
69. Djaldetti R. et al. Levodopa responsiveness in Parkinson's disease: harnessing real-life experience with machine-learning analysis //Journal of Neural Transmission. – 2022. – T. 129. – №. 10. – C. 1289-1297.
70. Ebersbach G. et al. Clinical syndromes: Parkinsonian gait //Movement Disorders. – 2013. – T. 28. – №. 11. – C. 1552-1559.
71. Elbers R. G. et al. Is gait speed a valid measure to predict community ambulation in patients with Parkinson's disease? //Journal of rehabilitation medicine. – 2013. – T. 45. – №. 4. – C. 370-375.
72. El Ouadih Y. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in severe Parkinson's disease: relationships between dual-contact topographic setting and 1-year worsening of speech and gait //Acta Neurochirurgica. – 2023. – T. 165. – №. 12. – C. 3927-3941.

73. Fahn S. Unified Parkinson's disease rating scale //Recent developments in Parkinson's disease. – 1987. – C. 153-163.
74. Fasano A. et al. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease //Nature Reviews Neurology. – 2015. – T. 11. – №. 2. – C. 98-110.
75. Fasano A. et al. Falls in Parkinson's disease: a complex and evolving picture //Movement disorders. – 2017. – T. 32. – №. 11. – C. 1524-1536.
76. Fenoy A. J., McHenry M. A., Schiess M. C. Speech changes induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: involvement of the dentatorubrothalamic tract //Journal of Neurosurgery. – 2016. – T. 126. – №. 6. – C. 2017-2027.
77. Ferrarin M. et al. Quantitative analysis of gait in Parkinson's disease: a pilot study on the effects of bilateral sub-thalamic stimulation //Gait & posture. – 2002. – T. 16. – №. 2. – C. 135-148.
78. Ferrarin M. et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and L-dopa in trunk kinematics of patients with Parkinson's disease //Gait & posture. – 2004. – T. 19. – №. 2. – C. 164-171.
79. Ferraye M. U., Debû B., Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 2. – C. 489-494.
80. Ferreira J. J. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease //European journal of neurology. – 2013. – T. 20. – №. 1. – C. 5-15.
81. Fiorenzato E. et al. Asymmetric dopamine transporter loss affects cognitive and motor progression in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2021. – T. 36. – №. 10. – C. 2303-2313.
82. Fleury V. et al. Subthalamic stimulation may inhibit the beneficial effects of levodopa on akinesia and gait //Movement Disorders. – 2016. – T. 31. – №. 9. – C. 1389-1397.
83. Fling B. W. et al. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait //Brain. – 2013. – T. 136. – №. 8. – C. 2405-2418.
84. Follett K. A. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 2010. – T. 362. – №. 22. – C. 2077-2091.
85. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician //Journal of psychiatric research. – 1975. – T. 12. – №. 3. – C. 189-198.
86. Formaggio E. et al. Lack of inter-muscular coherence of axial muscles in Pisa syndrome //Neurological Sciences. – 2019. – T. 40. – C. 1465-1468.
87. Fox S. H. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2018. – T. 33. – №. 8. – C. 1248-1266.

88. Gandolfi M. et al. Botulinum Toxin for Axial Postural Abnormalities in Parkinson's Disease: A Systematic Review //Toxins. – 2024. – T. 16. – №. 5. – C. 228-241.
89. Gardoni A. et al. Cerebellar alterations in Parkinson's disease with postural instability and gait disorders //Journal of neurology. – 2023. – T. 270. – №. 3. – C. 1735-1744.
90. Gentil M. et al. Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian dysarthria //Brain and language. – 2003. – T. 85. – №. 2. – C. 190-196.
91. Georgiades M. J. et al. Hitting the brakes: pathological subthalamic nucleus activity in Parkinson's disease gait freezing //Brain. – 2019. – T. 142. – №. 12. – C. 3906-3916.
92. Geroïn C. et al. Axial postural abnormalities in parkinsonism: gaps in predictors, pathophysiology, and management //Movement Disorders. – 2023. – T. 38. – №. 5. – C. 732-739.
93. Giladi N. et al. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism //Parkinsonism & related disorders. – 2000. – T. 6. – №. 3. – C. 165-170.
94. Giladi N. et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease //Journal of neural transmission. – 2001. – T. 108. – C. 53-61.
95. Green J. et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia //Neurology. – 2002. – T. 59. – №. 9. – C. 1320-1324.
96. Grimbergen Y. A. M. et al. Impact of falls and fear of falling on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease //Journal of Parkinson's disease. – 2013. – T. 3. – №. 3. – C. 409-413.
97. Grover T. et al. Effect of low versus high frequency subthalamic deep brain stimulation on speech intelligibility and verbal fluency in Parkinson's disease: a double-blind study //Journal of Parkinson's Disease. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 141-151.
98. Guerrero J. R. et al. Improvement in sagittal alignment and mechanical low-back pain following deep brain stimulation for Parkinson's disease: illustrative case //Journal of Neurosurgery: Case Lessons. – 2022. – T. 4. – №. 17. – C. 1-3.
99. Gulberti A. et al. Subthalamic and nigral neurons are differentially modulated during parkinsonian gait //Brain. – 2023. – T. 146. – №. 7. – C. 2766-2779.
100. Hanakawa T. et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study //Brain. – 1999. – T. 122. – №. 7. – C. 1271-1282.
101. Hausdorff J. M. et al. Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2009. – T. 24. – №. 11. – C. 1688-1692.
102. Hely M. A. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2005. – T. 20. – №. 2. – C. 190-199.

103. Hely M. A. et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years //Movement disorders. – 2008. – T. 23. – №. 6. – C. 837-844.
104. Herman T. et al. A meta-analysis identifies factors predicting the future development of freezing of gait in Parkinson's disease //npj Parkinson's Disease. – 2023. – T. 9. – №. 1. – C. 158-175.
105. Hoehn M. M., Yahr H. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality //Neurology. – 1967. – T. 17. – №. 5. – C. 427-442.
106. Horak F. B., Shupert C. L., Mirka A. Components of postural dyscontrol in the elderly: a review //Neurobiology of aging. – 1989. – T. 10. – №. 6. – C. 727-738.
107. Horn M. A. et al. Comparison of shod and unshod gait in patients with parkinson's disease with subthalamic and nigral stimulation //Frontiers in Human Neuroscience. – 2022. – T. 15. – C. 1-13.
108. Jacobson B. H. et al. The voice handicap index (VHI) development and validation //American journal of speech-language pathology. – 1997. – T. 6. – №. 3. – C. 66-70.
109. Jia F. et al. Variable frequency deep brain stimulation of subthalamic nucleus to improve freezing of gait in Parkinson's disease //National Science Review. – 2024. – T. 11. – №. 6. – C. 187-189.
110. Johnsen E. L. et al. Improved asymmetry of gait in Parkinson's disease with DBS: gait and postural instability in Parkinson's disease treated with bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus //Movement Disorders. – 2009. – T. 24. – №. 4. – C. 588-595.
111. Johnsen E. L. et al. MRI verified STN stimulation site–gait improvement and clinical outcome //European journal of neurology. – 2010. – T. 17. – №. 5. – C. 746-753.
112. Jorge A. et al. Anterior sensorimotor subthalamic nucleus stimulation is associated with improved voice function //Neurosurgery. – 2020. – T. 87. – №. 4. – C. 788-795.
113. Júnior E. C. A. et al. Is DBS in the treatment of Parkinson's surgery able to improve all symptoms: a bibliographic review //Brazilian Journal of Health Review. – 2024. – T. 7. – №. 5. – C. 73622.
114. Karachi C. et al. Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients //Parkinsonism & related disorders. – 2019. – T. 62. – C. 91-97.
115. Kashihara K., Kitayama M. Time Taken for and Causes of a Decline to Hoehn and Yahr Stage 5 in Patients with Parkinson's Disease //Internal Medicine. – 2023. – T. 62. – №. 5. – C. 711-716.
116. Kataoka H., Ueno S. Can postural abnormality really respond to levodopa in Parkinson's disease? //Journal of the neurological sciences. – 2017. – T. 377. – C. 179-184.
117. Katz M. et al. Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease //Annals of neurology. – 2015. – T. 77. – №. 4. – C. 710-719.
118. Kelemen A. et al. Factors affecting postural instability after more than one-year bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease: A cross-sectional study //Plos one. – 2022. – T. 17. – №. 2. – C. 1-17.

119. Kelemen A. et al. Clinical parameters predict the effect of bilateral subthalamic stimulation on dynamic balance parameters during gait in Parkinson's disease //Frontiers in Neurology. – 2022. – T. 13. – C. 1-9.
120. Kelly V. E. et al. Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2015. – T. 21. – №. 7. – C. 692-697.
121. Khlebtovsky A. et al. Progression of postural changes in Parkinson's disease: quantitative assessment //Journal of Neurology. – 2017. – T. 264. – C. 675-683.
122. Kimmell K. et al. Postural instability in Parkinson Disease: To step or not to step //Journal of the neurological sciences. – 2015. – T. 357. – №. 1-2. – C. 146-151.
123. Kim R. et al. Depression may negatively affect the change in freezing of gait following subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2017. – T. 44. – C. 133-136.
124. Kim R. et al. Long-term effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on freezing of gait in Parkinson's disease //Journal of Neurosurgery. – 2019. – T. 131. – №. 6. – C. 1797-1804.
125. Kleiner-Fisman G. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2006. – T. 21. – №. 14. – C. 290-304.
126. Kluin K. J. et al. Motor speech effects in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease //Journal of Neurosurgery. – 2022. – T. 137. – №. 3. – C. 722-728.
127. Krystkowiak P. et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa treatment on gait abnormalities in Parkinson disease //Archives of neurology. – 2003. – T. 60. – №. 1. – C. 80-84.
128. Lawton M. et al. Developing and validating Parkinson's disease subtypes and their motor and cognitive progression //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2018. – T. 89. – №. 12. – C. 1279-1287.
129. Lee S. J. et al. The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease //Archives of gerontology and geriatrics. – 2009. – T. 49. – №. 2. – C. 255-259.
130. Leung H., Mok V. Parkinson's disease: aetiology, diagnosis, and management //Hong Kong Medical Journal. – 2005. – T. 11. – №. 6. – C. 476-489.
131. Levy G. et al. Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease //Archives of Neurology. – 2005. – T. 62. – №. 3. – C. 467-472.
132. Lewis S. J. G., Shine J. M. The next step: a common neural mechanism for freezing of gait //The Neuroscientist. – 2016. – T. 22. – №. 1. – C. 72-82.
133. Limousin P. et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 1998. – T. 339. – №. 16. – C. 1105-1111.

134. Lim K. L., Tan J. M. M. Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease //BMC biochemistry. – 2007. – T. 8. – C. 1-10.
135. Lindholm B. et al. Balance and gait disorders in de novo Parkinson's disease: support for early rehabilitation //Journal of Neurology. – 2025. – T. 272. – №. 1. – C. 1-9.
136. Liu K. et al. Predictors of Pisa syndrome in Chinese patients with Parkinson's disease: A prospective study //Parkinsonism & Related Disorders. – 2019. – T. 69. – C. 1-6.
137. Lizarraga K. J. et al. Lateralized Subthalamic Stimulation for Axial Dysfunction in Parkinson's Disease: Exploratory Outcomes and Open-Label Extension //Movement Disorders Clinical Practice. – 2024. – T. 11. – №. 11. – C. 1421-1426.
138. Li H. et al. Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS) on balance performance in Parkinson's disease //PLoS One. – 2020. – T. 15. – №. 9. – C. 1-8.
139. Lyros E., Messinis L., Papathanasopoulos P. Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? //European journal of neurology. – 2008. – T. 15. – №. 3. – C. 262-267.
140. Mak M. K. Y., Pang M. Y. C. Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: a 1-year prospective study //Journal of neurology. – 2009. – T. 256. – C. 1689-1695.
141. Mak M. K. Y., Pang M. Y. C., Mok V. Gait Difficulty, Postural Instability, and Muscle Weakness Are Associated with Fear of Falling in People with Parkinson's Disease //Parkinson's disease. – 2012. – T. 2012. – №. 1. – C. 1-5.
142. Malaga K. A. et al. Atlas-independent, N-of-1 tissue activation modeling to map optimal regions of subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease //NeuroImage: Clinical. – 2021. – T. 29. – C. 1-12.
143. Margraf N. G. et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles //Movement Disorders. – 2010. – T. 25. – №. 5. – C. 542-551.
144. Marras C. et al. Therapy of Parkinson's disease subtypes //Neurotherapeutics. – 2020. – T. 17. – №. 4. – C. 1366-1377.
145. Matinolli M. et al. Recurrent falls and mortality in Parkinson's disease: a prospective two-year follow-up study //Acta Neurologica Scandinavica. – 2011. – T. 123. – №. 3. – C. 193-200.
146. Maurer C. et al. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease //Brain. – 2003. – T. 126. – №. 5. – C. 1146-1163.
147. May D. S. et al. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation and levodopa on balance in people with Parkinson's disease: a cross sectional study //Brain Sciences. – 2020. – T. 10. – №. 10. – C. 693-700.

148. McNeely M. E., Earhart G. M. Medication and subthalamic nucleus deep brain stimulation similarly improve balance and complex gait in Parkinson disease //Parkinsonism & related disorders. – 2013. – T. 19. – №. 1. – C. 86-91.
149. Merola A. et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients //Brain. – 2011. – T. 134. – №. 7. – C. 2074-2084.
150. Meyers R. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia //Research publications-association for research in nervous and mental disease. – 1942. – T. 21. – C. 602-665.
151. Michell A. W. et al. Biomarkers and Parkinson's disease //Brain. – 2004. – T. 127. – №. 8. – C. 1693-1705.
152. Mikami K., Shiraishi M., Kamo T. Effect of subjective vertical perception on lateral flexion posture of patients with Parkinson's disease //Scientific Reports. – 2022. – T. 12. – №. 1. – C. 1532-1539.
153. Miller K. M., Mercado N. M., Sortwell C. E. Synucleinopathy-associated pathogenesis in Parkinson's disease and the potential for brain-derived neurotrophic factor //NPJ Parkinson's disease. – 2021. – T. 7. – №. 1. – C. 35-43.
154. Mirelman A. et al. Gait impairments in Parkinson's disease //The Lancet Neurology. – 2019. – T. 18. – №. 7. – C. 697-708.
155. Moreau C. et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease //Neurology. – 2008. – T. 71. – №. 2. – C. 80-84.
156. Moreira F., Gomes I. R., Januário C. Freezing of gait and postural instability: the unpredictable response to levodopa in Parkinson's disease //BMJ Case Reports CP. – 2019. – T. 12. – №. 7. – C. 1-4.
157. Moro E. et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2010. – T. 25. – №. 5. – C. 578-586.
158. Munhoz R. P., Cerasa A., Okun M. S. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease //Frontiers in neurology. – 2014. – T. 5. – C. 65-73.
159. Nasreddine Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment //Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – T. 53. – №. 4. – C. 695-699.
160. Nonnekes J. et al. Freezing of gait: a practical approach to management //The Lancet Neurology. – 2015. – T. 14. – №. 7. – C. 768-778.
161. Nutt J. G. Motor subtype in Parkinson's disease: different disorders or different stages of disease? //Movement disorders. – 2016. – T. 31. – №. 7. – C. 957-961.
162. Nutt J. G. et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon //The Lancet Neurology. – 2011. – T. 10. – №. 8. – C. 734-744.
163. Odekerken V. J. J. et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: three-year follow-up //Neurology. – 2016. – T. 86. – №. 8. – C. 755-761.

164. Oeda T. et al. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease //Neurobiology of aging. – 2015. – T. 36. – №. 12. – C. 3306-3313.
165. Okuma Y. Freezing of gait in Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2006. – T. 253. – C. 27-32.
166. Ou R. et al. Predictors of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A prospective study from southwest China //Parkinsonism & Related Disorders. – 2018. – T. 52. – C. 69-75.
167. Ozinga S. J. et al. Errors in cognitive performance trigger postural instability in Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2021. – T. 86. – C. 91-96.
168. Palmisano C. et al. Sit-to-walk performance in Parkinson's disease: A comparison between faller and non-faller patients //Clinical biomechanics. – 2019. – T. 63. – C. 140-146.
169. Pantall A. et al. Postural dynamics are associated with cognitive decline in Parkinson's disease //Frontiers in neurology. – 2018. – T. 9. – C. 1044-1053.
170. Parsons T. D. et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis //The Lancet Neurology. – 2006. – T. 5. – №. 7. – C. 578-588.
171. Pauwels A. et al. Rate of motor progression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //Frontiers in Neurology. – 2024. – T. 15. – C. 1-13.
172. Pei H. et al. Deep brain stimulation mechanisms in Parkinson's disease: immediate and long-term effects //Journal of Integrative Neuroscience. – 2024. – T. 23. – №. 6. – C. 114-131.
173. Pelizzari L. et al. White matter alterations in early Parkinson's disease: role of motor symptom lateralization //Neurological Sciences. – 2020. – T. 41. – C. 357-364.
174. Peppe A. et al. Deep brain stimulation of the pedunculo-pontine tegmentum and subthalamic nucleus: effects on gait in Parkinson's disease //Gait & posture. – 2010. – T. 32. – №. 4. – C. 512-518.
175. Peterson D. S. et al. Gait-related brain activity in people with Parkinson disease with freezing of gait //PloS one. – 2014. – T. 9. – №. 3. – C. 1-9.
176. Peto V. et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease //Quality of life research. – 1995. – T. 4. – №. 3. – C. 241-248.
177. Pirkevi C. et al. From genes to proteins in mendelian Parkinson's disease: an overview //The anatomical record. – 2009. – T. 292. – №. 12. – C. 1893-1901.
178. Poewe W. Clinical measures of progression in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2009. – T. 24. – №. 2. – C. 671-676.
179. Poletti M. et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2012. – T. 83. – №. 6. – C. 601-606.
180. Pollak P. et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease //Revue neurologique. – 1993. – T. 149. – №. 3. – C. 175-176.

181. Poston K. L., Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders //Neuroimage. – 2012. – T. 62. – №. 4. – C. 2261-2270.
182. Postuma R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease //Movement disorders. – 2015. – T. 30. – №. 12. – C. 1591-1601.
183. Post B. et al. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review //Movement disorders. – 2007. – T. 22. – №. 13. – C. 1839-1851.
184. Pötter-Nerger M., Volkmann J. Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2013. – T. 28. – №. 11. – C. 1609-1615.
185. Powell L. E., Myers A. M. The activities-specific balance confidence (ABC) scale //The journals of Gerontology Series A: Biological sciences and Medical sciences. – 1995. – T. 50. – №. 1. – C. 28-34.
186. Pozzi N. G. et al. Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics //Brain. – 2019. – T. 142. – №. 7. – C. 2037-2050.
187. Prange S. et al. Age and time course of long-term motor and nonmotor complications in Parkinson disease //Neurology. – 2019. – T. 92. – №. 2. – C. 148-160.
188. Rajput A. H. Diagnosis of PD //Neurology. – 1993. – T. 43. – №. 8. – C. 1629-1630.
189. Ramirez-Zamora A., Ostrem J. L. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: a review //JAMA neurology. – 2018. – T. 75. – №. 3. – C. 367-372.
190. Rizzone M. G. et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? //Parkinsonism & related disorders. – 2014. – T. 20. – №. 4. – C. 376-381.
191. Rocchi L., Chiari L., Horak F. B. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2002. – T. 73. – №. 3. – C. 267-274.
192. Rodriguez-Oroz M. C. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up //Brain. – 2005. – T. 128. – №. 10. – C. 2240-2249.
193. Roediger J. et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on posture in Parkinson's disease: a blind computerized analysis //Parkinsonism & Related Disorders. – 2019. – T. 62. – C. 122-127.
194. Roper J. A. et al. Deep brain stimulation improves gait velocity in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //Journal of neurology. – 2016. – T. 263. – C. 1195-1203.
195. Rutz D. G., Benninger D. H. Physical therapy for freezing of gait and gait impairments in Parkinson disease: a systematic review //PM&R. – 2020. – T. 12. – №. 11. – C. 1140-1156.
196. Schaafsma J. D. et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease //European journal of neurology. – 2003. – T. 10. – №. 4. – C. 391-398.

197. Schlenstedt C. et al. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //European journal of neurology. – 2017. – T. 24. – №. 1. – C. 18-26.
198. Schoneburg B. et al. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2013. – T. 28. – №. 11. – C. 1474-1482.
199. Schwab R. S. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease //Third symposium on Parkinson's disease. – E&S Livingstone, 1969. – C. 152-157.
200. Seki M. et al. Prescribing patterns and determinants for elderly patients with Parkinson's disease in Japan: a retrospective observational study using insurance claims databases //Frontiers in Neurology. – 2023. – T. 14. – C. 1-12.
201. Selikhova M. et al. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism //Movement Disorders. – 2013. – T. 28. – №. 2. – C. 145-152.
202. Shin H. W. et al. Long-term effects of bilateral subthalamic deep brain stimulation on postural instability and gait difficulty in patients with Parkinson's disease //Journal of movement disorders. – 2020. – T. 13. – №. 2. – C. 127.
203. Shivitz N. et al. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2006. – T. 21. – №. 8. – C. 1088-1097.
204. Silva-Batista C. et al. A randomized, controlled trial of exercise for Parkinsonian individuals with freezing of gait //Movement Disorders. – 2020. – T. 35. – №. 9. – C. 1607-1617.
205. Singleton A. B., Farrer M. J., Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: Progress and therapeutic implications //Movement Disorders. – 2013. – T. 28. – №. 1. – C. 14-23.
206. Snijders A. H. et al. Physiology of freezing of gait //Annals of neurology. – 2016. – T. 80. – №. 5. – C. 644-659.
207. Song R. et al. The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //Parkinsonism & related disorders. – 2017. – T. 41. – C. 3-13.
208. Spildooren J. et al. Turning and unilateral cueing in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait //Neuroscience. – 2012. – T. 207. – C. 298-306.
209. Spindola B. et al. Ablative surgery for Parkinson's disease: Is there still a role for pallidotomy in the deep brain stimulation era? //Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2017. – T. 158. – C. 33-39.
210. St. George R. J. et al. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD //Neurology. – 2010. – T. 75. – №. 14. – C. 1292-1299.

211. St. George R. J. et al. The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease //Journal of neurosurgery. – 2012. – T. 116. – №. 6. – C. 1347-1356.
212. Svennilson E. et al. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases //Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1960. – T. 35. – №. 3. – C. 358-377.
213. Tang H. et al. The link between lateral trunk flexion in Parkinson's disease and vestibular dysfunction: a clinical study //International Journal of Neuroscience. – 2021. – T. 131. – №. 6. – C. 521-526.
214. Temperli P. et al. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? //Neurology. – 2003. – T. 60. – №. 1. – C. 78-81.
215. Thomas M. et al. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization //Journal of the neurological sciences. – 2004. – T. 217. – №. 1. – C. 89-99.
216. Tiple D. et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2009. – T. 80. – №. 2. – C. 145-148.
217. Tomlinson C. L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2010. – T. 25. – №. 15. – C. 2649-2653.
218. Tommasi G. et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region //Journal of the neurological sciences. – 2007. – T. 258. – №. 1-2. – C. 99-103.
219. Tripoliti E. et al. Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 16. – C. 2377-2383.
220. Tripoliti E. et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease //Neurology. – 2011. – T. 76. – №. 1. – C. 80-86.
221. Tripoliti E. et al. Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2014. – T. 29. – №. 4. – C. 532-538.
222. Tripoliti E. et al. Treatment of dysarthria following subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2011. – T. 26. – №. 13. – C. 2434-2436.
223. Tykalová T. et al. Speech disorder and vocal tremor in postural instability/gait difficulty and tremor dominant subtypes of Parkinson's disease //Journal of Neural Transmission. – 2020. – T. 127. – №. 9. – C. 1295-1304.
224. Umemura A. et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease //Journal of neurosurgery. – 2010. – T. 112. – №. 6. – C. 1283-1288.
225. Valkovič P., Krafczyk S., Bötzel K. Postural reactions to soleus muscle vibration in Parkinson's

- disease: scaling deteriorates as disease progresses //Neuroscience letters. – 2006. – T. 401. – №. 1-2. – C. 92-96.
226. Vandana V. P. et al. Speech Characteristics of Patients with Parkinson's Disease—Does Dopaminergic Medications Have a Role? //Journal of neurosciences in rural practice. – 2021. – T. 12. – №. 4. – C. 673-679.
227. Van Nuenen B. F. L. et al. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 16. – C. 2404-2406.
228. Van Rooden S. M. et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review //Movement disorders. – 2010. – T. 25. – №. 8. – C. 969-978.
229. Varoğlu A. O., Aydin A. an evaluation of right-sided symptom onset as a predictor of poor parkinson's disease prognosis //Cureus. – 2021. – T. 13. – №. 2. – C. 1-7.
230. Vaugoyeau M. et al. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease //Neuroscience. – 2007. – T. 146. – №. 2. – C. 852-863.
231. Vaugoyeau M., Hakam H., Azulay J. P. Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease //Human movement science. – 2011. – T. 30. – №. 2. – C. 405-414.
232. Verbaan D. et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2007. – T. 78. – №. 11. – C. 1182-1187.
233. Vercruysse S. et al. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2014. – T. 85. – №. 8. – C. 871-877.
234. Vervoort G. et al. Distal motor deficit contributions to postural instability and gait disorder in Parkinson's disease //Behavioural brain research. – 2015. – T. 287. – C. 1-7.
235. Villarejo A. et al. Cholinergic–dopaminergic imbalance in Pisa syndrome //Clinical neuropharmacology. – 2003. – T. 26. – №. 3. – C. 119-121.
236. Visser J. E. et al. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on axial motor control and protective arm responses in Parkinson's disease //Neuroscience. – 2008. – T. 157. – №. 4. – C. 798-812.
237. Volkmann J. et al. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD //Neurology. – 2001. – T. 56. – №. 4. – C. 548-551.
238. Vorovenci R. J., Biundo R., Antonini A. Therapy-resistant symptoms in Parkinson's disease //Journal of Neural Transmission. – 2016. – T. 123. – C. 19-30.
239. Wanschitz J. V. et al. Axial myopathy in parkinsonism //Movement Disorders. – 2011. – T. 26. – №. 8. – C. 1569-1571.

- dvanced Parkinson disease: a randomized controlled trial //Jama. – 2009. – T. 301. – №. 1. – C. 63-73.
241. Weaver F. M. et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes //Neurology. – 2012. – T. 79. – №. 1. – C. 55-65.
242. Weintraub D., Comella C.L., Horn S. Parkinson's disease – part 1: pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment //Am J Manag Care. – 2008. – T. 14. – C. 40-48.
243. Weiss D. et al. Freezing of gait: understanding the complexity of an enigmatic phenomenon //Brain. – 2020. – T. 143. – №. 1. – C. 14-30.
244. Wertheimer J. et al. The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease: the patient's perspective //Parkinsonism & related disorders. – 2014. – T. 20. – №. 10. – C. 1065-1070.
245. White D. K. et al. Trajectories of gait speed predict mortality in well-functioning older adults: the Health, Aging and Body Composition study //Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. – 2013. – T. 68. – №. 4. – C. 456-464.
246. Wichmann T., Dostrovsky J. O. Pathological basal ganglia activity in movement disorders //Neuroscience. – 2011. – T. 198. – C. 232-244.
247. Williams-Gray C. H. et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort //Brain. – 2007. – T. 130. – №. 7. – C. 1787-1798.
248. Williams A. et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial //The Lancet Neurology. – 2010. – T. 9. – №. 6. – C. 581-591.
249. Wilson J. et al. Gait progression over 6 years in Parkinson's disease: Effects of age, medication, and pathology //Frontiers in aging neuroscience. – 2020. – T. 12. – C. 1-13.
250. Wrede A. et al. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease //Acta neuropathologica. – 2012. – T. 123. – C. 419-432.
251. Wylie S. A. et al. Differential susceptibility to motor impulsivity among functional subtypes of Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2012. – T. 83. – №. 12. – C. 1149-1154.
252. Xie T. et al. Effect of low versus high frequency stimulation on freezing of gait and other axial symptoms in Parkinson patients with bilateral STN DBS: a mini-review //Translational Neurodegeneration. – 2017. – T. 6. – C. 1-10.
253. Xie T. et al. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD //Neurology. – 2015. – T. 84. – №. 4. – C. 415-420.

254. Yamanaka T. et al. Temporary deterioration of executive function after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease //Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2012. – T. 114. – №. 4. – C. 347-351.
255. Yarnall A., Rochester L., Burn D. J. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2011. – T. 26. – №. 14. – C. 2496-2503.
256. Yin Z. et al. Balance response to levodopa predicts balance improvement after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease //npj Parkinson's Disease. – 2021. – T. 7. – №. 1. – C. 47-55.
257. Zaidel A. et al. Levodopa and subthalamic deep brain stimulation responses are not congruent //Movement Disorders. – 2010. – T. 25. – №. 14. – C. 2379-2386.
258. Zesiewicz T. A., Hauser R. A. Neurosurgery for Parkinson's disease //Seminars in neurology. – 2001. – T. 21. – №. 1. – C. 91-102.
259. Zhang W. S. et al. Prevalence of freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //Journal of neurology. – 2021. – T. 268. – C. 4138-4150.
260. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale //Acta psychiatrica scandinavica. – 1983. – T. 67. – № 6. – C. 361-370.