

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Кашежев Алим Гумарович

**ДИНАМИКА МОТОРНЫХ И НЕМОТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ РИТМИЧЕСКОЙ  
ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ**

14.01.11- Нервные болезни

Диссертационная работа на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Левин Олег Семенович

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Куликов Александр Геннадьевич

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>                                                                                                            | <b>4</b>  |
| <b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>                                                                                           | <b>13</b> |
| 1.1 Болезнь Паркинсона. Эпидемиология, клинические и диагностические особенности .....                                          | 13        |
| 1.2 Методы оценки моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона.....                                                      | 16        |
| 1.3 Современные возможности терапии болезни Паркинсона .....                                                                    | 17        |
| 1.4 Лечение болезни Паркинсона при помощи ритмической транскраниальной магнитной стимуляции .....                               | 18        |
| 1.4.1 Механизм действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции                                                       | 18        |
| 1.4.2 Безопасность применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.....                                            | 20        |
| 1.5 Обзор исследований влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на различные симптомы болезни Паркинсона ..... | 22        |
| 1.5.1 Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в лечении моторных симптомов болезни Паркинсона.....                    | 24        |
| 1.5.2 Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в лечении немоторных симптомов болезни Паркинсона.....                  | 29        |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>                                                                            | <b>35</b> |
| 2.1 Общая характеристика обследованных больных .....                                                                            | 35        |
| 2.2 Клинико-неврологическое обследование .....                                                                                  | 36        |
| 2.3 Оценка моторных проявлений болезни Паркинсона .....                                                                         | 38        |
| 2.4 Нейropsychологическое исследование .....                                                                                    | 40        |
| 2.4.1 Оценка состояния когнитивных функций .....                                                                                | 40        |
| 2.4.2 Оценка аффективных и поведенческих нарушений.....                                                                         | 41        |
| 2.5 Оценка дневной сонливости .....                                                                                             | 42        |
| 2.6 Оценка выраженности вегетативных нарушений.....                                                                             | 42        |
| 2.7 Оценка качества жизни.....                                                                                                  | 43        |
| 2.8 Методика проведения ритмической транскраниальной магнитной                                                                  |           |

|                                                                                                                                           |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| стимуляции.....                                                                                                                           | 43         |
| 2.9 Методы статистической обработки результатов исследования.....                                                                         | 44         |
| <b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>                                                                                              | <b>45</b>  |
| 3.1 Клинические параметры пациентов с болезнью Паркинсона .....                                                                           | 45         |
| 3.2 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на<br>моторные проявления болезни Паркинсона.....                           | 46         |
| 3.3 Изучение влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции<br>на немоторные проявления у пациентов с болезнью Паркинсона..... | 56         |
| 3.3.1 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на<br>когнитивные проявления болезни Паркинсона .....                     | 56         |
| 3.3.2 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на<br>вегетативные проявления болезни Паркинсона.....                     | 57         |
| 3.3.3 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на<br>аффективные проявления болезни Паркинсона.....                      | 58         |
| 3.4 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на<br>дневную сонливость при болезни Паркинсона .....                       | 61         |
| 3.5 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на<br>качество жизни при болезни Паркинсона.....                            | 63         |
| <b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>                                                                                                          | <b>66</b>  |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                                                                                                   | <b>75</b>  |
| Выводы .....                                                                                                                              | 75         |
| Практические рекомендации.....                                                                                                            | 76         |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>                                                                                     | <b>77</b>  |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>                                                                                                            | <b>78</b>  |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>                                                                                                                   | <b>100</b> |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, которое проявляется несколькими моторными симптомами и большим количеством немоторных нарушений. К моторным нарушениям относят тремор покоя, гипокинезию, ригидность, а также постуральную неустойчивость. К немоторным проявлениям болезни относят когнитивные, аффективные, вегетативные нарушения, нарушения сна и бодрствования, болевые синдромы и некоторые другие. Среди всех нейродегенеративных заболеваний болезнь Паркинсона занимает второе место по распространенности в мире. Распространенность заболевания в мире в среднем составляет 100-300 на 100000 человек. По некоторым оценочным данным в мире всего около 7 млн. людей страдает болезнь Паркинсона. Болезнь поражает около 2% лиц в возрасте старше 60 лет. Согласно прогнозам, к 2030 году число пациентов с этим заболеванием в мире вырастет до 9 млн. человек. У мужчин риск развития заболевания выше, чем у женщин. В Российской Федерации болезнью Паркинсона страдают более 200 тысяч человек.

Наиболее инвалидизирующими симптомами являются доминирующие на поздних стадиях нарушения ходьбы, постуральная неустойчивость, психические и вегетативные нарушения, то есть симптомы резистентные к терапии современными противопаркинсоническими препаратами. Для эффективного лечения и коррекции этих нарушений необходимы новые направления терапии, как фармакологические, так и немедикаментозные.

Транскраниальная магнитная стимуляция — относительно новый метод неинвазивной нейромодуляции, основанный на стимуляции центральных проводящих путей корковых нейронов головного мозга короткими магнитными импульсами, которые индуцируют деполяризацию пре- и постсинаптической мембраны. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция – вид транскраниальной магнитной стимуляции. В этом случае генерируется серия импульсов, с различными параметрами частоты и интенсивности. Условно выделяют низкочастотную (<1 Гц) и высокочастотную (>5 Гц) транскраниальную

магнитную стимуляцию. При низкочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции происходит ингибирование проводящих путей коры головного мозга, а при высокочастотной – активация. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в различных режимах (высокочастотная, низкочастотная) в зависимости от мишени стимуляции, показала некоторую эффективность в лечении болезни Паркинсона в нескольких исследованиях (Lefaucheur et al., 2014; Kim et al., 2008). Так высокочастотная транскраниальная магнитная стимуляция первичной моторной коры (M1) оказывала положительное влияние на определенные моторные функции. В настоящее время в большинстве исследований используются протоколы высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции с частотой 5-10 Гц и 90-110% порога вызванного моторного ответа. При данном виде стимуляции происходит долговременная потенция (долговременная синаптическая пластичность), возникающая в результате многократной активации синапсов и изменения активности NMDA-рецепторов постсинаптической мембраны. За счет корково-подкорковых связей транскраниальная магнитная стимуляция может модулировать активность базальных ганглиев и способствовать уменьшению выраженности симптомов паркинсонизма, в том числе и резистентных к фармакотерапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

К настоящему времени проведен ряд исследований, посвященных изменению симптомов болезни Паркинсона под влиянием ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Изучено влияние нескольких протоколов ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на некоторые моторные нарушения при болезни Паркинсона, в частности тремор и брадикинезию. В то же время слабо изучена динамика немоторных проявлений (когнитивные, аффективные, вегетативные нарушения) на фоне стимуляции, а также эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в отношении аксиальных нарушений (нарушений ходьбы и равновесия). Изучение влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на эти нарушения позволит оптимизировать их лечение. Также из-за разницы дизайнов исследований

остается открытым вопрос о методах оценки эффективности процедуры. В настоящее время не существует общепринятого протокола ритмической транскраниальной магнитной стимуляции применяемого в терапии болезни Паркинсона. Актуальной является разработка такого протокола.

**Цель исследования.** Оценка эффективности терапии болезни Паркинсона с применением ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить динамику основных моторных проявлений болезни Паркинсона на фоне ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.
2. Оценить динамику немоторных проявлений болезни Паркинсона (выраженность вегетативных, аффективных и когнитивных нарушений) на фоне ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.
3. Оценить влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона.
4. Определить факторы, влияющие на эффективность ритмической транскраниальной магнитной стимуляции.
5. Разработать алгоритм применения транскраниальной магнитной стимуляции у больных с болезнью Паркинсона.

#### **Научная новизна**

Научная новизна результатов исследования, основанная на критериях доказательной медицины, характеризуется расширением представлений об эффекте ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в отношении моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона. Впервые проведено комплексное исследование эффективности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в терапии болезни Паркинсона. Оценено влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на моторные (ригидность, тремор, брадикинезия, нарушения ходьбы и равновесия) и немоторные (вегетативные, аффективные, когнитивные) проявления болезни Паркинсона.

Разработаны методологические подходы для оценки эффективности процедур. Оценена безопасность и переносимость процедуры у пациентов с болезнью Паркинсона. Впервые выявлены предикторы эффективности высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Подобраны индивидуальные показания для выбора данного вида стимуляции как дополнительного метода лечения болезни Паркинсона.

В отличие от предыдущих исследований произведена оценка динамики изменений моторных и немоторных нарушений, а также качества жизни у больных с болезнью Паркинсона, на фоне ритмической транскраниальной магнитной стимуляции при длительном периоде наблюдения (6 месяцев).

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Результаты работы продемонстрировали эффективность и безопасность выбранного протокола высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в терапии двигательных проявлений болезни Паркинсона, резистентных к фармакотерапии.

Определена продолжительность терапевтического воздействия высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на моторные проявления болезни Паркинсона. Выявлены основные моторные синдромы, на которые в большей степени влияет ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция – гипокинезия, тремор покоя, а также нарушения ходьбы и равновесия. Доказано, что применение высокочастотной стимуляции повышает качество жизни у больных с данной нозологией. Выявленные положительные эффекты сохраняются в течение 6 месяцев после завершения курса высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Показано, что субклинически выраженные тревога и депрессия уменьшают эффективность стимуляции, что должно учитываться при отборе больных для проведения процедур.

## Материал и методы исследования

*Предмет исследования* – клиническая оценка влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона.

*Объект исследования* – пациенты с болезнью Паркинсона (диагноз выставлен согласно критериям клинической диагностики болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (R.Postuma et al., 2015).

*Критерии включения:* в исследование включались пациенты с болезнью Паркинсона, с третьей и четвертой стадией заболевания по шкале Хен-Яра. Возраст пациентов находился в пределах от 46 до 82 лет.

*Критерии не включения:*

- пациенты с металлическими имплантами в организме, кроме зубных протезов, протезов тазобедренных и коленных суставов;
- эпилептические приступы и эпизоды необъяснимой потери сознания в анамнезе;
- сопутствующие онкологические и тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся тяжелой сердечной или дыхательной недостаточностью, влияющими на ходьбу;
- клинически выраженная депрессия (11 баллов по подшкале депрессии Госпитальной шкалы депрессии и тревоги) или депрессия с психотическими симптомами и деменцией.

Исследование проводилось на базах кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, группы клинической нейрофизиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, лечебно-реабилитационного центра ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. От каждого испытуемого получено добровольное информированное согласие.

Для оценки нарушений использовались следующие шкалы и опросники:



1. Клиническое и неврологическое обследование (количественная оценка выявленных изменений):

- Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений, часть III (MDS-UPDRS, Goetz C. et al, 2008);
- Оценка неврологического статуса и определение стадии заболевания по шкале Хен–Яра (Hoehn M.M, Yahr M.D., 1967);
- Оценка степени самообслуживания и повседневной активности больных с использованием шкалы Шваба и Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1969);

2. Оценка когнитивных нарушений:

- Монреальская шкала когнитивной оценки MoCA (Nasreddine Z., 2005);
- Шкала 3-КТ (Левин О.С., 2010);

3. Оценка аффективных и поведенческих нарушений:

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983);

4. Оценка выраженности вегетативных нарушений:

Клиническая шкала вегетативных нарушений при болезни Паркинсона (Левин О.С., 2003);

5. Оценка дневной сонливости:

Шкала сонливости Эпворта (Epworth) (Johns M.W., 1991);

6. Оценка качества жизни:

Опросник качества жизни при болезни Паркинсона (опросник PDQ-39) (Peto V. et al., 1995);

7. Оценка нарушений ходьбы:

- Опросник по застываниям (Giladia N. et al, 2000);
- Шкала ходьбы и равновесия (GABS) (Thomas M., Jankovic J., 2004).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция моторной коры снижает выраженность тремора и гипокинезии, но не влияет на аффективные, когнитивные и вегетативные нарушения.

2. Состояние больных с болезнью Паркинсона улучшается на фоне высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции независимо от возраста, пола и длительности заболевания.
3. Повторные курсы высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции могут быть использованы в комбинации с фармакотерапией.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 109 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 9 таблицами. Библиографический указатель включает 30 отечественных и 186 иностранных источников. Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ РМАНПО Протокол №3 от 15 марта 2016г.

### **Степень достоверности и апробация результатов диссертационной работы**

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального и статистического методов, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Результаты научной работы применяются в учебном процессе кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также в лечебных и диагностических методиках лечебно-реабилитационного центра ФГБУ "Клинической больницы" Управлениями делами Президента РФ.

Всего по материалам диссертации опубликовано 5 работ. В ведущих рецензируемых изданиях, включенных в список изданий ВАК РФ – 3 статьи.

1. **Кашежев А.Г., Синкин М.В., Скрипкина Н.А. «Применение транскраниальной магнитной стимуляции в коррекции аффективных нарушений при болезни Паркинсона» Журнал неврологии и психиатрии**

- им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски, №6, 2017. С. 66-69. ISSN: 1997-7298, 4/1,3 с., ИФ-0,74 (Из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных базах данных – PubMed, Scopus).
2. Кашежев А.Г., Левин О.С., Синкин М.В., Скрипкина Н.А. «Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на постуральные нарушения и нарушения ходьбы при болезни Паркинсона» Вестник клинической нейрофизиологии специальный выпуск материалов 4 научно-практической конференции с международным участием Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация, 2016. 165 с. ISSN 2409-9171.
  3. Кашежев А.Г. «Ритмическая высокочастотная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении болезни Паркинсона» с. 202. VII Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра»: сборник материалов конференции; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. Т. I. 259 с. ISBN 978-5-7249-2536-5.
  4. Кашежев А.Г., Синкин М.В., Куликов А.Г., Левин О.С. «Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на динамику моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона» Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. – Т. 96 (6) – с. 17-21. 4/1,25 с. ИФ-0,767 (Из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных базах данных – PubMed, Scopus).
  5. Kashezhev, A.G., Sinkin, M.V., Skripkina, N.A. «Use of Transcranial Magnetic Stimulation in the Correction of Affective Disorders in Parkinson's Disease» Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2019. - Vol.49. - P.441-443, 1/0,3 с., ИФ – 0,180.

### **Результаты доложены на 4 конференциях с международным участием**

- 1.** Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация-2016», г. Санкт-Петербург. Название доклада: «Влияние рТМС на постуральные нарушения и нарушения ходьбы при болезни Паркинсона».
- 2.** Вторая Московская международная конференция «Неинвазивная стимуляция и функциональное картирование мозга», 2017г., г. Москва. Название доклада: «Влияние ритмической ТМС на моторные нарушения при болезни Паркинсона».
- 3.** IX Международный конгресс «Нейрореабилитация-2017», г. Москва. Название доклада: «Транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации больных с болезнью Паркинсона».
- 4.** IV Межрегиональный неврологический форум (с международным участием), 2017г., г. Уфа. Название доклада: «Транскраниальная магнитная стимуляция в терапии болезни Паркинсона».

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Болезнь Паркинсона. Эпидемиология, клинические и диагностические особенности

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся наличием в клинической картине комбинации гипокинезии с мышечной ригидностью и/или тремором покоя, а также постепенно развивающейся постуральной неустойчивостью и большим спектром немоторных проявлений, таких как вегетативные, аффективные, когнитивные симптомы, нарушения сна [4].

В структуре заболеваний с синдромом паркинсонизма, БП занимает первое место. На ее долю в целом отводится от 60% до 80% [8]. Распространенность БП в мире (с учетом возраста) составляет около 1%. Заболевание дебютирует в возрасте 60–65 лет, однако в 15 % случаев заболевание начинается в возрасте и до 40 лет. Отмечается также гендерные особенности в заболеваемости: мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины [28]. Распространенность БП в России составляет 139 на 100 000 населения, заболеваемость 16 на 100000 населения в год. Возраст повышает риск появления заболевания поэтому после 65 лет часто выявления болезни составляет около 1%. Имеющиеся данные позволяют оценить общую численность пациентов с БП в Российской Федерации как 210000 человек [17], при этом количество вновь выявляемых пациентов составляет около 20000 больных каждый год [11,15].

Несмотря на прогресс в изучении молекулярных и генетических аспектов заболевания, его этиология остается неизвестной. Заболевание носит спорадический характер, наследственные факторы определяют появление около 10% случаев [12,28]. Следует отметить, что на возникновение болезни может влиять не только генетическая предрасположенность, но также и факторы окружающей среды, и возрастные трансформации нервной системы. Патогенез заболевания обусловлен гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции, с последующим накоплением альфа-синуклеина и формированием интранейрональных телец Леви. Этот факт определяет нейротрансмиттерные

нарушения, которые возникают вследствие разрушения нейронов: дефицит дофамина, избыток глутамата и ацетилхолина. Также возникает дефицит норадреналина и серотонина вследствие недостаточного синтеза [12,28].

Ведущую роль в клинической картине БП имеют следующие моторные симптомы: гипокинезия, ригидность мышц и тремор покоя. Гипокинезия проявляется замедленностью движений, снижением их амплитуды. Уменьшается также количество и вариабельность двигательных актов. В качестве четвертого кардинального симптома БП упоминаются постуральные нарушения, но они появляются на более поздних стадиях болезни и не настолько важны для ранней диагностики, как вышеперечисленные симптомы. Тем не менее, именно нарушения ходьбы и равновесия вносят существенный вклад в инвалидизацию пациентов. Постуральные нарушения характеризуются изменением позы (поза «просителя»), а также постуральной неустойчивостью, при которой пациенту все сложнее сохранять равновесие при изменении положения тела или ходьбе [12,21,22].

Исходя из преобладания того или иного двигательного нарушения можно выделить одну из форм БП:

1) *Смешанная форма.* Для этой формы характерно наличие трех основных двигательных симптомов (в той или иной степени гипокинезия, тремор, ригидность). Ее диагностируют у 60-70% пациентов с БП.

2) *Акинетико-ригидная форма.* При этой форме в клинической картине преобладают гипокинезия и ригидность, тогда как тремор покоя отсутствует (или выражен минимально). Данную форму диагностирую у 15-20% больных с БП.

3) *Дрожательная форма.* У пациентов с данной формой ведущую роль имеет дрожательный гиперкинез – как тремор покоя, так и постурально-кинетический. Гипокинезия и ригидность также присутствуют, однако, имеют значительно меньшую выраженность. Составляет около 5-10% случаев БП [12].

Немоторные симптомы БП представлены широким спектром нарушений. К ним относят когнитивные, аффективные, поведенческие нарушения. Также выделяют вегетативные, сенсорные расстройства, нарушения сна и многие другие. Некоторые из перечисленных проявлений могут иметь очень раннее проявление.

Так вегетативные нарушения могут опережать возникновение моторных симптомов на несколько лет [12,165,182]. Нарушения памяти, мышления, внимания, ориентации наблюдаются у 95% больных. Большинство этих нарушений можно выявить при выполнении нейропсихологических тестов. Хотя в дебюте заболевания нарушения когнитивных функций носят легкий или умеренный характер [2], при длительном наблюдении развитие деменции отмечается у большей части пациентов (50-80%). Данная тенденция связана в первую очередь с ухудшением регуляторных и нейродинамических функций [12]. Среди вегетативных нарушений, характерных для БП выявляют ортостатическую гипотензию, нарушение перистальтики кишечника, нарушения мочеиспускания, себорея, слюнотечение [7,28,156]. На поздних стадиях болезни распространены болевые синдромы [10]. К поведенческим расстройствам относятся импульсивно-компульсивные расстройства, такие как поведенческие стереотипии, дизрегуляторный синдром, которые чаще всего обусловлены дофаминергической терапией. Наиболее распространенными аффективными нарушениями при БП являются депрессия [20], тревога и апатия [3,23,27]. Расстройства сна проявляются как инсомниями и гиперсомниями, так и парасомническими синдромами [19,30].

На поздних стадиях эффективность терапии БП современными препаратами уменьшается, что обусловлено как изменением реакции на леводопу, так и снижением порога развития ее побочных эффектов. Кроме того, симптомы БП, возникающие на поздних стадиях, связаны с дисфункцией недофаминергических систем и не реагируют на терапию препаратами леводопы [24].

В большинстве случаев постановка диагноза БП осуществляется на основании клинических данных. Также возможно использование нейровизуализационных методов [26]. Нейровизуализационные методы исследования (такие как КТ, МРТ) используются в том случае, если в клинической картине БП присутствуют нетипичные для этого заболевания признаки («красные флажки»), а также в случае отсутствия или слабой реакции на дофаминергическую терапию. Это позволяет исключить другие причины паркинсонизма. К наиболее прогрессивным методам диагностики относятся позитронно-эмиссионную

томографию (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионную томографию (ОФЭКТ), которые дают возможность проанализировать синаптическую передачу и проследить за прогрессированием патологического процесса [28].

## **1.2 Методы оценки моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона**

Для оценки широкого спектра нарушений БП использовалось 11 шкал и опросников, позволяющих охватить практически все аспекты заболевания.

1. Клиническое и неврологическое исследование больных с последующей количественной оценкой выявленных изменений:

- Часть 3, унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона международного общества БП и расстройств движений, (MDS-UPDRS, Goetz C. et al., 2008);

- Оценка неврологического статуса с определением стадии болезни Паркинсона по шкале Хен–Яра (Hoehn M.M, Yahr M.D., 1967);

- Шкала Шваба и Ингланда для оценки степени самообслуживания и повседневной активности больных (Schwab R.S., England A.C., 1969);

2. Оценка когнитивных нарушений:

- Монреальская шкала когнитивной оценки MoCA (Nasreddine Z., 2005);

- Шкала 3-КТ (Левин О.С., 2010);

3. Оценка аффективных и поведенческих нарушений:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983);

4. Оценка выраженности вегетативных нарушений:

- Клиническая шкала вегетативных нарушений при болезни Паркинсона (Левин О.С., 2003);

5. Оценка дневной сонливости:

- Шкала сонливости Эпворта (Epworth) (Johns M.W., 1991);

6. Оценка качества жизни:

- Опросник качества жизни при болезни Паркинсона (опросник PDQ-39) (Peto V. et al., 1995);

7. Оценка нарушений ходьбы:



- Опросник по застываниям (Giladia N. et al., 2000);
- Шкала ходьбы и равновесия (GABS) (Thomas M., Jankovic J. et al., 2004).

### **1.3 Современные возможности терапии болезни Паркинсона**

Терапия БП остается в настоящее время симптоматической. Препаратов, замедляющих прогрессирование заболевания в настоящее время не существует. Лекарственные средства представлены 6 основными группами: леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В, амантадин, антихолинергические средства (АХС), ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) [6,16,17]. Использование данных групп препаратов в комбинации позволяет в значительной степени корректировать моторные симптомы заболевания [1]. Дофаминергическая терапия назначается непосредственно после постановки диагноза. В настоящее время препаратами первого ряда в терапии БП являются агонисты дофаминовых рецепторов, а также ингибиторы моноаминоксидазы типа В. Если возраст пациента превышает 70 лет препараты леводопы назначаются сразу, так как высок риск побочных эффектов от агонистов. Целью терапии является максимальное длительное поддержание активности больного и сохранения качества жизни, а не устранение тех или иных симптомов.

Кроме того, для коррекции других проявлений заболевания используются различные группы препаратов. Так при наличии аффективных и психотических нарушений используются антидепрессанты и нейролептики [27].

В качестве адъювантных методов лечения БП применяется физиотерапия, в том числе рефлексотерапия, бальнеотерапия, электростимуляция [9]. Использование лечебной физической культуры является необходимым элементом терапии на любой стадии заболевания [25].

В последнее время увеличилась частота использования в лечении БП нейростимуляции. Существует несколько разновидностей нейростимуляции. В молодом возрасте при наличии выраженных побочных эффектов терапии и отсутствии противопоказаний следует рассматривать инвазивные методы – нейрохирургическое лечение БП – глубокая стимуляция мозга (DBS) [29].

Имплантированные в различные участки мозга, электроды навязывают ритм стимуляции, позволяющий значительно уменьшать выраженность моторных нарушений [5]. Также в редких случаях проводятся деструктивные операции. К неинвазивным методам стимуляции нейронов головного мозга относятся транскраниальная магнитная стимуляция и электрическая стимуляция.

#### **1.4 Лечение болезни Паркинсона при помощи ритмической транскраниальной магнитной стимуляции**

##### **1.4.1 Механизм действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции**

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является безопасным и неинвазивным способом стимуляции нейронов. Метод ТМС использует электромагнитную индукцию чтобы вызвать слабые электрические токи в головном мозге. Таким образом происходит деполяризация нейронов, которая позволяет преодолеть порог необходимый для возникновения потенциала действия. Воздействуя на моторную кору, ТМС обуславливает возникновение вызванного моторного ответа, когда интенсивность стимуляции преодолевает моторный порог. Это параметр используется для установления амплитуды стимуляции, которая обычно устанавливается на уровне 80%-120% от моторного порога [68]. Ритмическая ТМС (рТМС) представляет собой отдельный вид магнитной стимуляции. При рТМС происходит генерация множества импульсов, объединенных в трейны (серии). Частота импульсов варьируется от 1 до 100 Гц. Принято разделять рТМС на два основных вида: низкочастотная рТМС, при которой импульсы подаются с частотой менее 1 Гц, и высокочастотная рТМС, где частота стимуляции свыше 5 Гц. Низкочастотная рТМС снижает возбудимость нейронов в точке приложения, что приводит к ингибиторному последствию, в то время как высокочастотная приводит к повышению возбудимости, чем и обусловлен стимулирующий эффект [57, 80].

Способность головного мозга адаптироваться к воздействию внутренних и внешних стимулов за счет структурных, функциональных и молекулярных изменений является фундаментальной для целого ряда физиологических

процессов, таких как передача информации, память, обучение и старение. Это уникальное свойство центральной нервной системы называется нейропластичностью. Оно контролируется сложным взаимодействием между нейронами и другими клетками мозга (глиальными, эндотелиальными и иммунными) [157]. Согласно современной теории, эффекты рТМС прежде всего определяются влиянием на этот феномен за счет сочетания интенсивности и частоты стимуляции. В ответ на стимуляцию происходит изменение возбудимости нейронов, которое приводит к сдвигу ионного баланса в области стимулируемых клеток [157]. Этот сдвиг проявляется нарушением синаптической пластичности. Большинство исследователей полагают, что отсроченный эффект рТМС обусловлен двумя феноменами: долговременной потенциацией и депрессией. Впервые они были открыты в области гиппокампа грызунов. Предполагается, что долгосрочная потенциация и депрессия могут быть ключевыми механизмами в поддержании долгосрочных изменений синаптической передачи после воздействия ТМС [72].

Молекулярные механизмы, ассоциированные с изменениями, связанными с ТМС скорее всего связаны с NMDA-рецепторами на постсинаптической мембране. NMDA-рецепторы содержат катионовые каналы, которые блокируются ионами магния в состоянии покоя. При деполяризации клеточной мембраны снимается данный блок, что позволяет ионам кальция проникать в постсинаптический нейрон [61]. Это в свою очередь ведет к возникновению долгосрочной потенциации. Существует два ее варианта: ранняя и поздняя. Ранняя обуславливает изменение синаптической передачи после перераспределения медиаторов и ионной активности, и длится около 30-60 мин. Поздняя (долгосрочная) потенциация ассоциирована с изменением экспрессии генов и синтеза белка и может длиться несколько часов, дней и даже недель [195]. Активация NMDA-рецепторов также вовлечена в долгосрочную потенциацию, но несколько другим образом. Быстрое увеличение постсинаптического уровня кальция усиливает этот феномен, то время как их медленный ток вызывает долгосрочную депрессию [162].

Одним из важнейших аспектов, касающихся механизмов действия рТМС, является определение респондеров и нереспондеров данного метода лечения. Исследование, изучавшее гены, кодирующие переносчики серотонина, 5-HT<sub>1A</sub> рецепторы и нейротрофический фактор BDNF, обнаружили что их полиморфизм влияет на вариабельность ответа на рТМС [56,59,214].

Возможный нейропротективный эффект рТМС был также подтвержден рядом научных работ. May et al. проводили низкочастотную стимуляцию левой верхней височной извилины в течение 5 дней с амплитудой 110%, в результате чего было обнаружено увеличение объема серого вещества, подтвержденное морфометрическими измерениями.

Существуют достаточно убедительные доказательства продолженного действия рТМС, что закладывает потенциал для клинического применения данного метода при широком спектре неврологических и психиатрических заболеваний. Несмотря на то, что механизмы отсроченного действия до конца не выяснены, признано что они имеют отношение к изменению пластичности синапсов. Ответ на действие рТМС может быть достаточно вариабельным. Подобная вариабельность воздействия рТМС несколько ограничивает оценку эффективности этого метода. Одним из потенциальных вариантов решения этой проблемы может быть выявление четких предикторов, что позволит оптимизировать параметры стимуляции для каждого пациента индивидуально. Таким образом, вариабельность ответа при рТМС скорее представляется не его слабой стороной, а возможностью исследовать индивидуальные различия головного мозга [157].

#### **1.4.2 Безопасность применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции**

Применение рТМС в лечении БП осуществляется с целью улучшения моторных симптомов (ригидности, брадикинезии), осложнений терапии (дискинезий), а также немоторных симптомов, включая депрессию и нарушения речи. В целом полученный эффект после применения протоколов рТМС является недолговременным и может достигать умеренной выраженности. Однако полученный клинический потенциал требует дальнейшего изучения рТМС как

терапевтического вмешательства для того, чтобы более четко определить его продолжительность и эффективность.

Использование рТМС у здоровых и исследуемых субъектов ассоциируется с определенными побочными явлениями различной степени выраженности. Считается, что боль в области скальпа и головные боли возникают ввиду активации перикраниальных мышц [82,205]. Тем не менее, более тяжелые побочные эффекты включают изменения настроения (возникновение маний), возникновение ожогов в области электродов и судорожный синдром [205]. Предполагается, что судороги при ТМС являются результатом активации корковых пирамидных клеток, распространения возбуждения на соседние нейроны и подавление ингибиторных процессов [126].

С точки зрения побочных эффектов, потенциально относящихся к БП, было обнаружено ухудшение моторных проявлений при выполнении определенных заданий во время проведения рТМС [203]. Например, в работе Boylan et al. было зафиксировано худшее выполнение теста на рисование спирали у 5 из 16 пациентов со стимуляцией дополнительной моторной коры (ДМК, supplementary motor area-SMA) частотой 10 Гц [46]. Этот результат может также подтверждать роль ДМК в процессе подготовки движений. В другом исследовании, проведенным Ghabra et al. выявлены мышечные подергивания при амплитуде 80% от моторного порога. Такие подергивания скорее всего обусловлены моторными вызванными потенциалами за счет снижения моторного порога у пациентов во время активации моторной коры при выполнении заданий. При снижении амплитуды рТМС до 70%, все пациенты выполнили задания без затруднений. Таким образом уменьшение риска и повышение эффективности при стимуляции зоны ДМК может быть достигнуто за счет уменьшения интенсивности процедуры.

Как было упомянуто выше, наиболее частыми побочными эффектами, не относящимися непосредственно к БП, являются головная боль и локальная боль в области стимуляции. Pal et al. определили умеренную транзиторную головную боль у 2-х пациентов при стимуляции зоны М1 с частотой 5 Гц, которая не требовала медицинского вмешательства [152]. Dragasevic et al. выявили умеренную головную

боль напряжения у 3-х пациентов и легкое ощущение жжения в области скальпа у 4-х пациентов при рТМС префронтальной зоны с частотой 0,5 ГЦ [70]. К другим побочным эффектам можно отнести шум в ушах (тиннитус), тошноту и обострение ранее диагностированной боли в спине [41,96,173].

В целом современные протоколы рТМС имеют минимальный риск побочных явлений у пациентов с БП. Для данной категории пациентов может быть рекомендовано в качестве дополнительной меры подготовки к процедуре проводить скрининг на сопутствующую патологию, особенно сердечно-сосудистые заболевания и эпилепсию. Предпочтительным также является исключить прием препаратов, снижающих судорожный порог (антипсихотики, психостимуляторы, трициклические антидепрессанты, бупропион) [203].

### **1.5 Обзор исследований влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на различные симптомы болезни Паркинсона**

Так как механизмы, объясняющие действие рТМС при БП до конца не выяснены, было предложено несколько теорий, объясняющих её эффекты. Действие рТМС направлено на корковые нейроны, то время как нейроны черной субстанции расположены субкортикально. Часть экспериментов на животных продемонстрировало повышение концентрации дофамина в стриатуме крыс во время корковой стимуляции [43,110]. Более того, Kanno et al. исследовали зависимость повышения дофамина от интенсивности стимуляции [109]. Сеанс рТМС с амплитудой 110% от уровня моторного порога вызывал значительное повышение дофамина в заднем стриатуме. При этом использование стимула большей или меньшей интенсивности не изменяло уровень дофамина. Подобная нелинейная зависимость интенсивности стимула должна учитываться при разработке новых протоколов. В целом, положительные результаты были продемонстрированы в исследованиях с использованием интенсивности стимула близкой к моторному порогу [74]. Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии также подтверждают секрецию дофамина в стриатуме после рТМС [150,193], но не все из них носят обнадеживающий характер. У пациентов с ранними стадиями БП и односторонней симптоматикой в первичной

моторной коры (M1) на стороне, контралатеральной клинике, рТМС вызывала снижение связывания раклоприда C11, что в свою очередь подтверждало повышение дофамина в ограде [192]. Уровень снижения тем не менее был меньше, чем тот который вызывал рТМС в области моторной коры M1. Таким образом можно предположить, что чем тяжелее дегенерация дофаминергической системы, тем меньшее увеличение уровня дофамина может быть достигнуто при ритмической стимуляции.

Нарушение нейропластичности или возбудимости при аномальной дофаминергической передаче может быть восстановлено при помощи подобной стимуляции. Воздействие рТМС на зону M1 вызывает изменение возбудимости нейронов коры головного мозга. Вызванные изменения длятся от нескольких минут до нескольких часов. Общеизвестно, что высокочастотная рТМС (больше 5 Гц) [153,154] увеличивает возбудимость, в то время как низкочастотная (меньше 1 Гц) [58,172] уменьшает данный параметр. Более поздние исследования определили, что возбудимость, обусловленная рТМС, имеет схожие черты с синаптической пластичностью, такие как долгосрочная потенция и депрессия. При БП были зафиксированы различные виды нарушений нейропластичности, некоторые из них относились к поведенческим дисфункциям, однако взаимосвязь подобных нарушений с изменением коровой возбудимости требует дальнейшего изучения. Следует отметить, что клиническое улучшение (моторных функций) не всегда идет параллельно с изменениями нейропсихологических параметров [118].

Клеточные и молекулярные механизмы, объясняющие эффект от терапии с использованием рТМС, были предложены в исследованиях на животных. Одна из подобных работ показала, что у мышей с 6-гидроксидопамин(OHDA)вызванным паркинсонизмом, рТМС улучшала моторные симптомы и была ассоциирована с более низким уровнем фактора некроза опухоли и циклооксигеназы-2[211]. При этом в своей работе авторы высказали предположение, что рТМС может улучшать моторные симптомы за счет подавления воспалительного процесса. Более позднее исследование, также проведенное на лабораторных животных, определило повышение различных нейротрофических факторов и факторов роста [122].

### **1.5.1 Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в лечении моторных симптомов болезни Паркинсона**

Моторные симптомы являются ключевыми при болезни Паркинсона, поэтому именно 3 часть унифицированной рейтинговой шкала болезни Паркинсона Международного общества БП и расстройств движений является одним из ключевых инструментов в исследованиях эффектов рТМС при БП. Одним из важнейших аспектов исследований, связанных с изучением влияния стимуляции на моторные проявления, является мишень стимуляции. Нейровизуализационные исследования выявили корковые зоны, активность которых отличается у пациентов с БП и здоровых индивидуумов. Общеизвестно, что при дофаминергической дегенерации нейронов корковая активность снижается [34,66], однако были описаны некоторые паттерны корковой активации при данной патологии [105,158,164,175,196,212]. Первичная моторная кора (M1) и префронтальная кора являются наиболее частыми мишенями для стимуляции при рТМС.

С морфопатологической точки зрения M1 не является наиболее поврежденной зоной при БП, но она играет важную роль в моторных симптомах за счет тесных связей с другими моторными корковыми и подкорковыми зонами. Классическая модель патофизиологического механизма при БП описывает снижение активности в двигательных зонах таламуса и как следствие гипоактивацию коры, включая зону M1 [34,66]. Часть исследований с использованием нейровизуализации подтверждает снижение активности в M1 [97,164,196], часть напротив, выявило гиперактивность [73,97,212]. При этом воздействие рТМС на зону M1 может как повышать, так и уменьшать ее возбудимость в зависимости от частоты стимуляции.

Исследования на животных подтверждают потенциал использования рТМС в области M1. Высокочастотная стимуляция M1 оказалась эффективной в исследованиях, проведенных на приматах [71]. Gradinaru et al. в работе на грызунах продемонстрировали что деполяризация моторной зоны может иметь положительное влияние при БП [91]. При этом высокочастотная стимуляция пирамидных клеток в M1 имеет схожие поведенческие эффекты как при



стимуляции субталамического ядра. Подобные результаты свидетельствуют о том, что долгосрочные электрофизиологические изменения в зоне M1 могут улучшить моторные симптомы при БП.

В настоящее время невозможно сделать определенный вывод из результатов клинических исследований. Некоторые работы с высокочастотной рТМС выявили улучшения по шкале MDS-UPDRS [113,125,187], в то время как другие не выявили значимого клинического эффекта [40,173]. Разница в параметрах стимулов и малое количество пациентов также создают пространство для дискуссий. С другой стороны, большинство работ с низкочастотной рТМС не продемонстрировали положительного эффекта [79,151,173], за некоторым исключением [125]. Исследования, которые сравнивали частоту и амплитуду стимула, встречаются реже. Независимо от частоты, высокая амплитуда стимуляции (120%) является более действенной [113,189], хотя положительные результаты были показаны и в экспериментах с амплитудой в 80% [90,125]. Mally et al. изучали влияние рТМС с частотой 1 Гц и обнаружили нелинейную зависимость: рТМС мощностью 0,57 Тесла имело значительный эффект, в то время как более низкая (0,34) или более высокая (0,80) интенсивность не улучшали моторную функцию [138]. Существует несколько вариантов воздействия при локальной стимуляции M1: стимуляция представительства рук в M1 справа и слева и представительства нижней конечности в M1. В то время как в большинстве исследований стимулировалось представительство руки с одной или 2-х сторон, Khedr et al. стимулировали все 3 зоны и получили положительные результаты [111,112,113]. Наконец временное распределение сеансов рТМС может быть существенным фактором, так как одни исследования использовали однократный сеанс, а другие многократное применение рТМС. Среднее количество сеансов как правило составляет 4-10 за 1-2 недели. В целом, многократная стимуляция имеет положительный эффект, но не всегда [157]. Особенно это касается работ, где изучался низкочастотный вариант рТМС. Например, Lefaucheur et al. сообщили об эффекте после единственной сессии рТМС [125], в то время как Okabe et al. не выявили улучшений после недельного курса рТМС по сравнению с имитацией стимуляции [151].

Помимо стандартных режимов рТМС (1 Гц и 5 Гц), существуют также прерывистая стимуляция тета-вспышками — iTBS и продолженная стимуляция тета-вспышками — cTBS. Это так называемые паттерновые режимы стимуляции, при которых импульсы подаются в виде кластеров с определенными параметрами. Среди всех паттерновых режимов наиболее изученной является стимуляция тета-вспышками. Сеанс тета-вспышками занимает меньше времени, но не уступает рТМС по эффективности [213]. Большая часть клинических исследований теме не менее не выявила многообещающих результатов. Однократный сеанс — iTBS, может способствовать умеренному улучшению брадикинезии и ригидности [64], однако улучшений по шкале UPDRS в рандомизированном, двойном-слепом контролируемом исследовании выявлено не было [41]. Негативные результаты частично могут быть связаны с вариативным ответом на рТМС при БП. Недавние исследования TBS показали, что вариативность ответов присутствует и у здоровых людей [96].

Таким образом, как минимум 2 фактора должны учитываться при объяснении разнообразия эффектов рТМС при БП: медикаментозное лечение и возраст. На последствие при стимуляции оказывают влияние препараты с центральным действием. Леводопа (в доза-зависимом ключе) может влиять на некоторые протоколы неинвазивной стимуляции [143,197]. Возрастной фактор также нельзя исключать при анализе данных, так как некоторые работы выявили снижение эффекта рТМС, которое зависело от возраста [37,76,146].

Второй по частоте исследуемой зоной является дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК). Чаще всего подобный вид стимуляции применяется у пациентов с БП, страдающих депрессией, но существуют данные о его использовании для лечения моторных проявлений заболевания. Высокочастотная рТМС чаще всего применяется в левополушарной ДЛПФК. Одно из открытых исследований продемонстрировало значительное улучшение по данным 3 части шкалы UPDRS [75]. Pal et al. также выявили значительное улучшение по шкале UPDRS (на 7.5 баллов) в рандомизированном двойном слепом исследовании, но оно не достигало статистически значимого уровня [152]. Другие

работы не обнаружили значительно эффекта на моторные симптомы при стимуляции ДЛПФК [44,83]. До сих пор остается дискуссионным вопрос может ли рТМС улучшать моторные симптомы у пациентов с БП без депрессии [65,67], так как существуют трудности в дифференцировке объективного моторного улучшения или улучшения связанного с эмоциональным фоном. Тем не менее эффективность данного метода стимуляции может быть значимым если он будет улучшать моторные и немоторные симптомы одновременно. Spagnolo et al. проводили одновременную высокочастотную стимуляцию зон М1 и ДЛПФК в обоих полушариях с применением Н-койла [190]. 12 сеансов в течение 4 недель дали положительный результат, однако подобная методика требует дальнейшего изучения.

Между зонами М1 и ДЛПФК располагаются так называемые вторичные моторные зоны, к которым относятся дополнительная моторная кора (ДМК) и дорсальная премоторная кора, которые реже используются в качестве мишеней для рТМС при болезни Паркинсона [157]. Следует отметить что в ДМК при БП происходит снижение активности [50,105,158,164], в то время как в дорсальной премоторной коре происходит ее повышение [175,176]. В этом контексте достаточно неожиданные результаты выявило исследование Boylan et al. [46]. В нем высокочастотная стимуляция (10 Гц), направленная на повышение активности ДМК, вызвала ухудшение моторных симптомов. Одним из объяснений может служить тот факт, что исследования на здоровых индивидуумах при стимуляции дополнительной моторной коры также выявило ухудшение моторных навыков [86]. Таким образом роль ДМК в патогенезе БП носит более сложный характер. В работе Catalan et al. гипoaктивация данной зоны происходила при выполнении простых моторных заданий, в то время как гиперактивация была отмечена при выполнении более сложных двигательных навыков [52]. Подобные противоречивые результаты могут служить причиной тому, почему не все исследователи используют ДМК в качестве мишени при лечении БП

Два крупных мультицентровых исследования, проведенных в Японии, выявили значительное улучшение моторных симптомов при БП по сравнению с

имитацией стимуляции). В них [94,95] была проведена стимуляция зоны ДМК с частотой 5 Гц у 99 пациентов. Сеанс рТМС состоял из 1000 импульсов, повторявшихся 8 раз в неделю. Амплитуда составляла 110% для мышц нижних конечностей. В группе пациентов с рТМС отмечалось почти 4-х бальное улучшение по шкале UPDRS по сравнению с группой плацебо. В более позднем исследовании Shirota et al. в 2013 году исследовали влияние частоты стимуляции ДМК на результаты процедуры [185]. В данной работе пациенты с БП подвергались рТМС с частотой 10Гц, 5 Гц и плацебо-стимуляции. В противоположность традиционным представлениям о стимуляции зоны М1, низкочастотная рТМС лучше влияла на моторные симптомы, в то время как результаты высокочастотной стимуляции почти не отличались от плацебо группы. При этом эффект низкочастотной стимуляции длился около 12 недель после окончания лечения. Существует небольшое количество открытых исследований, связанных со стимуляцией дорсальной префронтальной коры, которые включают небольшое число пациентов. Buhman et al. использовали 1200 импульсов частотой в 1 Гц и амплитудой в 80% в данной зоне и выявили улучшение симптомов по шкале MDS-UPDRS у пациентов с легкой и средней степенью тяжести БП [50]. Однако Baumer et al. применяли такую же методику стимуляции у пациентов на поздней стадии БП и не выявили значительных улучшений [38]. Высокочастотная стимуляция в данной зоне также оказалась неэффективной.

Суммируя вышесказанное, рТМС имеет умеренный положительный эффект на моторные проявления БП, однако параметры применяемой стимуляции (такие как мишень, частота, интенсивность и режим (ежедневный, еженедельный) требуют уточнения и дальнейшего изучения. Наибольшее количество доказательств в лечении моторных симптомов существует для высокочастотной стимуляции М1 (включая более широкий охват зоны стимуляции как представителя нижней конечности и обеих верхних конечностей), дорсолатеральной префронтальной коры в течение 6-12 сеансов и низкочастотной рТМС (1 Гц) в течение 8 недель еженедельно. Следует отметить, что, респондеры и нереспондеры на определенные протоколы рТМС существуют и среди здоровых

индивидуумов [96]. Учитывая широкую вариабельность клиники БП, возраст дебюта, длительность, доминирующих симптомов, возникает необходимость разработки стратегий выявления респондеров, также индивидуальной адаптации протоколов для каждого пациента.

### **1.5.2 Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в лечении немоторных симптомов болезни Паркинсона**

Наряду с моторными симптомами, при болезни Паркинсона также встречается ряд немоторных симптомов, которые могут вносить весомый вклад в ухудшение качества жизни пациентов. Немоторная симптоматика как правило коррелирует с увеличением возраста и тяжести заболевания. Тем не менее такие симптомы как нарушение обоняния, перистальтики кишечника, нарушения поведения во сне встречаются и в дебюте заболевания. По мере роста средней продолжительности жизни, немоторные признаки приобретают все большее значение [55]. Так проспективные исследования, наблюдавшие в течение 15-18 лет пациентов с БП, выявили что немоторные симптомы с низкой чувствительностью к леводопе являются одними из наиболее инвалидизирующих признаков заболевания [98].

Согласно некоторым работам, с наибольшей частотой среди всех немоторных симптомов встречаются когнитивные нарушения и депрессия [54,68,179]. На сегодняшний момент существует достаточное количество подтверждений, свидетельствующих о том, что когнитивные нарушения и депрессия связаны с нарушением работы фронтостриатарных кругов [127,166,204]. Учитывая данный контекст, использование рТМС для данных путей с целью коррекции аффективных симптомов и когнитивных расстройств при БП может иметь терапевтический потенциал [68].

Несмотря на то, что их часто считают вторичными симптомами, когнитивные и аффективные нарушения тесно связаны друг с другом и могут говорить о раннем развитии нейродегенеративного процесса. Депрессия встречается примерно у 35% пациентов с БП [167]. Основными направлениями фармакотерапии депрессии при БП являются ингибиторы обратного захвата серотонина (либо серотонина и

норадреналина), которые подтвердили свою эффективность в исследованиях с использованием плацебо-групп, но которые обладают побочными эффектами, такими как тошнота и артериальная гипертензия [170].

Когнитивные нарушения часто остаются недиагностированными у пациентов с БП, несмотря на то что они встречаются у 75% пациентов с длительностью заболевания больше 10 лет [32]. Ухудшение отмечается главным образом в области регуляторных функций, внимания и зрительно-пространственных навыков [103]. При этом выраженность когнитивных нарушений (согласно диагностическим критериям) может варьировать от умеренных нарушений до грубых, вплоть до деменции [130]. Терапевтические возможности при лечении когнитивных нарушений являются более ограниченными, чем при лечении двигательных нарушений. Гибель холинергических клеток в базальном ядре Мейнерта является одним из аргументов при использовании холинергической терапии при БП. Ингибиторы холинэстеразы продемонстрировали свою эффективность в лечении данных симптомов, но одним из их недостатков является то факт, что они могут ухудшать моторную симптоматику [142].

Согласно различным данным депрессия может поражать 10-45% пациентов с БП. Одной из патофизиологических основ депрессии при данном заболевании является нарушение серотонинергической передачи, а также вовлечение норадренергических механизмов [169]. У пациентов с депрессией при данной патологии снижена концентрация 5-гидроксииндолуксусной кислоты в ликворе (метаболита серотонина), а также отмечается низкое сродство корковых 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов по сравнению с пациентами без депрессии [69]. Часть исследований также выявило, что симптомы депрессии могут опережать развитие моторной симптоматики. Так, в частности, Lauterbach et al. при сравнительном анализе пациентов с БП и дистонией определили, что пациенты с БП чаще имели первично выставленный диагноз фобии и депрессии, чем больные с дистонией [121]. Другая работа, проведенная Weintraub et al., установила прямое влияние выраженности

депрессии на повседневную активность, моторную симптоматику, сонливость, апатию, психозы [207].

Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность применения рТМС в лечении депрессивных симптомов при БП. В целом, существует достаточно доказательств, подтверждающих влияние рТМС на активность коры, но возможности использования данного механизма при лечении заболеваний не всегда ясны. Для того чтобы интерпретировать механизмы действия рТМС при депрессии, исследователи выдвинули идею о наличии дисбаланса в функционировании лобной коры с гипофункцией левой лобной доли, которая обусловлена чрезмерным торможением со стороны правой лобной доли [117]. Доклинический анализ также выявил, что стимуляция префронтальных зон может модулировать функцию лобно-лимбических кругов, которая обратимо нарушается при большом депрессивном расстройстве (БДР) [208]. Кроме того, эксперименты на мышах показали, что длительное применение рТМС может повысить жизнеспособность гиппокампальных клеток и имеет нейропротективный эффект против факторов оксидативного стресса [159]. Влияние рТМС на нейромедиаторы, вовлеченные в патогенез депрессии, проявляется в повышении выработки дофамина и воздействии на гипоталамо-гипофизарную выработку норадреналина, которая нарушена при депрессивных расстройствах [110].

Изучение влияния рТМС на выраженные депрессивные расстройства проводилось как с использованием высокочастотных, так и низкочастотных режимов стимуляции. Часть работ выявило улучшение депрессивных симптомов у пациентов с БП, сопоставимое с эффектом от приема ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетина) [44,51,129,152]. Другое исследование, проводившее сравнительный анализ рТМС и плацебо-стимуляции определило, что конверсия депрессивных симптомов в группе рТМС составила 70-80% по сравнению с группой плацебо (25%) [183].

Низкочастотная стимуляция в 5 Гц у пациентов с БП в свою очередь способствовала уменьшению балла по шкале депрессии Гамильтона с сохранением эффекта в течение 2-х недель [161]. Дорсолатеральная префронтальная кора

является основной мишень при применении рТМС в лечении депрессии. Pal et al. продемонстрировали в своей работе, что стимуляция частотой в 5 Гц позволяет сохранить антидепрессивный эффект в течение 30 дней [152]. Подобные результаты создают предпосылки для использования данного метода в подостром периоде депрессии, до тех пор, пока медикаментозная терапия не разовьет свой эффект [108].

Одновременное наличие депрессии и когнитивных нарушений присутствует при многих нозологиях, в том числе и при БП [53,139]. Данные нейровизуализации, полученные при исследовании данной комбинации симптомов при БП, говорят об общих их патофизиологических механизмах. С точки зрения морфопатологии, при БП имеет место гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции и уменьшение дофаминергических проекций в стриатум, что в свою очередь ведет к недостаточности фронтостриатарных путей [104]. В исследованиях, проведенных на животных доказано, что фронтостриатарные проекции организованы в несколько параллельных петель, каждая из которых проецируется в отдельные области стриатума, коры, бледного шара, черной субстанции и таламуса [93]. Фронтостриатарные пути играют ключевую роль в таких процессах как формирование эмоций, мотивации, выполнении регуляторных функций (в частности рабочая память, способность к принятию решений и переключению внимания), что скорее всего объясняется их петлевой структурой, которая проводит корковые импульсы в стриатум с их последующей проекцией в кору через таламус [33,34]. Данные факты говорят о том, что избирательное поражение отдельных компонентов фронтостриатарных путей может обуславливать индивидуальные различия у пациентов с БП.

Gratwicke et al. предположили, что когнитивный профиль пациентов с БП может быть связан с изменениями в нейрональных сетях [92]: атрофия в теменно-затылочных областях обуславливает зрительно-пространственные нарушения, в то время как нарушения в лобно-теменных и холинергических связях объясняют нарушения внимания. Предполагается также, что нарушение регуляторных функций (таких как гибкость мышления, торможение, переключение внимания и



беглость речи) могут быть связаны с дисфункцией дофаминергических фронтостриатарных связей. Это подтверждается исследованием с использованием ПЭТ, которое обнаружило корреляцию между снижением дофамина в хвостатом ядре и выполнением заданий на планирование и торможение у пациентов с БП [47]. Аналогичная связь между наличием депрессии и снижением дофамина была обнаружена в ретроспективном исследовании с использованием SPECT [204].

В значительной части научных работ, изучавших влияние рТМС, изучение динамики аффективных и когнитивных симптомов было второстепенной задачей. Тем не менее, в одной из работ [41], которая изучала динамику моторных симптомов при стимуляции моторных и премоторных областей тета-вспышками (8 сеансов в течение 2-х недель) было выявлено значительное снижение депрессии и умеренный положительный эффект на беглость речи у пациентов с БП. В другой работе, посвященной изучению влияния низкочастотной стимуляции на сон, не обнаружено какого-либо влияния на аффективные нарушения у пациентов [35].

Работы, посвященные изучению влияния высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные функции, выявили, что при стимуляции правой дорсальной латеральной префронтальной коры более выражено улучшение функции планирования, чем при стимуляции аналогичной зоны с левой стороны [191]. В этой же работе оценивалась также функция торможения на фоне рТМС. После первого сеанса стимуляции правого, а затем левого полушария, у пациентов заметно улучшались результаты теста Струпа (Stroop-test). Pal et al. селективно стимулировали левую дорсолатеральную префронтальную кору у пациентов с начальными и умеренно выраженными симптомами депрессии [152]. После 10 сеансов высокочастотной рТМС было отмечено умеренное и значительное улучшение когнитивных и аффективных функций, которое сохранялось в течение месяца после процедуры.

Таким образом, предыдущие исследования показали, что высокочастотная стимуляция ДЛПФК имеет положительный эффект на симптомы депрессии сравнимый с действием ингибиторов обратного захвата серотонина [44,51,83]. РТМС позволяет обеспечить одновременное улучшение когнитивных и

аффективных функций, что имеет особенно важное значение, учитывая побочные эффекты медикаментозной терапии. Одним из немоторных симптомов, значительно нарушающих качество жизни пациентов, является повышенная дневная сонливость. Она встречается примерно у 50% пациентов с БП и может являться доклиническим маркером заболевания [36]. Данный симптом вероятно обусловлен многими факторами. Характер течения болезни, нарушение паттерна ночного сна, побочные эффекты противопаркинсонических препаратов, а также нарушение стриато-таламо-фронтальных корковых путей могут быть его первопричинами [36]. В одной из работ, изучавшей эффект рТМС при одновременной стимуляции М1 и ДПФЛК, не было обнаружено влияние данного метода на симптомы дневной сонливости [49]. Другое исследование, также изучавшее влияние рТМС на динамику немоторных симптомов при стимуляции зоны М1 показало аналогичные результаты [135].

Вышеперечисленные моторные и немоторные симптомы являются факторами, которые способствуют ухудшению качества жизни пациентов с БП. Поэтому такой улучшение такого параметра как качество жизни является одной из основных целей медикаментозной и немедикаментозной терапии при данном заболевании.

Исследования, изучавшие влияние рТМС на качество жизни пациентов с БП, выявили противоречивые результаты. Так, Brys et al. не обнаружили разницы в баллах по шкале PDQ-39 между группами стимуляции М1 и плацебо-стимуляции [49]. Другая работа, анализирувавшая эффект высокочастотной рТМС в зоне М1, выявило статистически значимое улучшение в 8 разделах опросника PDQ-39 после 10 дней лечения [135].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследованных больных

Исследование проводилось на базах кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, группы клинической нейрофизиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, лечебно-реабилитационного центра ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие. Пациенты имели право прекратить свое участие на каждом из этапов исследования.

В настоящее исследование было включено 72 пациента с болезнью Паркинсона, третьей и четвертой стадией по шкале Хен-Яра. Средний возраст –  $66,8 \pm 8,8$  года. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: в основную группу вошло 40 пациентов, группа сравнения насчитывала 32 пациента. В основной группе состояло 23 мужчин (57,5%) и 17 женщин (42,5%), в группе сравнения – 16 мужчин (50%) и 16 женщин (50%). Группы сопоставимы по возрасту, стадии, длительности заболевания, тяжести симптомов. Исходные характеристики групп представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Исходная характеристика исследуемых групп

|                                        | Основная группа   | Группа сравнения  |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Пациенты, n</b>                     | 40                | 32                |
| <b>Возраст, годы</b>                   | $66,15 \pm 8,7$   | $67,71 \pm 8,9$   |
| <b>Длительность заболевания, годы</b>  | $8,5 \pm 2,6$     | $7,5 \pm 1,9$     |
| <b>Эквивалентная доза леводопы, мг</b> | $686,8 \pm 139,2$ | $679,6 \pm 143,0$ |

Распределение всех приведенных в работе количественных данных отличалось от нормального. Для описания данных использованы медиана, нижний и верхний квартили – Me [LQ; HQ]. В дебюте заболевания возраст пациентов варьировал от 43 до 75 лет, Me – 59 [54; 65]. Длительность заболевания в период исследования варьировала в диапазоне от 4 лет до 15 лет, медиана – 7,5 [7; 9].

На момент включения в исследование распределение по формам заболевания у пациентов было следующим: смешанная форма – 68,05%, акинетическая форма –

23,61%, дрожательная форма – 8,33%. Все участники исследования имели высшее – 77,77% и среднее – 22,22% образование. Только 8 пациентов из всей выборки имели 4 стадию заболевания по Хен-Яру, у остальных была установлена 3 стадия.

Критерии включения в исследование:

Пациенты с болезнью Паркинсона с третьей и четвертой стадией по шкале Хен-Яра, диагноз выставлялся согласно критериям клинической диагностики болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (R.Postuma et al., 2015) [160].

Критерии невключения:

Пациенты имеющие противопоказания для проведения ТМС:

- металлические импланты в организме, кроме зубных протезов, протезов тазобедренных и коленных суставов;
- эпилептические приступы и эпизоды потери сознания в анамнезе;
- сопутствующие онкологические и тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся тяжелой сердечной или дыхательной недостаточностью, влияющими на ходьбу;
- клинической выраженной депрессия или депрессия с психотическими симптомами и деменцией.

## **2.2 Клинико-неврологическое обследование**

В клиническое и неврологическое обследование пациентов с БП входило изучение жалоб, сбор анамнеза, а также исследование неврологического статуса. Диагноз выставлялся согласно критериям клинической диагностики болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений [160].

В первую очередь выявляется синдром паркинсонизма, затем выявляются поддерживающие критерии, определяются «красные флажки». Также выявляются абсолютные исключающие критерии.

Для определения синдрома паркинсонизма необходимо наличие гипокинезии и ригидность и/или тремора покоя.

Поддерживающие критерии: значимая реакция на агонисты дофаминовых рецепторов или леводопосодержащие лекарства, гипосмия, вегетативные нарушения, моторные флуктуации.

Исключающие критерии: признаки поражения мозжечка, парез взора (либо замедление саккад в вертикальной плоскости), признаки лобно-височной дегенерация (в первые 5 лет), первичная прогрессирующая афазия (в первые 5 лет), паркинсонизм исключительно нижней половины тела (больше 3 лет), другие причины паркинсонизма (в т.ч. лекарственный паркинсонизм), отсутствие реакции на леводопосодержащие препараты (600 мг/сутки и выше), выпадение высших видов чувствительности или идеомоторная апраксия, отсутствие патологии при позитронно-эмиссионной томографии или однофотонно-эмиссионной томографии дофаминергической системы.

«Красные флажки»:

В первые пять лет заболевания: быстрое прогрессирование аксиальных нарушений, выраженные бульбарные нарушения, выраженная вегетативная недостаточность, отсутствие нарушений циркадных циклов, легких вегетативных нарушений, гипосмии, а также когнитивных (легкие и умеренные) и аффективных нарушений. К «красным флажкам» также относят любой вид стридора, отсутствие динамики двигательных нарушений в течение пяти лет и более, частые падения в течение первых трех лет болезни, контрактуры конечностей в первые десять лет заболевания. Наличие пирамидных знаков либо двустороннего паркинсонизма, а также несимметричного антероколлеса ставит под сомнение диагноз БП.

При наличии абсолютных исключающих критериев диагноз болезни Паркинсона не может быть выставлен. При их выявлении синдром паркинсонизма имеет иную этиологию (в т.ч. другое нейродегенеративное заболевание). Аналогично диагноз БП не выставляется в случае выявления трех и более «красных флажков».

При использовании указанных критериев возможно поставить два диагноза:

1. Клинически достоверная БП. Выставляется при наличии двух и более подтверждающих критериев в отсутствие «красных флажков»;

2. Клинически возможная БП. Выставляется при наличии одного-двух «красных флажков» и двух-трех поддерживающих критериев.

### **2.3 Оценка моторных проявлений болезни Паркинсона**

1) Оценка моторных симптомов болезни Паркинсона проводилась с помощью III части Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale – MDS-UPDRS) [89].

Всего шкала содержит 65 пунктов оценки, разделенных на 4 части:

1. Немоторные проявления в повседневной деятельности;
2. Моторные проявления в повседневной деятельности;
3. Исследование двигательных нарушений;
4. Осложнения заболевания (моторные флуктуации).

Нами использовалась часть 3 MDS-UPDRS. В начале тестирования отмечается прием больным препаратов для лечения БП, и время от момента последнего приема. Также отмечается одно из 2 функциональных состояний пациента в момент исследования: «период включения» (препарат действует) и «период выключения» (в отсутствие реакции на препарат).

Далее по пунктам оцениваются двигательные нарушения. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов, баллы должны быть целочисленными, не допускаются оценки в полбалла. Соответственно, чем больше количество баллов, тем больше выраженность нарушений.

2) Опросник по застываниям (Freezing of Gait Questionnaire - FOG-Q, Giladia N. et al, 2000) (приложение А) [87].

Опросник включает в себя 6 вопросов, отражающих частоту, выраженность и степени влияния застываний на повседневную деятельность больного. На каждый вопрос имеется 5 вариантов ответа – от 0 до 4 баллов. Чем выше балл, тем значительнее выраженность нарушений ходьбы.

3) Шкала ходьбы и равновесия (GABS, Thomas M, Jankovic J. 2004) (приложение Б) [198].

Шкала включает 28 пунктов, которые позволяют оценить скорость ходьбы, частоту падений и застываний, провоцирующие факторы и постуральную неустойчивость. Пункты с 1 по 17 оцениваются от 0 до 4 баллов. Пункты с 18 по 21, 23, 25 от 0 до 2 баллов. Пункты 22 и 24 представляют собой провоцирующий тест на застывания (5 подпунктов) и оценку ходьбы (7 подпунктов), оцениваемых от 0 до 2 баллов. Пункты 26-28 оценивают скорость ходьбы.

4) Оценка неврологического статуса с определением стадии болезни Паркинсона по шкале Хен–Яра (Hoehn M.M.-Yahr M.D., 1967) [101].

В шкале Хен-Яра выделено 5 стадий заболевания:

1 стадия – симптоматика с одной стороны;

2 стадия – симптоматика с обеих сторон, но отсутствует постуральная неустойчивость;

3 стадия – симптоматика с обеих сторон + постуральная неустойчивость;

4 стадия – значительное ограничение движений, но сохраняется способность к самостоятельному передвижению;

5 стадия – невозможность самостоятельного передвижения.

Оценка постуральной неустойчивости проводится с помощью толчковой пробы. Во время пробы исследующий становится позади стоящего больного и выводит его из равновесия резким толчком на себя за плечи. Тест отмечается как положительный, если пациент падает или совершает более двух шагов назад для сохранения равновесия.

5) Оценка степени самообслуживания и повседневной активности больных с болезнью Паркинсона по шкале Шваба и Ингланда (приложение В) (Schwab R.S., England A.C., 1969) [181].

Данная шкала отражает изменения степени повседневной активности и независимости от ухаживающих лиц. Шкала отражает уровень самостоятельности при выполнении повседневных задач. Степень независимости измеряется в процентах. В шкала имеется одиннадцать степеней. В нисходящей последовательности: от 100% до 0, с шагом в 10%.

## **2.4 Нейропсихологическое исследование**

### **2.4.1 Оценка состояния когнитивных функций**

1) Монреальская шкала когнитивной оценки МоСА (Nasreddine Z., 2005). Шкала МоСА применяется для скрининга умеренных когнитивных нарушений (приложение Г) [147]. МоСА состоит из нескольких разделов. МоСА включает в себя задания: на оценку памяти (запоминание и воспроизведение последовательности из 5 слов), тестирование регуляторных функций, внимания, речи (номинативная функция речи, точное повторение фраз за исследователем, беглость речи), ориентации в месте и времени, зрительно-пространственных функций. При оценке регуляторных функций используется: тест на абстрактное мышление; тест соединения цифр и букв; тест на фонетическую речевую активность (всего 4 балла). Для определения состояния памяти используется тест запоминания 5 простых слов с последующим воспроизведением после отвлечения внимания. Воспроизведение слов добавляет по 1 баллу (всего 5 баллов). Для определения функции внимания используют 3 теста: тест повторения цифр (в прямом и обратном порядке), тест выделения букв (испытуемому необходимо выделить в потоке букв указанную в начале) и серийное вычитание (испытуемому необходимо последовательно отнимать по 7 от 100) (максимум 6 баллов за 3 теста). Для оценки зрительно-пространственных функций пациенту предлагают скопировать куб, затем ему необходимо нарисовать часы (10 баллов в сумме за 2 теста). При тестировании речи испытуемому необходимо назвать картинки и воспроизвести продиктованные предложения (5 баллов за 2 теста). Для определения ориентации в месте и времени пациенту задаются вопросы о местонахождении и времени пребывания (всего 6 баллов).

Максимально возможное количество баллов – 30. Показатели от 26 до 30 баллов являются нормальными. На наличие когнитивных нарушений указывают показатели ниже 26 баллов.

2) Шкала 3-КТ (Левин О.С., 2010)

Тест 3 - КТ (три когнитивных теста) [13] используется для быстрого исследования когнитивных функций. В тесте используется 3 субшкалы:



1. Тест на речевую активность [18]: Испытуемый в течение одной минуты называет возможно большее количество животных или растений (их названий). Таким образом выявляются семантически опосредуемые ассоциации.

Затем тестируемый в течение одной минуты называет слова, начинающиеся на определенную букву. Для тестирования русскоязычных пациентов используется буква "л". Таким образом выявляются фонетически опосредуемые ассоциации.

Результаты: нормальным считается название более 17 слов из 1 группы, и более 10 слов из второй группы.

2. Тест на зрительную память [128]: Пациенту демонстрируют 12 различных изображений. Среди них представлены простые, запоминающиеся предметы. Во время теста оценивается немедленное воспроизведение. После отвлечения внимания (в качестве интерференции используется тест на речевую активность) проводится отсроченное воспроизведение. Далее пациенту предлагается узнать ранее предъявленные картинки среди других подобных изображений (всего 48). На этом этапе необходимо фиксировать как число правильно узнанных изображений, так и число неверных ответов.

3. Тест рисования часов [81]. В данном тесте тестируемый должен (1) нарисовать на листе бумаги круг, (2) указать в нем цифры (циферблат часов), (3) расставить стрелки (соответствующие времени указанному тестирующим).

Тест используется для оценки как зрительно-пространственных, так и регуляторных функций. Максимум баллов за тест 10:

5 баллов – циферблат: замкнутый круг правильной формы – 1 балл, указаны все цифры – 1 балл, цифры находятся внутри круга – 1 балл, интервалы между цифрами равны – 1 балл, правильное положение опорных цифр (3, 6, 9, 12) – 1;

5 баллов – стрелки: правильное расположение в центре – 1 балл, правильные концы стрелок по 1 баллу, различная длина стрелок – 1 балл.

#### **2.4.2 Оценка аффективных и поведенческих нарушений**

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983) (приложение Д) [216] представлена 2-мя субшкалами – депрессии и тревоги. Всего данный опросник содержит 14 утверждений (к каждому прилагается 4

варианта ответа - от 0 до 3 баллов, отражающие выраженность симптомов). Пациент самостоятельно должен выбрать вариант ответа, который более всего соответствует его состоянию в последнюю неделю. Полученный результат оценивался по следующим критериям

1. Балл от 0 до 7 расценивается как нормальный;
2. Балл от 8 до 10 расценивается как субклинически выраженная тревога и/или депрессия (соответственно субшкале);
3. Балл от 11 и выше трактуется как клинически выраженная тревога и/или депрессия (соответственно субшкале).

## **2.5 Оценка дневной сонливости**

Шкала сонливости Эпворта (Epworth) (Johns M.W., 1991) [106] включает в себя 8 ситуаций. Пациент должен оценить вероятность уснуть или задремать (степень вероятности от 0 до 3 баллов, где 0 баллов – нулевая, а 3 балла практически полная) в каждой ситуации. Оценивается вероятность уснуть при:

- чтении в положении сидя,
- просмотре телепередач,
- нахождении в общественном месте,
- поездке в качестве пассажира,
- дневном отдыхе в положении лежа,
- дневном отдыхе после еды в положении сидя,
- разговоре с кем-либо,
- управлении автомобилем во время остановок.

Таким образом, большее количество баллов соответствует более выраженной сонливости. Значимой дневная сонливость считается начиная с отметки в 10 баллов.

## **2.6 Оценка выраженности вегетативных нарушений**

Клиническая шкала вегетативных нарушений при болезни Паркинсона (Левин О.С., 2003) [14].

Шкала включает пять частей для оценки следующих параметров: состояние сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, потоотделение, состояние желудочно-кишечного тракта и реакция зрачков.

В шкале имеется 14 вопросов, позволяющих определить наличие и степень вегетативных нарушений (от 0 до 1 или 4 баллов, в зависимости от раздела). Соответственно, чем выше балл, тем более выражены проявления. Максимально возможный результат – 32 балла.

## **2.7 Оценка качества жизни**

Опросник качества жизни при болезни Паркинсона (опросник PDQ-39) (Peto V. et al., 1995) (приложение Е) [155] используется для оценки затруднений в различных сферах жизни. Всего 39 вопросов, разделенных на 8 субшкал. Вопросы с 1 по 10 характеризуют двигательную активность. Вопросы с 11 по 16 оценивают повседневную активность больного. Вопросы с 17 по 22 показывают эмоциональное состояние. Вопросы 23-26 – для оценки степени стигматизации больного. Социальная адаптация исследуется с помощью 27-29 вопросов. Также оцениваются когнитивные нарушения (вопросы 30-33), социальная активность больного (вопросы 34-36). Последняя субшкала показывает физический дискомфорт, испытываемый больным (вопросы с 37 по 39).

На каждый вопрос предлагается выбрать 1 вариант ответа: никогда, редко, иногда, часто, всегда. За каждый вариант начисляется от 0 до 4 баллов соответственно.

Балл для каждой субшкалы определяется отдельно. Суммарный индекс всего опросника определяется как средний балл для всех субшкал.

## **2.8 Методика проведения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции**

Каждому больному из основной группы был проведен курс лечебной рТМС, включающий 10 сеансов на базе группы клинической нейрофизиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Проводилась двусторонняя подпороговая стимуляция первичной моторной коры (M1) представительства верхних конечностей с частотой 5 ГЦ, амплитудой 90% от порога ВМО. Для стимуляции использовался

транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МС/Д. В группе контроля рТМС не проводилась. Процедура проводилась в off-периоде в связи с необходимостью неподвижного положения больного в течение 30 минут (времени проведения стимуляции).

## **2.9 Методы статистической обработки результатов исследования**

Для статистического анализа полученных результатов использовался программный пакет Statistica 10.0. Для определения нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка. При попарном сравнении применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Определение статистической значимости различий между группами выполнялось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса при множественном сравнении. Для сравнения зависимых переменных применялся критерий Уилкоксона (для двух групп). При  $p < 0,05$  результаты считались статистически значимыми.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клинические параметры пациентов с болезнью Паркинсона

Пациенты, включенные в исследование, были распределены на 2 группы:

1. Основная группа – 40 человек (23 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 46 до 82 лет, медиана возраста составила 66 [61; 72,5] и
2. Группа сравнения – 32 человека (включала по 16 женщин и мужчин) в возрасте от 48 до 82 лет, медиана возраста в данной группе составила 69 [64,5; 73].

В обе группы было включено 72 пациента с 3 и 4 стадией болезни Паркинсона по шкале Хен-Яра. Средний возраст всей выборки составил  $66,8 \pm 8,8$  года. Группы сопоставимы по возрасту, стадии, длительности заболевания, тяжести симптомов. Исходные характеристики каждой группы представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Исходная характеристика исследуемых групп

|                                         | Основная группа              | Группа сравнения              |
|-----------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <b>Пол, n</b>                           |                              |                               |
| Мужчины                                 | 23 (57,5%)                   | 16 (50%)                      |
| Женщины                                 | 17 (42,5%)                   | 16 (50%)                      |
| <b>Возраст, годы</b>                    | 66 [61; 72,5].               | 69 [64,5; 73].                |
| <b>Возраст начала заболевания, годы</b> | 57,5 [52,5; 64].             | 65,5 [58; 65].                |
| <b>Длительность заболевания, годы</b>   | $8,5 \pm 2,62$<br>8 [7; 10]. | $7,5 \pm 1,96$<br>7 [6; 9].   |
| <b>Стадия</b>                           | стадия - 35<br>стадия - 5    | 3 стадия - 29<br>4 стадия - 3 |
| <b>Форма заболевания</b>                |                              |                               |
| Акинетико-ригидная                      | 10                           | 7                             |
| Дрожательная                            | 3                            | 3                             |
| Смешанная                               | 27                           | 22                            |
| <b>Эквивалентная доза леводопы, мг</b>  | $686,8 \pm 139,2$            | $679,6 \pm 143,04$            |

Распределение всех приведенных в работе количественных данных отличалось от нормального. Для их описания использовали медиану, нижний и верхний квартили – Me [LQ; HQ]. В дебюте заболевания возраст пациентов всей выборки варьировал от 43 до 75 лет, Me 59 [54; 65]. Длительность заболевания в период исследования варьировала в диапазоне от 4 до 15 лет, Me составила 7,5 [7; 9].

На момент включения в исследование из всех форм заболевания чаще всего встречалась смешанная форма (в основной группе – 67,5%, в группе сравнения – 68,75%); акинетико-ригидная форма была второй по частоте (в основной группе – 25%, в группе сравнения – 22%); реже всего встречалась дрожательная форма (в основной группе – 7,5%, в группе сравнения – 9,25%). Только 8 пациентов из всей выборки имели 4 стадию заболевания по Хен-Яру, у остальных была установлена 3 стадия.

### 3.2 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на моторные проявления болезни Паркинсона

При исследовании влияния рТМС на моторные функции, оценивались изменения по шкалам MDS-UPDRS, GABS и FOG, когнитивной, аффективной и вегетативной симптоматике. Результаты данной оценки терапевтического эффекта рТМС на моторные симптомы болезни Паркинсона показаны в табл. 3.

**Таблица 3.** Динамика моторных симптомов в основной группе и группе сравнения на фоне рТМС за период исследования, Ме [LQ; HQ]

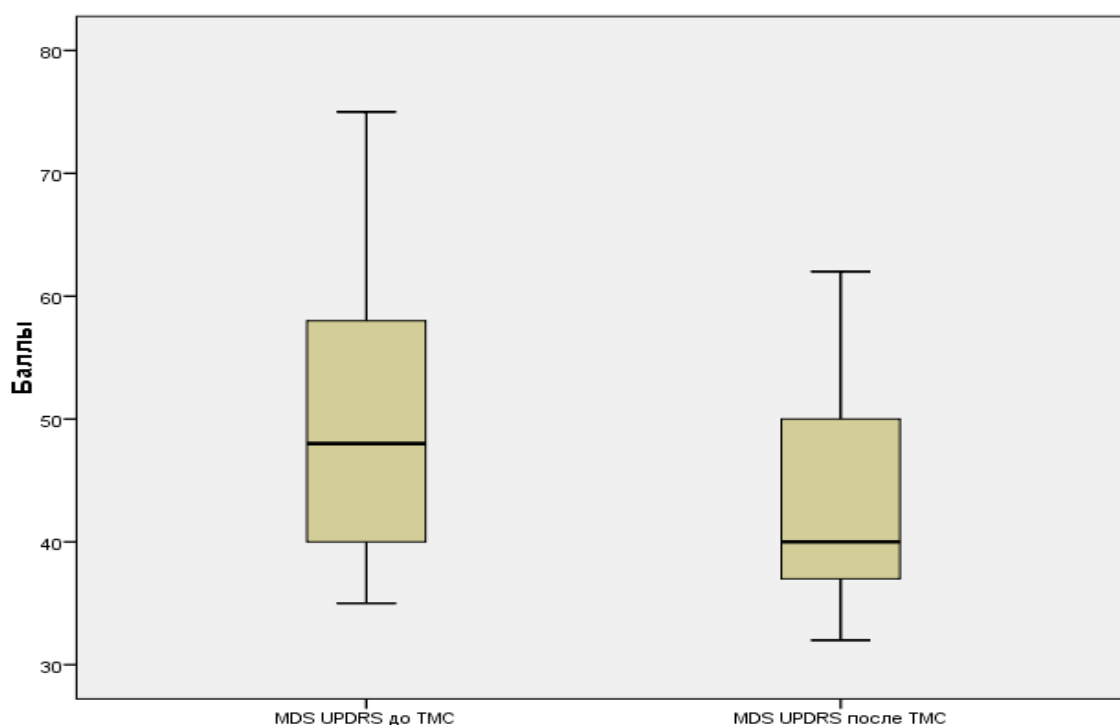
| Шкалы и опросники |             | Основная группа    | Группа сравнения |
|-------------------|-------------|--------------------|------------------|
| MDS-UPDRS, балл   | До рТМС     | 47,5 [38,5; 58,5]  | 49,5 [44; 56 ]   |
|                   | После рТМС  | 39,5 [36,5; 51,0]* |                  |
|                   | через 1 мес | 40,5 [36,5; 51]*   | 50 [44; 56 ]     |
|                   | через 6 мес | 44,5 [39,5; 57,7]* | 51 [46; 57 ]     |
| GABS, балл        | До рТМС     | 45 [32; 62]        | 44 [39; 47 ]     |
|                   | После рТМС  | 39 [31; 41]        |                  |
|                   | через 1 мес | 40 [37,5; 43]*     | 44 [40; 47]      |
|                   | через 6 мес | 43,5 [40; 46,5]*   | 45 [41,5; 49]    |
| FOG, балл         | До рТМС     | 12 [11; 16]        | 12 [10,5; 18]    |
|                   | После рТМС  | 12 [10,5; 14,5]    |                  |
|                   | через 1 мес | 12 [10; 14]        | 12 [10; 16]      |
|                   | через 6 мес | 13 [11;15]         | 12 [10; 17]      |

**Примечание:** \* - статистически значимые различия (при  $p < 0,05$ ).

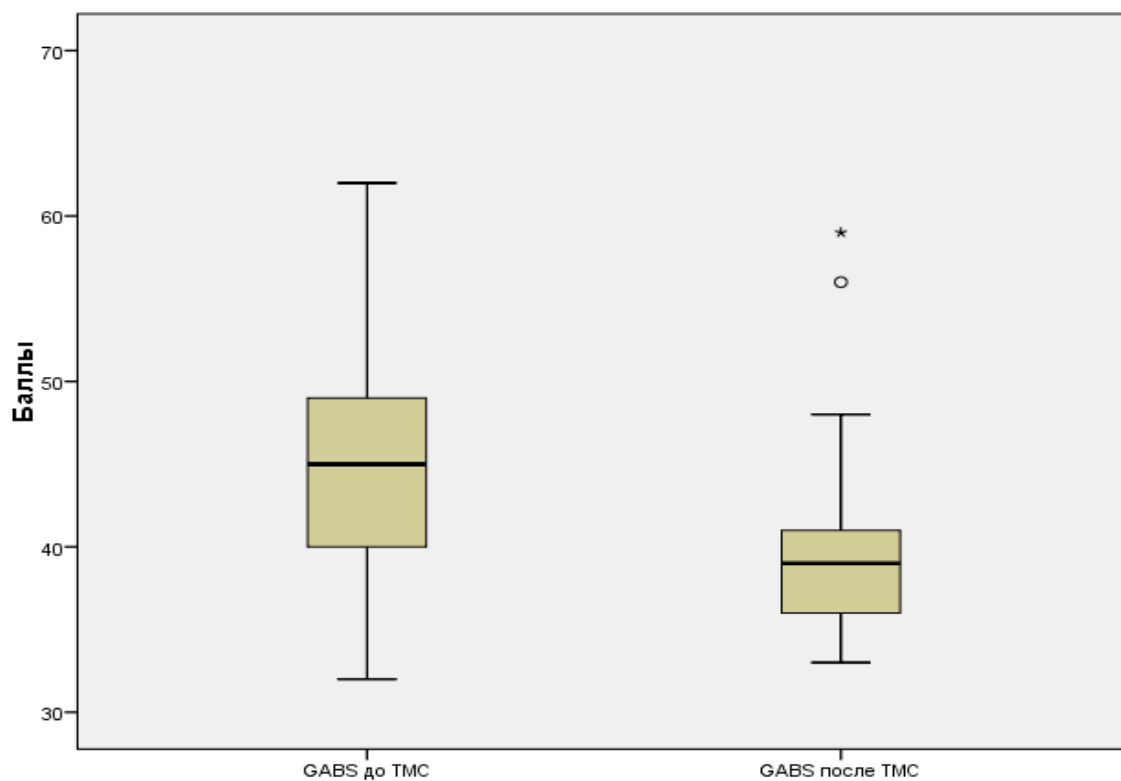
Анализ полученных данных выявил статистически значимое улучшение моторных функций у пациентов из основной группы после 10 сеансов подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц по шкале MDS-UPDRS-III и снижение среднего балла по шкале GABS. Выявлено уменьшение суммарного балла по шкале MDS-UPDRS-III в среднем на  $8,0 \pm 2,9$  баллов (16,13%) ( $p < 0,05$ ,

$p=0,00002$ ) (рис.1), преимущественно за счет уменьшения выраженности тремора покоя и гипокинезии, а также уменьшение суммарного балла по шкале GABS в среднем на  $5,5 \pm 4,9$  баллов (12,12%) ( $p < 0,05$ ,  $p=0,00002$ ) (рис.2), за счет уменьшения увеличения скорости ходьбы уменьшение выраженности постуральной неустойчивости. Через 6 месяцев после курса рТМС выраженность двигательных симптомов вернулась к исходному уровню (рис.3 и рис.4).

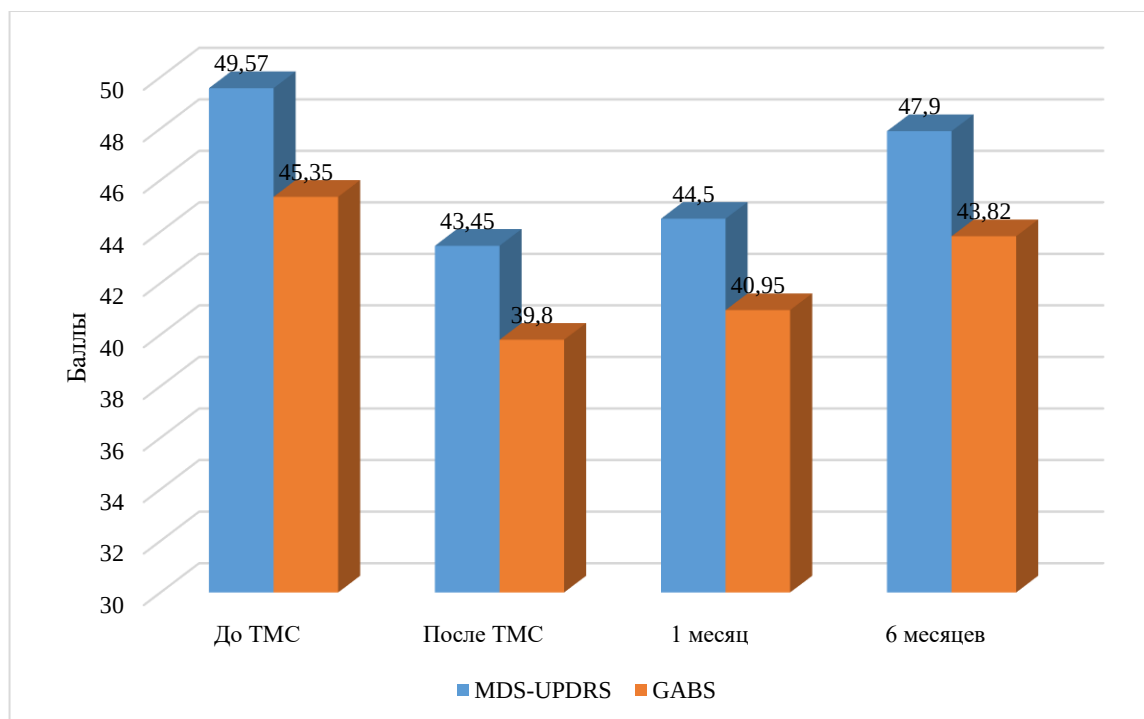
**Рисунок 1.** Динамика двигательных нарушений по шкале MDS-UPDRS-III в основной группе,  $p < 0,05$



**Рисунок 2.** Динамика двигательных нарушений по шкале GABS в основной группе,  $p < 0,05$

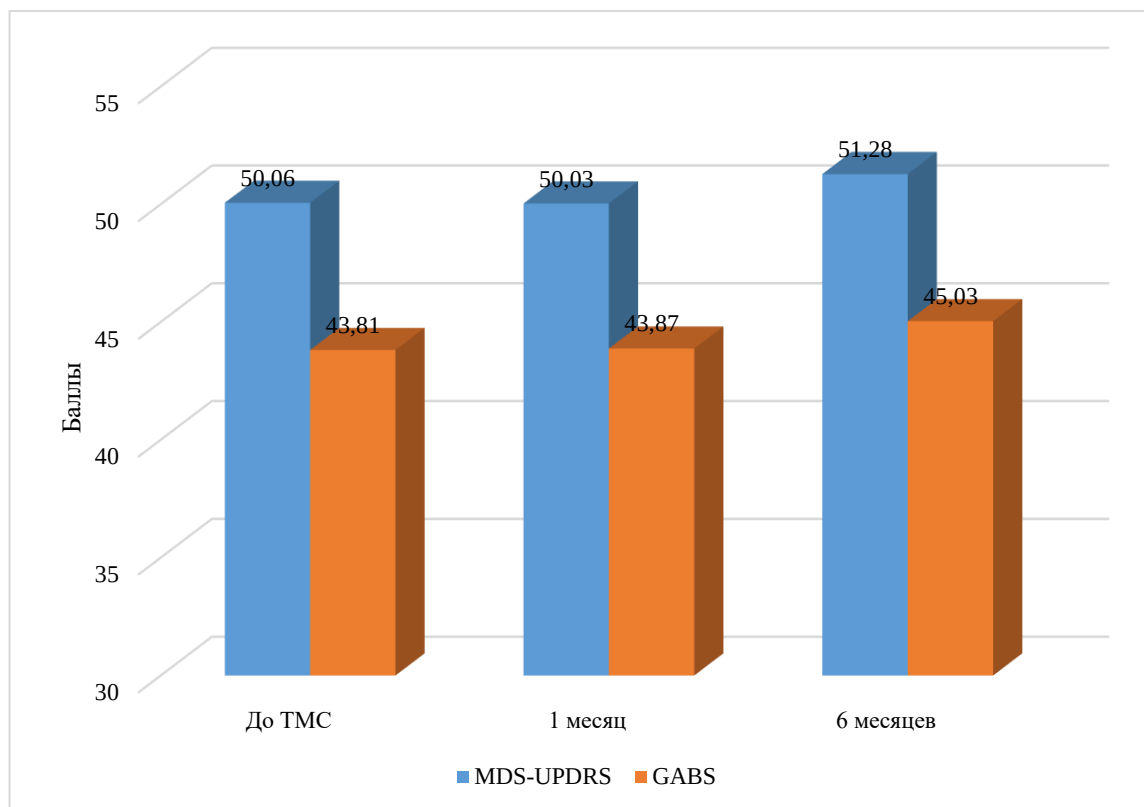


**Рисунок 3.** Динамика двигательных нарушений в основной группе в течение 6 месяцев





**Рисунок 4.** Динамика двигательных нарушений в группе сравнения в течение 6 месяцев



При оценке влияния рТМС на моторные симптомы, также анализировались изменения баллов по отдельным сегментам шкалы MDS-UPDRS-III, которые относились к тремору, ригидности, брадикинезии и аксиальным симптомам (так как они обладают высокой специфичностью для диагноза БП). Результаты данной оценки терапевтического эффекта рТМС на моторные симптомы БП показаны в табл. 4.

**Таблица 4.** Динамика моторных нарушений по шкале MDS-UPDRS-III, Me [LQ; HQ]

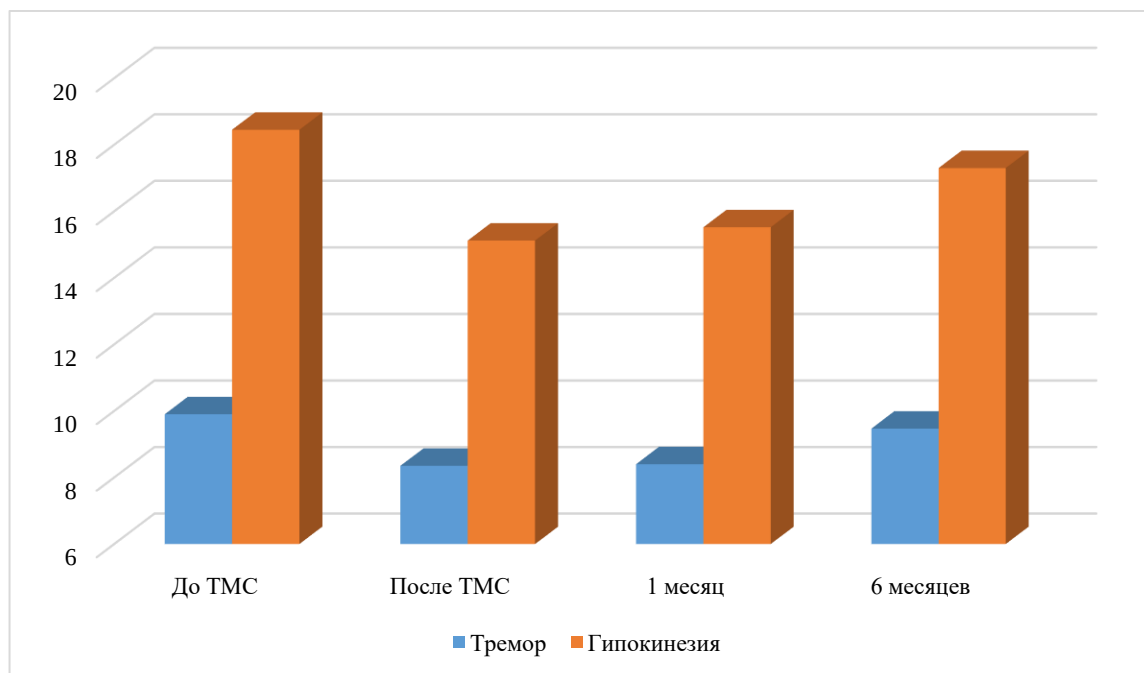
| Шкала MDS-UPDRS-III |             | Основная группа | Группа сравнения |
|---------------------|-------------|-----------------|------------------|
| Тремор, балл        | До рТМС     | 9 [3; 16]       | 12 [6; 15]       |
|                     | После рТМС  | 8 [2,5; 13,5]*  |                  |
|                     | через 1 мес | 8 [2,5; 13]*    | 12 [6; 15]       |
|                     | через 6 мес | 9 [3; 15]*      | 12 [6; 15]       |
| Ригидность, балл    | До рТМС     | 8 [7; 10]       | 8 [8; 10]        |
|                     | После рТМС  | 8 [8; 9]*       |                  |
|                     | через 1 мес | 8 [8; 10]       | 8 [8; 10]        |
|                     | через 6 мес | 8,5 [8; 10]     | 8,5 [8; 10]      |
| Гипокинезия, балл   | До рТМС     | 17 [15; 22]     | 16 [14; 20,5]    |
|                     | После рТМС  | 15 [14; 17]*    |                  |

|                                 |             |                 |               |
|---------------------------------|-------------|-----------------|---------------|
|                                 | через 1 мес | 15 [13,5; 19]*  | 16 [14; 20,5] |
|                                 | через 6 мес | 16,5 [15; 21]*  | 17 [14; 21]   |
| Аксиальные<br>симптомы,<br>балл | До рТМС     | 13 [9,5; 16,5]  | 13,5 [12; 16] |
|                                 | После рТМС  | 11,5 [9; 15]*   |               |
|                                 | через 1 мес | 11,5 [9; 14,5]* | 13,5 [12; 16] |
|                                 | через 6 мес | 12 [9; 16]      | 14 [12; 16]   |

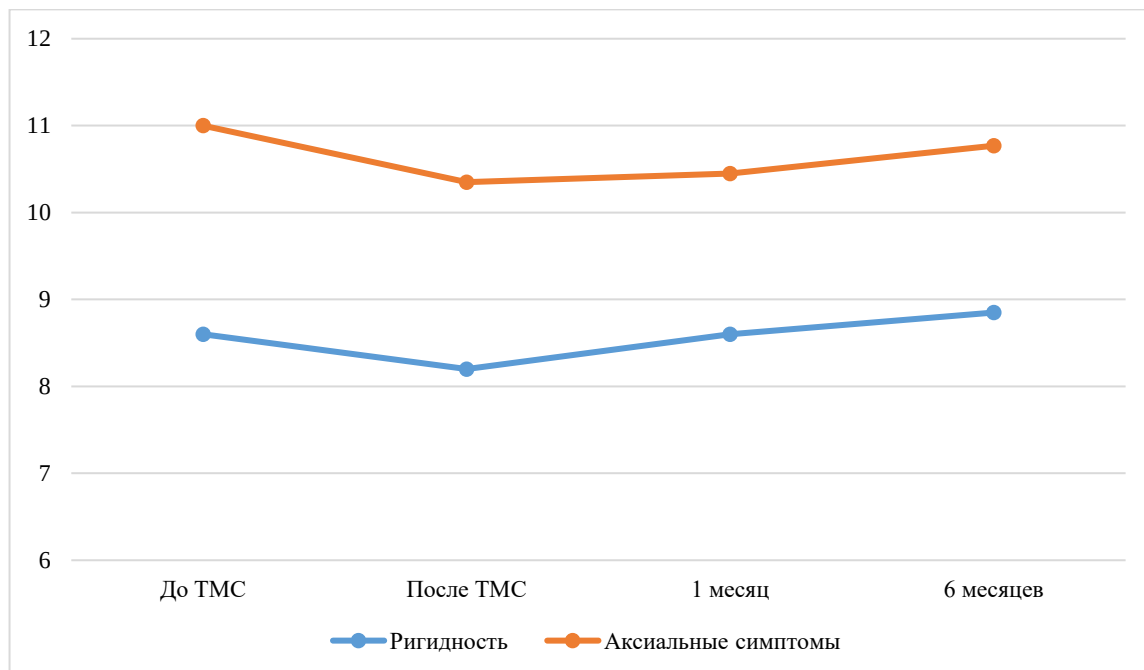
**Примечание:** \* - статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при  $p < 0,05$ .

Анализ полученных данных определил статистически значимое улучшение моторных симптомов у пациентов из основной группы после 10 сеансов подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц, относящихся к отдельным сегментам шкалы MDS-UPDRS-III. Наиболее выраженным было уменьшение суммарного балла тремора (в среднем на  $1,55 \pm 0,29$  баллов (15,65 %) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000092$ ) (рис.5) и гипокинезии (в среднем на  $3,32 \pm 2,97$  баллов (17,99 %) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000004$ ), в то время как уменьшение суммарного балла ригидности (в среднем на  $0,4 \pm 0,95$  баллов (4,65 %) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.020653$ ) и аксиальных симптомов (в среднем на  $0,85 \pm 1,07$  баллов (7,72 %) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000295$ ) было менее выражено, но тоже являлось статистически значимым (рис.6). Через 6 месяцев после курса рТМС выраженность двигательных симптомов вернулась к исходному уровню. В группе сравнения значимых изменений по данным показателям выявлено не было (рис.7 и рис.8).

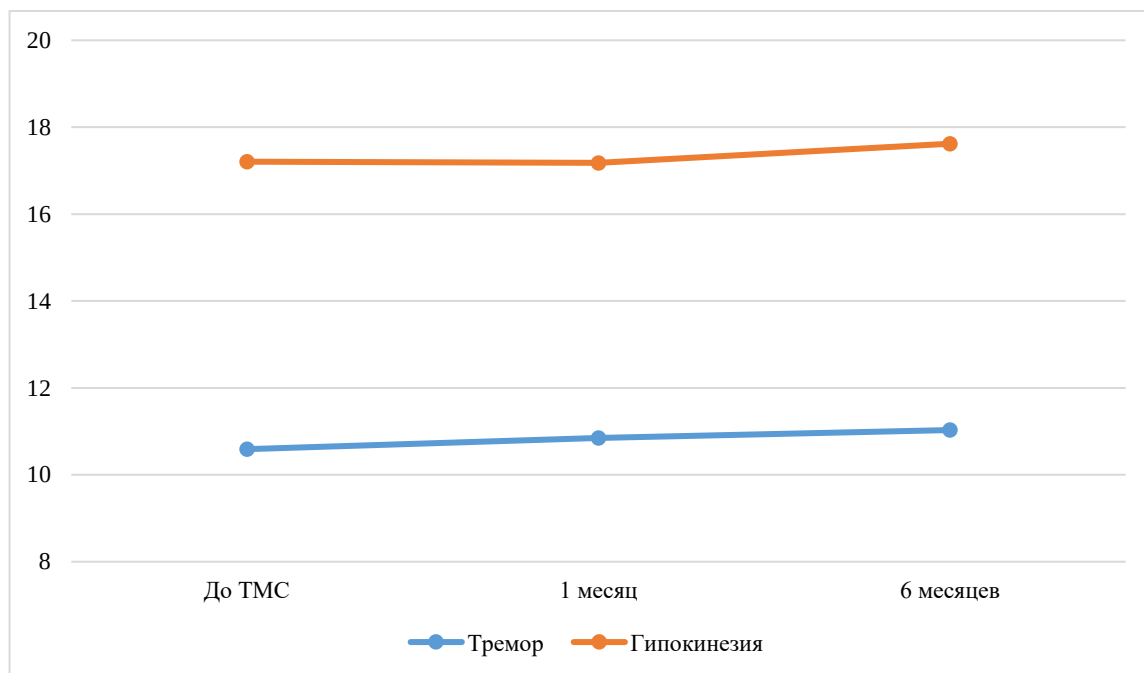
**Рисунок 5.** Динамика изменения тремора и гипокинезии в основной группе в течение 6 месяцев



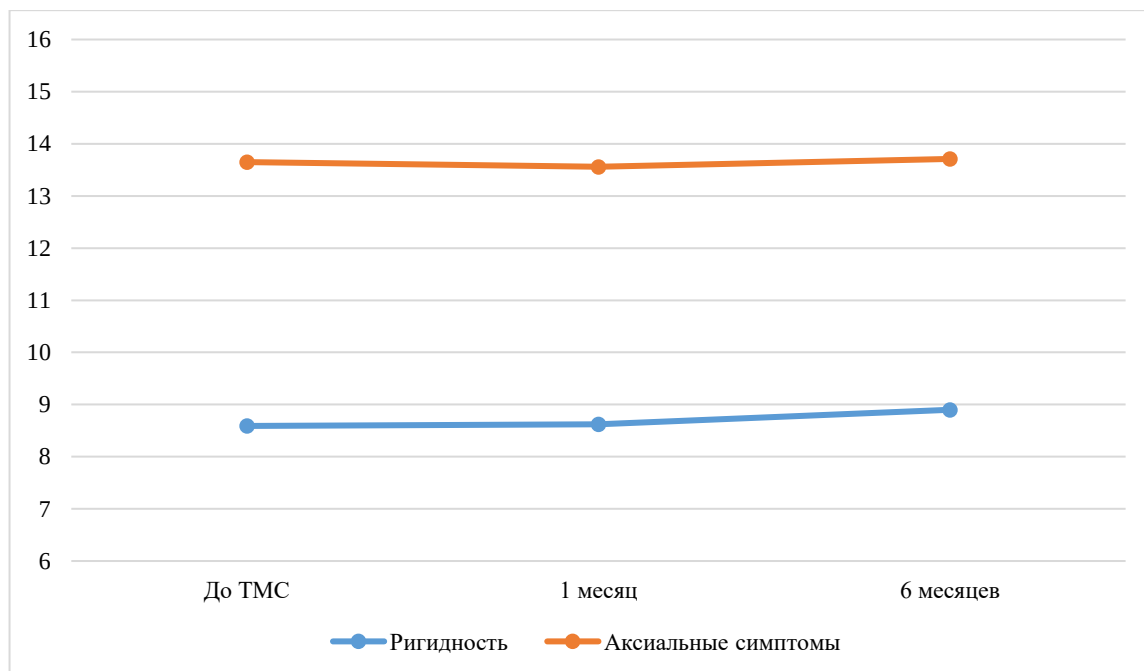
**Рисунок 6.** Динамика изменения ригидности и аксиальных симптомов в основной группе в течение 6 месяцев



**Рисунок 7.** Динамика изменения тремора и гипокинезии в группе сравнения в течение 6 месяцев



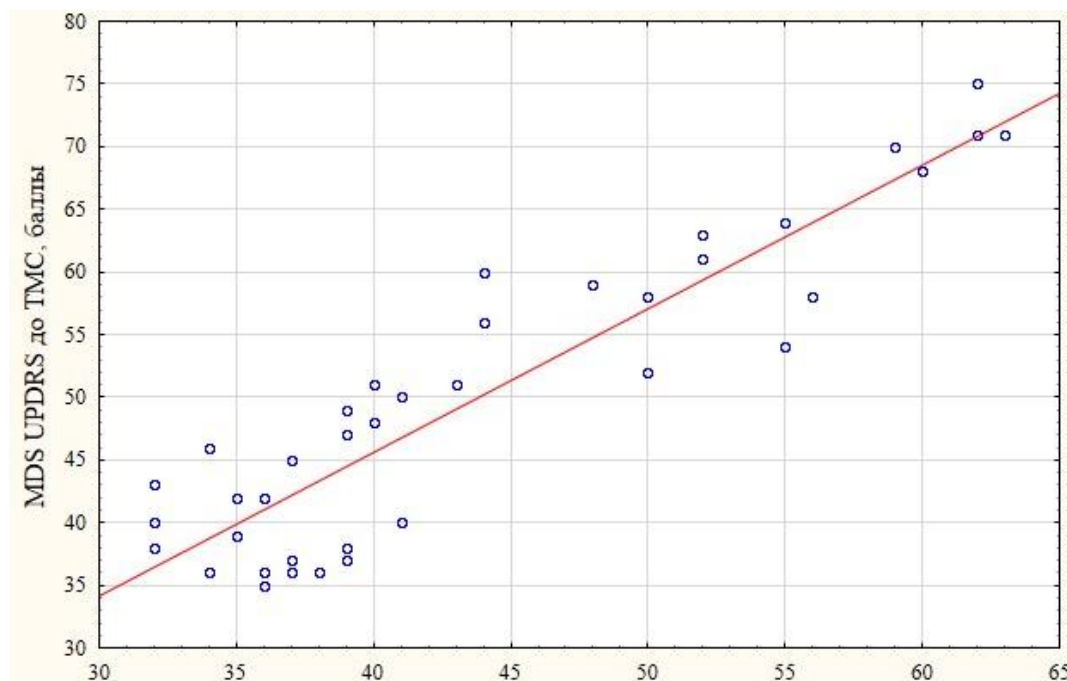
**Рисунок 8.** Динамика изменения ригидности и аксиальных симптомов в группе сравнения в течение 6 месяцев



При этом статистически значимых изменений в исследовании застываний с использованием шкалы FOG определено не было. В группе сравнения значимых изменений за тот же период времени не выявлено.

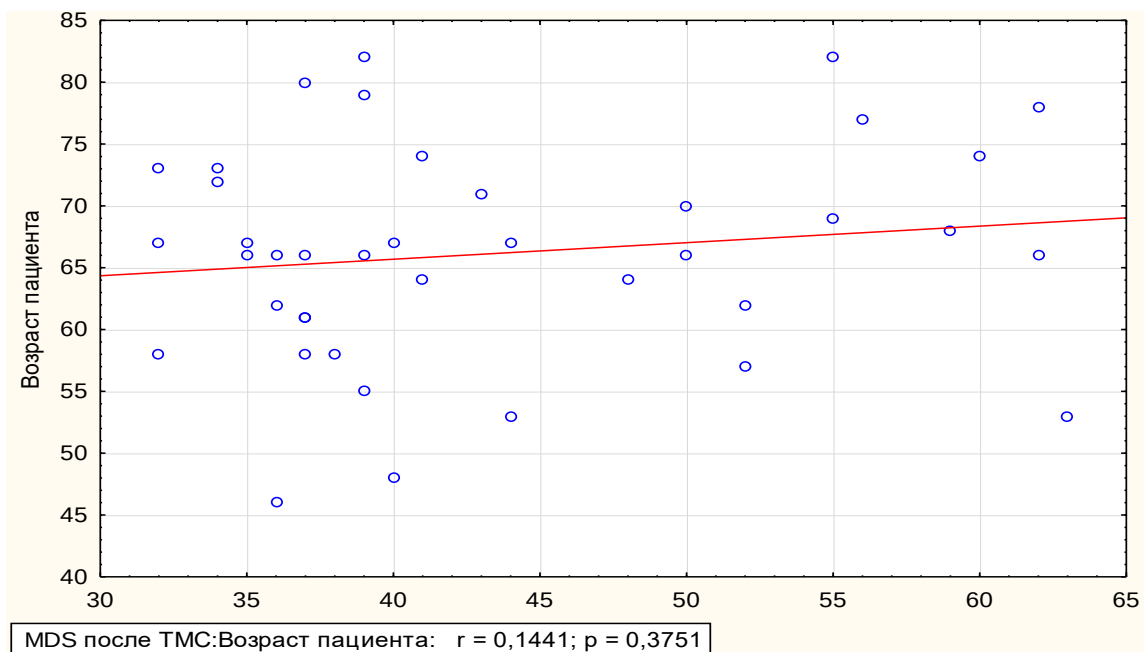
С целью определения факторов, способных повлиять на терапевтический эффект рТМС, на основе данных полученных при исследовании моторных функций был проведен корреляционный анализ Спирмена. Данный анализ продемонстрировал положительную корреляционную связь между исходным уровнем тяжести моторных проявлений по шкале MDS-UPDRS-III и результатом MDS-UPDRS-III после сеанса стимуляции. Она была определена как прямая статистически значимая связь высокой тесноты по шкале Чеддока ( $r_{\text{ху Пирсона}}=0,91$ ,  $p<0,05$ ), что может говорить о влиянии исходной тяжести заболевания на результат стимуляции.

**Рисунок 9.** Влияние исходного уровня MDS-UPDRS-III на эффект рТМС после стимуляции

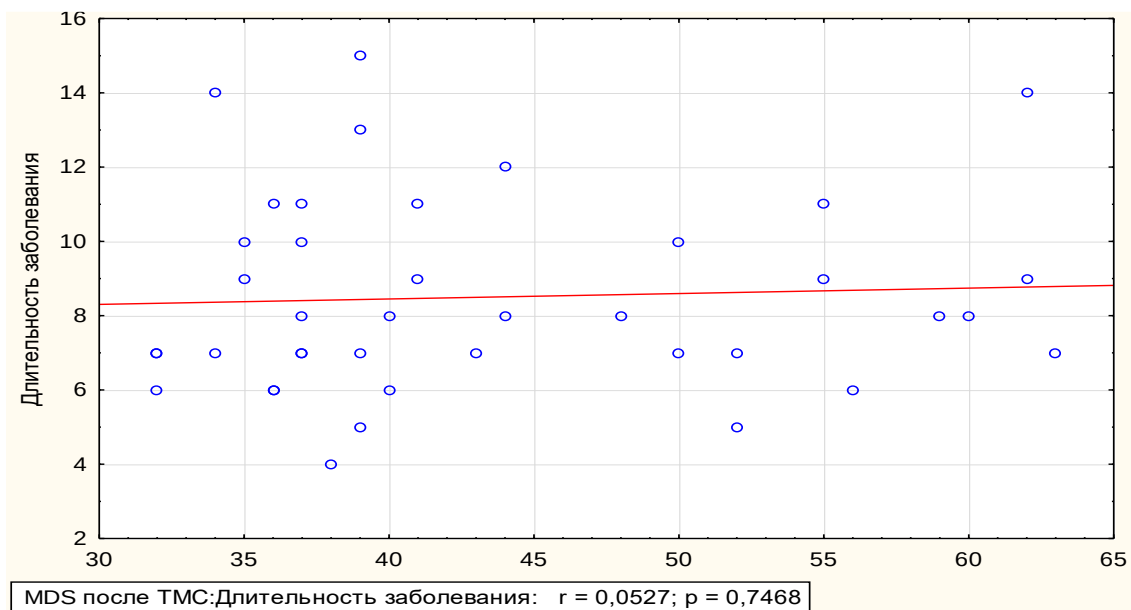


Следует отметить, что изучение влияния других факторов (таких как пол, возраст, длительность заболевания, возраст начала болезни, доза леводопы на момент исследования) на эффективность рТМС в отношении моторных симптомов не выявлено статистически значимой связи при применении корреляционного анализа Спирмена.

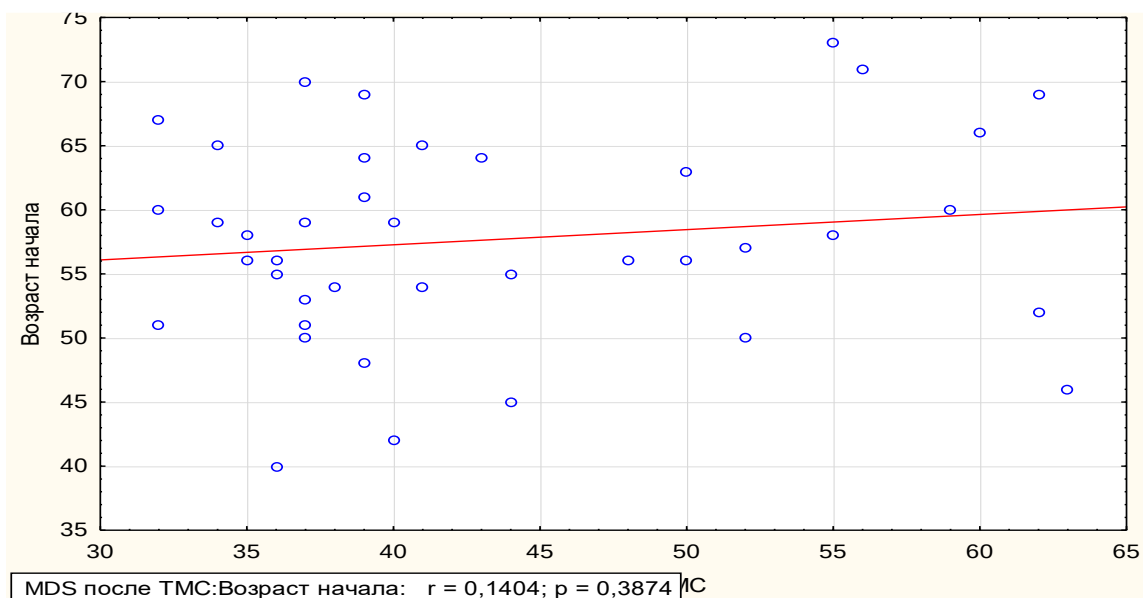
**Рисунок 10.** Влияние возраста пациента на эффект рТМС



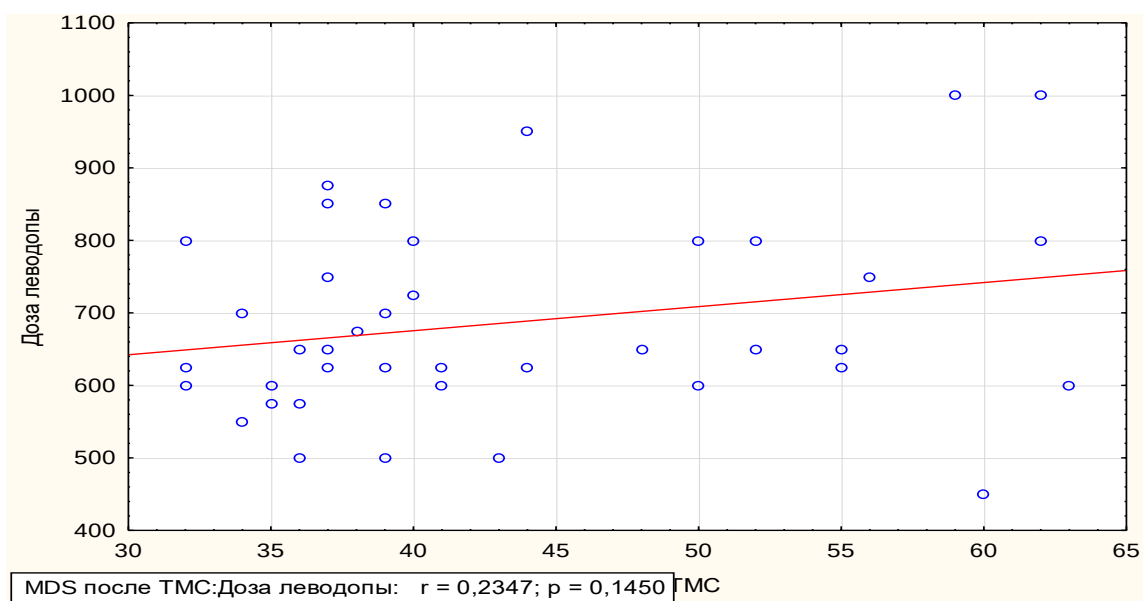
**Рисунок 11.** Влияние длительности заболевания на эффект рТМС



**Рисунок 12.** Влияние возраста начала заболевания на эффект рТМС



**Рисунок 13.** Влияние дозы леводопы на эффект рТМС



### 3.3 Изучение влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на немоторные проявления у пациентов с болезнью Паркинсона

#### 3.3.1 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные проявления болезни Паркинсона

Анализ влияния рТМС на когнитивные симптомы не выявил статистически значимых результатов. Динамика показателей в основной группе была сопоставима с аналогичной в группе сравнения и значимых отличий между ними выявлено не было. Результаты указаны в табл. 5.

**Таблица 5.** Результаты эффекта рТМС на когнитивные симптомы при БП в основной группе и аналогичные показатели группы сравнения за период исследования, Me [LQ; HQ]

| Шкалы/опросники                                               |             | Основная группа | Группа сравнения |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-----------------|------------------|
| МоСА, балл                                                    | До рТМС     | 27 [24; 28]     | 26 [24,5; 28]    |
|                                                               | После рТМС  | 27 [25; 28]     |                  |
|                                                               | через 1 мес | 26,5 [25; 28]   | 26 [25; 27,5]    |
|                                                               | через 6 мес | 27 [25; 28]     | 26 [25; 27,5]    |
| Тест рисования часов, балл                                    | До рТМС     | 9 [8;9 ]        | 8,5 [7; 9]       |
|                                                               | После рТМС  | 9 [8;9 ]        |                  |
|                                                               | через 1 мес | 8 [8;9 ]        | 8,5 [8; 9]       |
|                                                               | через 6 мес | 8 [8;9 ]        | 8 [7; 9]         |
| Фонетическая активность, балл                                 | До рТМС     | 10 [8; 12]      | 10 [8; 12]       |
|                                                               | После рТМС  | 10,5 [8,5; 12]  |                  |
|                                                               | через 1 мес | 10 [8; 12]      | 10 [8; 12]       |
|                                                               | через 6 мес | 10,5 [8,5; 12]  | 10 [8; 12]       |
| Семантическая активность, балл                                | До рТМС     | 12 [ 9,5; 16]   | 12,6 [9; 16]     |
|                                                               | После рТМС  | 12 [ 9,5; 15]   |                  |
|                                                               | через 1 мес | 12 [10; 14]     | 12,6 [9; 16]     |
|                                                               | через 6 мес | 12,5 [10; 14]   | 12,5 [9; 15]     |
| Тест на зрительную память (отсроченное воспроизведение), балл | До рТМС     | 9 [8; 9 ]       | 9 [7; 9]         |
|                                                               | После рТМС  | 9 [7; 9,5 ]     |                  |
|                                                               | через 1 мес | 9 [8; 9,5]      | 9 [7,5; 9]       |
|                                                               | через 6 мес | 8 [7; 9]        | 8,5 [7,5; 9]     |
| Тест на зрительную память (узнавание), балл                   | До рТМС     | 11 [10; 12]     | 11 [10; 12]      |
|                                                               | После рТМС  | 11 [10; 12]     |                  |
|                                                               | через 1 мес | 11 [10; 12]     | 11 [10; 12]      |
|                                                               | через 6 мес | 11 [10; 12]     | 11 [10; 12]      |



### 3.3.2 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на вегетативные проявления болезни Паркинсона

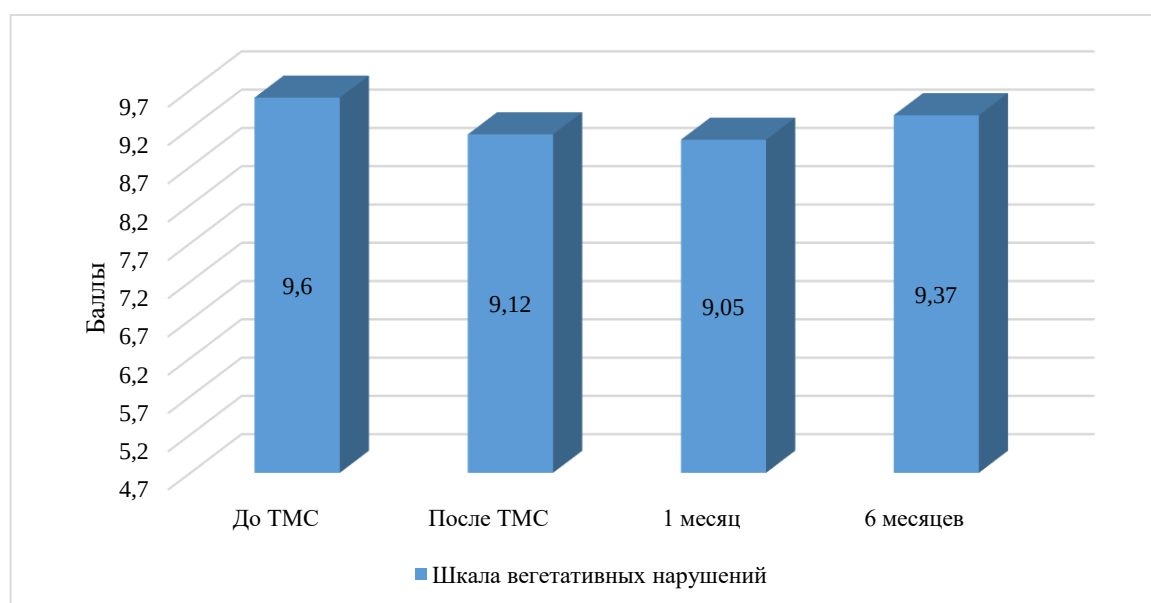
При анализе влияния рТМС на немоторные функции, оценивались также изменения в вегетативной симптоматике. Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на данные симптомы болезни Паркинсона показаны в табл. 6.

**Таблица 6.** Влияние рТМС на вегетативные симптомы в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования, Ме [LQ; HQ]

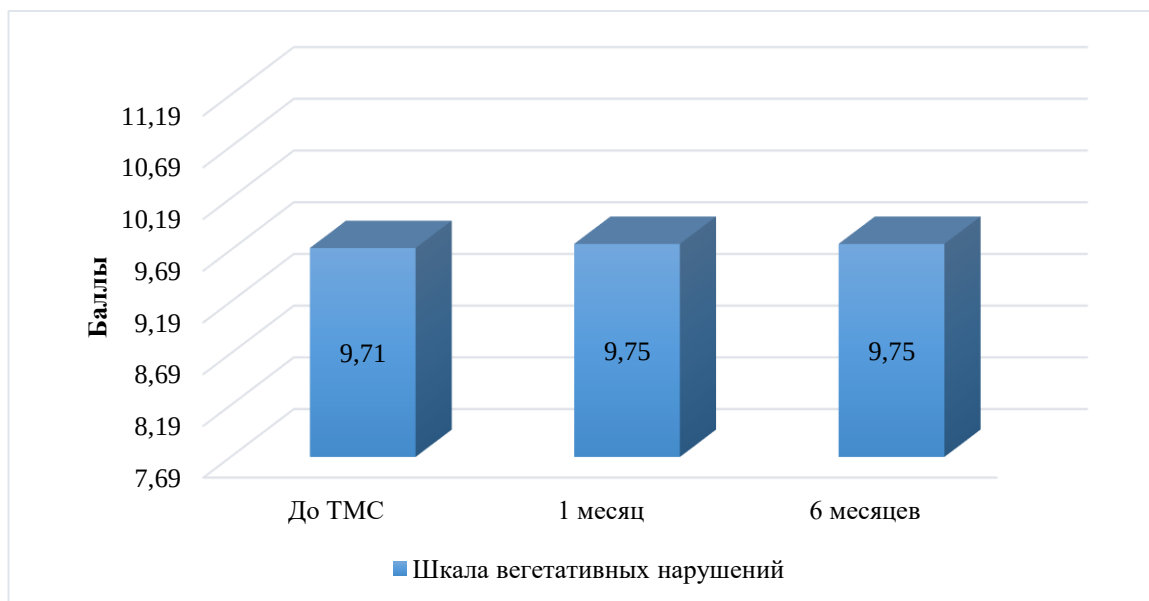
| Шкалы и опросники                  |             | Основная группа | Группа сравнения |
|------------------------------------|-------------|-----------------|------------------|
| Шкала вегетативных нарушений, балл | До рТМС     | 9 [5,5; 13]     | 9 [7,5; 12]      |
|                                    | После рТМС  | 9 [6; 13]       |                  |
|                                    | через 1 мес | 8,5 [6; 12,5]   | 9 [7,5; 12]      |
|                                    | через 6 мес | 9,5 [5,5; 14]   | 9 [7,5; 12]      |

Как видно из таблицы 6, исследуемые группы по степени выраженности вегетативных симптомов значимо не отличались. В основной группе наблюдалось незначительное снижение среднего балла по шкале оценки вегетативных нарушений при БП, который за 6-месячный период наблюдения вернулся к исходному уровню. Однако подобные изменения не являются статистически значимыми. В группе сравнения значительной динамики при анализе вегетативных функций зафиксировано не было.

**Рисунок 14.** Динамика изменения вегетативных нарушений в основной группе в течение 6 месяцев



**Рисунок 15.** Динамика изменения вегетативных нарушений в группе сравнения в течение 6 месяцев



### 3.3.3 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на аффективные проявления болезни Паркинсона

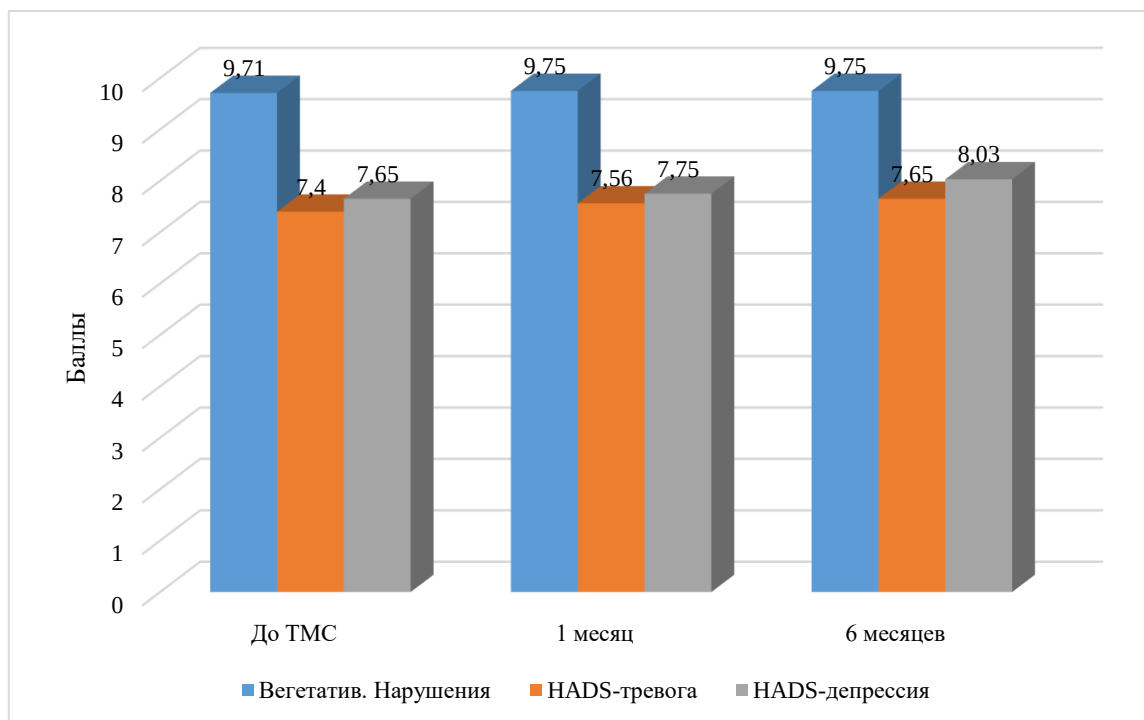
Аффективные нарушения оценивались при помощи шкалы тревоги и депрессии HADS. Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на данные симптомы болезни Паркинсона показаны в табл. 7.

**Таблица 7.** Влияние рТМС на аффективные симптомы в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования, Me [LQ; HQ]

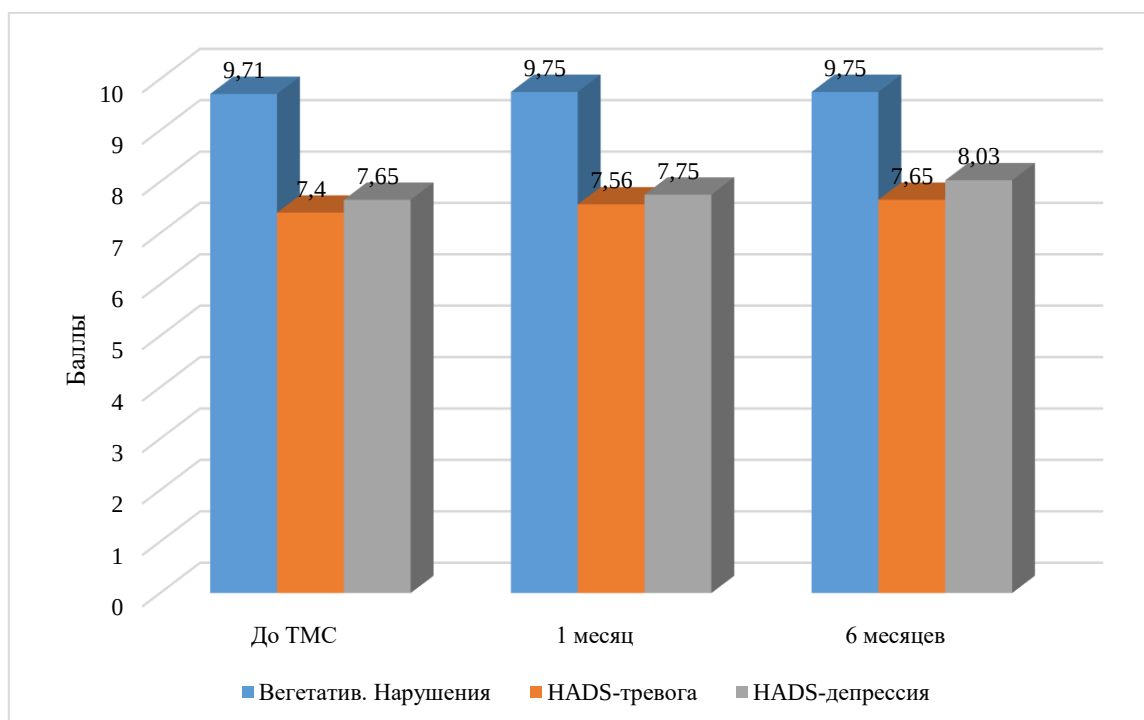
| Шкалы и опросники    |             | Основная группа | Группа сравнения |
|----------------------|-------------|-----------------|------------------|
| HADS-тревога, балл   | До рТМС     | 7 [6; 8]        | 7 [5; 9]         |
|                      | После рТМС  | 8 [6,5; 9,5]    |                  |
|                      | через 1 мес | 8 [7; 9]        | 7 [5; 9]         |
|                      | через 6 мес | 8 [7; 10]       | 8 [5; 9]         |
| HADS-депрессия, балл | До рТМС     | 8 [5,5; 9]      | 8 [5; 9]         |
|                      | После рТМС  | 8,5 [6,5; 10]   |                  |
|                      | через 1 мес | 9 [7; 10]       | 8 [6; 9]         |
|                      | через 6 мес | 9 [7; 9]        | 8 [7; 9]         |

Как видно из таблицы 7, при оценке аффективных нарушений (с использованием шкалы HADS) статистически значимых различий между группами не выявлено.

**Рисунок 16.** Динамика аффективных нарушений в основной группе в течение 6 месяцев

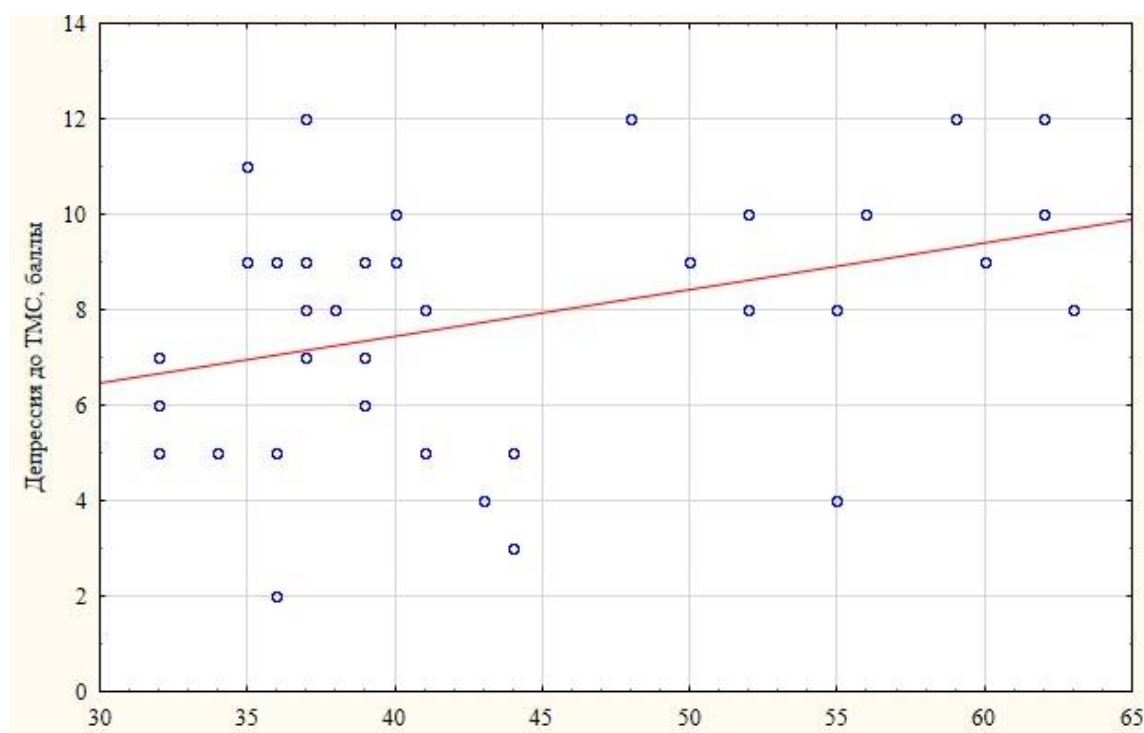


**Рисунок 17.** Динамика вегетативных и аффективных нарушений в группе сравнения в течение 6 месяцев



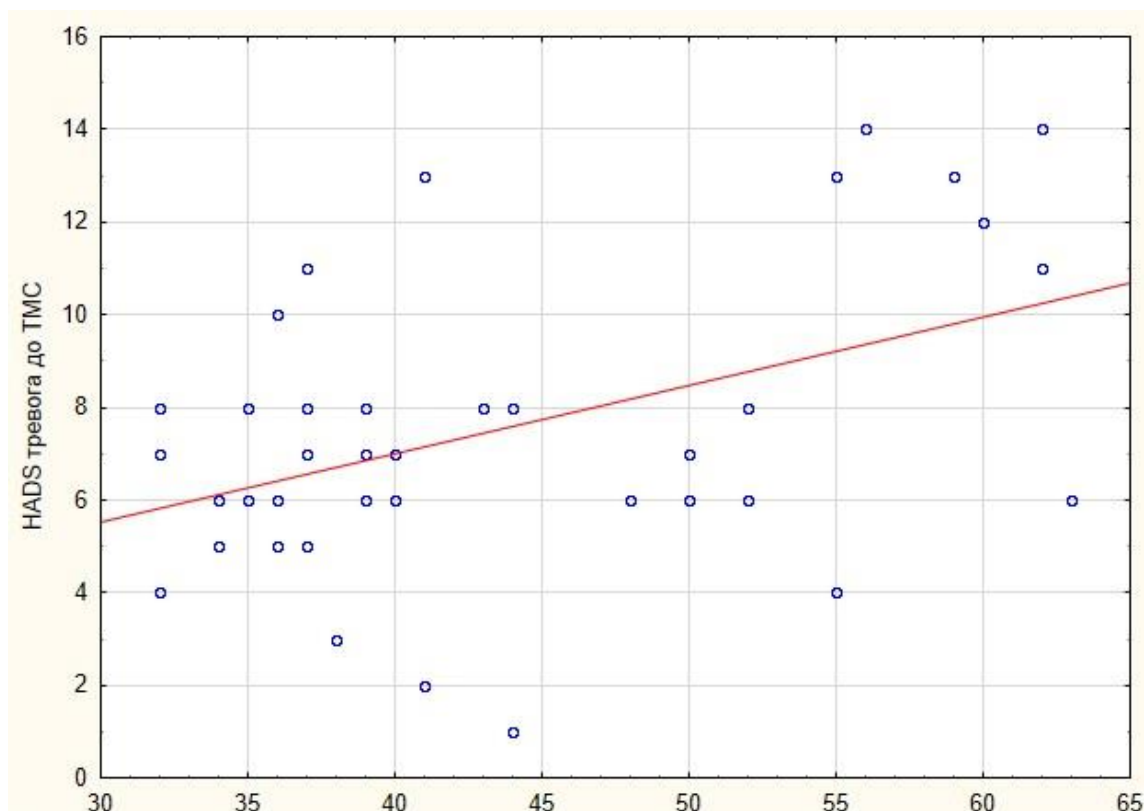
Следует отметить, что при исследовании взаимосвязи между исходным уровнем депрессии по субшкале депрессии HADS с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для непараметрического распределения данных), была выявлена прямая статистически значимая связь средней тесноты по шкале Чеддока ( $r_{\text{ху Пирсона}}=0,36$ ,  $p<0,05$ ), что может говорить о наличии субклинической депрессии и являться предиктором неэффективности рТМС.

**Рисунок 18.** Влияние исходного уровня депрессии по шкале HADS на эффективность ТМС (MDS)



Также была выявлена положительная корреляционная связь между исходным уровнем тревоги по шкале HADS и результатом MDS-UPDRS-III после сеанса стимуляции. Она была определена как прямая статистически значимая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока ( $r_{\text{ху Пирсона}}=0,44$ ,  $p<0,05$ )

**Рисунок 19.** Влияние исходного уровня тревоги по шкале HADS на эффективность ТМС (MDS)



### 3.4 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на дневную сонливость при болезни Паркинсона

Нарушения сонливости оценивались при помощи шкалы сонливости Эпворта (Epworth). Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на данные симптомы БП показаны в табл. 8.

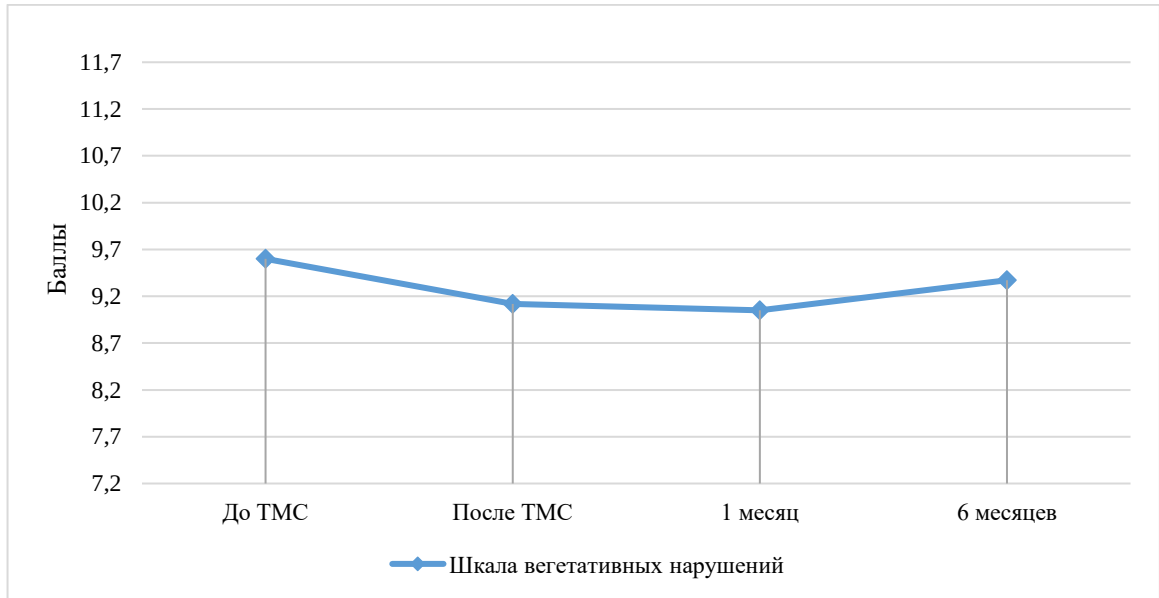
**Таблица 8.** Влияние рТМС на уровень сонливости в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования, Ме [LQ; HQ]

| Шкалы/опросники                |             | Основная группа | Группа сравнения |
|--------------------------------|-------------|-----------------|------------------|
| Шкала сонливости Эпворта, балл | До рТМС     | 9 [6; 11]       | 7,5 [5; 11]      |
|                                | После рТМС  | 8 [6; 11]       | -                |
|                                | через 1 мес | 8 [6; 11]       | 7,5 [5; 11]      |
|                                | через 6 мес | 9 [7; 12]       | 7,5 [5; 11]      |

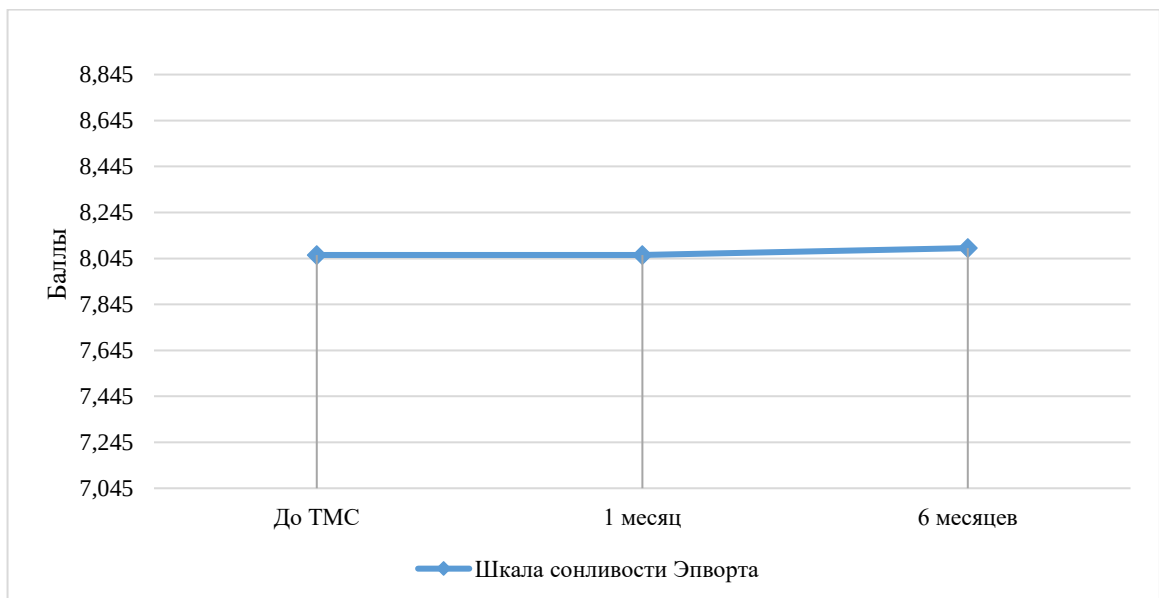
При определении статистической значимости различий между группами при попарном сравнении по количественному признаку с помощью

непараметрического критерия Манна-Уитни, уровень сонливости до и после стимуляции практически не отличался.

**Рисунок 20.** Динамика изменения уровня сонливости в основной группе в течение 6 месяцев



**Рисунок 21.** Динамика изменения уровня сонливости в группе сравнения в течение 6 месяцев



### 3.5 Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на качество жизни при болезни Паркинсона

Уровень качества жизни и повседневной активности на фоне рТМС оценивался при помощи опросника PDQ-39 и шкалы Шваба–Ингланда. Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на данные показатели при БП показаны в табл. 9.

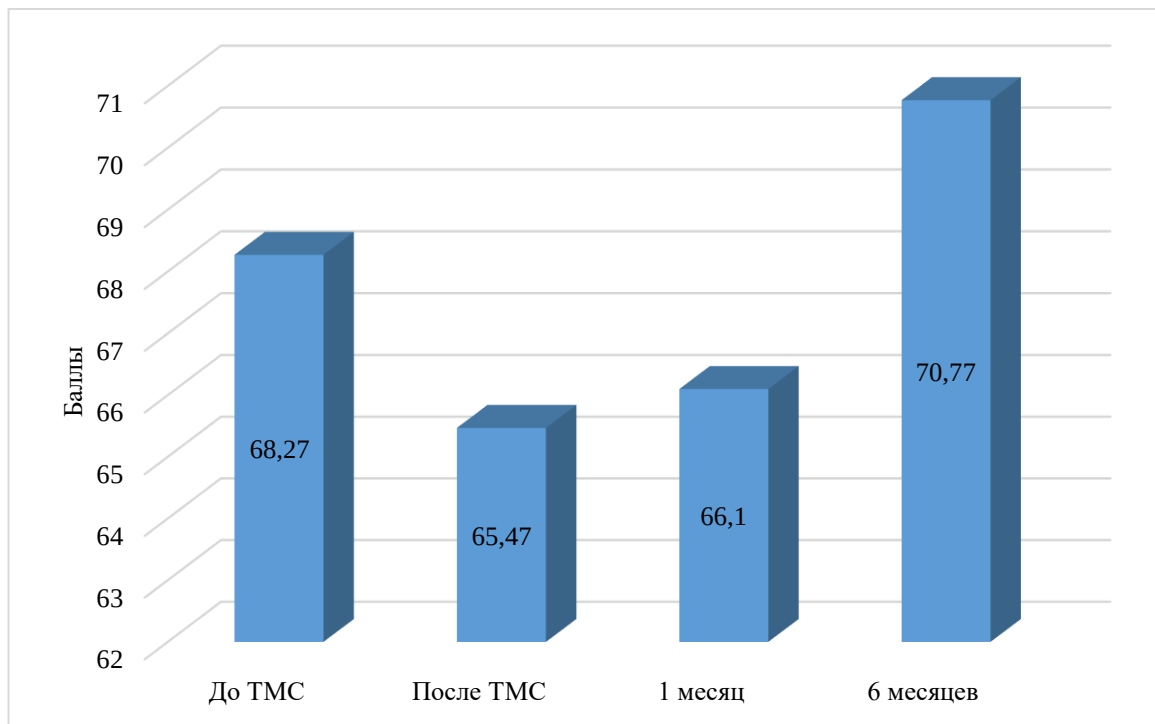
**Таблица 9.** Результаты эффекта рТМС на качество жизни пациентов в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования, Ме [LQ; HQ]

| Шкалы/опросники              |             | Основная группа   | Группа сравнения |
|------------------------------|-------------|-------------------|------------------|
| Шкала Шваба – Ингланда, балл | До рТМС     | 70 [60; 70]       | 65 [50; 70]      |
|                              | После рТМС  | 70 [60; 80]*      | -                |
|                              | через 1 мес | 70 [60; 80]*      | 60 [50; 70]      |
|                              | через 6 мес | 60 [60; 70]       | 60 [50; 70]      |
| Опросник PDQ-39, балл        | До рТМС     | 69,5 [56,5; 81,5] | 63 [53; 76]      |
|                              | После рТМС  | 68,5 [54; 75]*    | -                |
|                              | через 1 мес | 69 [54; 74,5]*    | 64 [52; 73]      |
|                              | через 6 мес | 72 [60,5; 79]*    | 65 [57; 78]      |

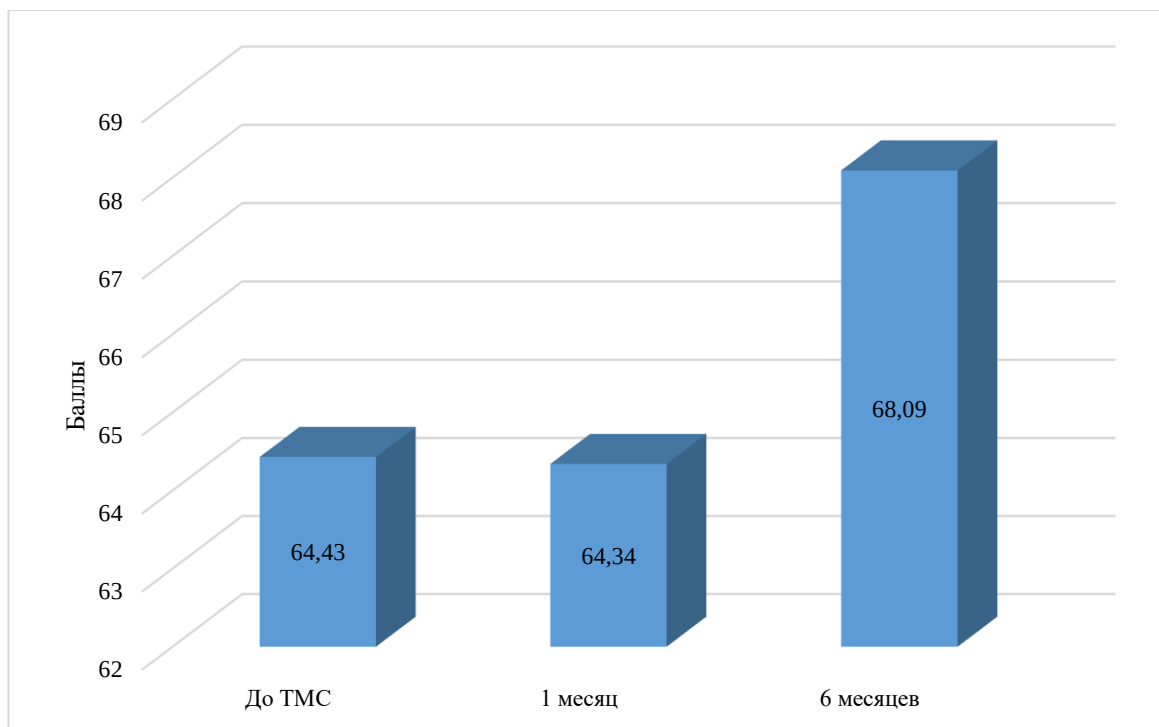
**Примечание:** \* - статистически значимые различия по сравнению с результатом до лечения при  $p < 0,05$ .

В основной группе было отмечено улучшение качества жизни (согласно опроснику PDQ 39) в среднем на  $2,8 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,0094$ ), с последующим его нарастанием и достижением максимума ( $77,7 \pm 0,02$  балла) к концу 6-месячного периода наблюдения. При этом у пациентов группы сравнения отмечено увеличение среднего балла в среднем на  $3,66 \pm 0,7$  в течение того же периода. Динамика изменения качества жизни основной группы и группы сравнения представлена на рис. 16 и 17 соответственно.

**Рисунок 22.** Динамика изменения качества жизни по опроснику PDQ 39 в основной группе в течение 6 месяцев



**Рисунок 23.** Динамика изменения качества жизни по опроснику PDQ-39 в группе сравнения в течение 6 месяцев

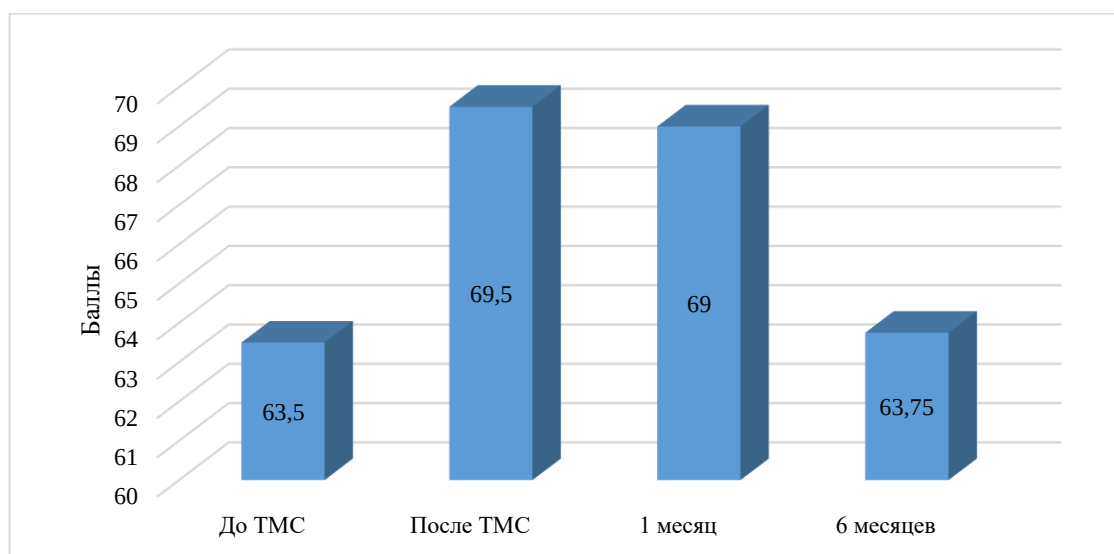


Степень самообслуживания и повседневной активности больных в основной группе, измеряемая по шкале Шваба-Ингланда, значительно возросла сразу после

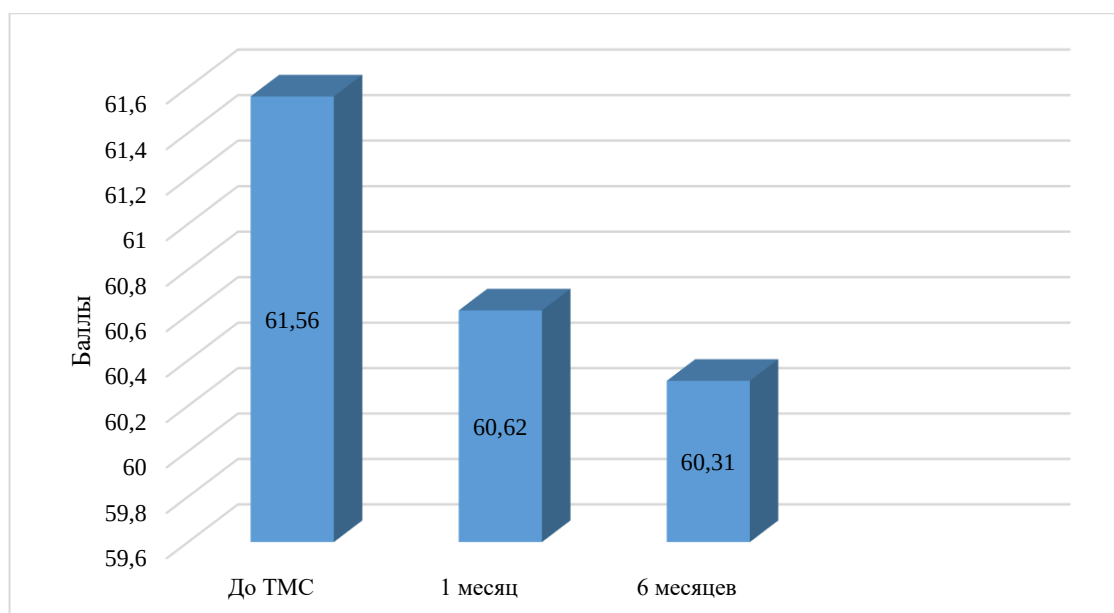


выполнения 10 сеансов стимуляции (увеличение среднего балла на 6,0 баллов). Данный положительный эффект сохранялся еще в течение 1 месяца после окончания рТМС. Однако спустя 6 месяцев показатель вернулся к исходному уровню ( $63,75 \pm 0,49$ ). В группе сравнения происходило постепенное снижение среднего балла по шкале Шваба-Ингланда в течение 6-месячного периода наблюдения и среднем составило 1,2 балла.

**Рисунок 24.** Динамика изменения повседневной активности по шкале Шваба-Ингланда в основной группе в течение 6 месяцев



**Рисунок 25.** Динамика изменения повседневной активности по шкале Шваба-Ингланда в группе сравнения в течение 6 месяцев



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Улучшение моторных функций является основной целью большинства исследований рТМС при болезни Паркинсона. Большинство работ, выявивших улучшение состояния после процедуры, отмечали, что оно происходит в основном за счет уменьшения брадикинезии, по поводу других моторных проявлений результаты разнятся. Первое исследование рТМС зоны М1 было проведено Pascual-Leone et al. (1994) [153], которое отметило, что у 6 пациентов с болезнью Паркинсона увеличивается скорость движений и уменьшается время реакции выбора при подпороговой стимуляции 5 Гц. Siebner et al. с соавторами обнаружили улучшение в отношении брадикинезии, ригидности и тремора на фоне стимуляции [187], в то время как Khedr et al. заметили увеличение скорости ходьбы, но не выявили изменения тремора [113]. Другие исследования, проводившиеся в этой области, также подтверждают возможность улучшения моторной симптоматики за счет улучшения показателей по части 3 шкалы UPDRS, особенно это проявляется в увеличении скорости походки при стимуляции коры представительства рук [45,63,114,125,186] или более широкой зоне охвата М1 [90,111,112,113,124]. Подобные результаты могут быть связаны с увеличением выработки дофамина, но также может относиться и к эффекту плацебо [111,114,124,192,194]. Объяснение феномена улучшения брадикинезии может лежать в работе хвостатого ядра, чья активность, согласно нейровизуализационным исследованиям [171], снижается при болезни Паркинсона. Сниженная активность хвостатого ядра приводит к нарушению функционирования стриатарно-лобного моторного пути. Gonzalez-Garcia et al. обнаружили повышение активности в данной анатомической структуре при стимуляции зоны М1 [209]. Одно из недавних исследований, в котором использовалась ограниченная стимуляция представительства нижних конечностей, также подтвердило клиническое улучшение функции ходьбы и тестов на выявление гипокинезии [140]. Исследователи также отмечают, что накопительный эффект за счет серии сеансов рТМС [42,112,113,131] имеет больший терапевтический потенциал по сравнению с однократным сеансом [39,42]. Khedr et al. продемонстрировали в своих работах постепенное развитие долгосрочных

эффектов после повторных процедур рТМС [113]. Подобное долгосрочное влияние на возбудимость обусловлено накопительным эффектом сеансов на межсинаптические связи вследствие долгосрочной потенциации. На основании данных мета-анализа [210], были выявлены также и другие тенденции в динамике моторных симптомов под действием рТМС: зона М1 является наиболее эффективной точкой стимуляции для улучшения моторной симптоматики; высокочастотная стимуляция имеет более выраженный эффект по сравнению с низкочастотной режимом; эффект от процедуры не зависит от медикаментозной терапии, которую пациент принимает в данный момент (это расширяет возможности для поиска критериев отбора больных для данной процедуры). Следует подчеркнуть, что именно комбинация режима стимуляции (высокочастотная) и зоны М1 давало наиболее значимый результат, что было подтверждено в ряде исследований [60,215]. Применение высокочастотной рТМС в зонах ДМК, ДЛПФК и ДМК+ДЛПФК имело незначительное влияние на моторные функции.

С точки зрения влияния рТМС на ходьбу, данная методика продемонстрировала положительный эффект на скорость передвижения по сравнению с плацебо-стимуляцией (sham-rTMS). Один из мета-анализов, касающихся этого аспекта, подтвердил только краткосрочную длительность данного эффекта [209]. Maruo et al. обнаружили увеличение амплитуды шага после 3-х дневной сессии высокочастотной рТМС [140]. Данный результат можно объяснить клинически, так как более быстрая походка согласуется с повышением амплитуды шага, которая является фундаментальным критерием для гипокинетической походки при болезни Паркинсона [134,145]. Повышая скорость движения, пациенты с болезнью Паркинсона приобретают большую независимость и более высокое качество жизни [148].

В нашей работе было выявлено улучшение моторных функций у пациентов из основной группы после 10 сеансов подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц по шкале MDS-UPDRS-III. Суммарно балл по шкале MDS-UPDRS-III снизился в среднем на  $8,0 \pm 2,9$  баллов (16,13%) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000002$ ), преимущественно за

счет уменьшения выраженности тремора покоя и гипокинезии. При этом по шкале GABS общий балл также снизился в среднем на  $5,5 \pm 4,9$  баллов (12,12 %) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000002$ ) (рис.2), за счет увеличения скорости ходьбы и уменьшения выраженности постуральной неустойчивости. Через 6 месяцев после курса рТМС выраженность двигательных симптомов вернулась к исходному уровню ( $47,9 \pm 10,9$  баллов). При анализе полученных данных определено статистически значимое улучшение моторных симптомов у пациентов из основной группы после 10 сеансов подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц, относящихся к отдельным сегментам шкалы MDS-UPDRS-III. Наиболее выраженным было уменьшение суммарного балла тремора (в среднем на  $1,55 \pm 0,29$  баллов (15,65%) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000092$ ) и гипокинезии (в среднем на  $3,32 \pm 2,97$  баллов (17,99%) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000004$ ), в то время как уменьшение суммарного балла ригидности (в среднем на  $0,40 \pm 0,95$  баллов (4,65 %) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.020653$ ) и аксиальных симптомов (в среднем на  $0,85 \pm 1,07$  баллов (7,72 %) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0.000295$ ) было менее выражено, но тоже являлось статистически значимым. Через 6 месяцев после курса рТМС выраженность двигательных симптомов вернулась к исходному уровню. Через 6 месяцев после курса рТМС выраженность двигательных симптомов вернулась к исходному уровню.

Около 50 % пациентов с болезнью Паркинсона испытывают застывания как минимум дважды в месяц [133] и около 80% пациентов на поздних стадиях заболевания испытывают подобные симптомы [149]. Патифизиология застываний в настоящий момент полностью не выяснена, но предполагается, что они могут быть обусловлены транзиторной гиперактивацией импульсов, идущих от стриатума к таламусу и моторным зонам ствола мозга, а также нарушением функции корковых и мозжечковых проекций в эти зоны [88]. Застывания способствуют увеличению постуральной неустойчивости и повышают риск инвалидизации пациента, при этом эффект фармакологических препаратов, способных их контролировать, уменьшается по мере прогрессирования заболевания [115]. Это связано с тем, что медикаментозное лечение имеет ограниченное влияние на застывания, а развиваемое в последнее время

хирургическое лечение болезни Паркинсона при помощи глубокой стимуляции мозга имеет достаточно строгие критерии отбора, под которые попадают около 5% всех больных с болезнью Паркинсона [144]. В этом контексте рТМС может служить дополнительной неинвазивной терапевтической методикой. Одним из возможных объяснений эффекта рТМС на застывания может быть предполагаемая коррекция работы базальных ганглиев через стимуляцию кортико-базальных и базально-таламо-кортикальных кругов [116]. За счет увеличения корковой возбудимости рТМС повышает активность стриатума и модулирует ингибиторные импульсы бледного шара, что позволяет уменьшить застывания [108,184]. Другим гипотетическим объяснением может быть тот факт, что высокочастотная рТМС может напрямую активировать дофаминергические нейроны в стриатуме, снабжая организм эндогенным дофамином. Khedr et al. определили, что уровень дофамина в сыворотке крови значительно повышается после 6 ежедневных сеансов высокочастотной рТМС [111]. При воздействии данного вида неинвазивной стимуляции было обнаружено повышение высвобождения эндогенного дофамина в ипсилатеральном дорсальном стриатуме во время исследований с использованием ПЭТ [193]. Работы, посвященные эффекту нейростимуляции на застывания, отличаются гетерогенностью методологии терапевтического режима. В одном из исследований, которое проводилось с помощью прямой электрической транскраниальной стимуляции (tDCS) был продемонстрирован терапевтический потенциал в отношении застываний [200]. Другая работа, изучавшая влияние рТМС на застывание, включала 19 пациентов, которым проводилась стимуляция представительства левой нижней конечности в зоне M1. Каждый из пациентов проходил 5 сеансов высокочастотной рТМС с контролем результатов до, сразу после сеанса и через неделю при помощи опросника по застываниям FOG-Q. Результаты исследования показали, что рТМС может уменьшить частоту застываний [115]. Данные этого исследования, однако, не соотносятся с результатами, полученными в работе Rektorova et al., которые также проводили высокочастотную рТМС у 6 пациентов с болезнью Паркинсона и не показали терапевтического эффекта в отношении застываний [168].

В нашей работе статистически значимых изменений застываний определено не было (при оценке по шкале FOG). В группе сравнения за тот же период времени также не было обнаружено значимой динамики.

Следует отметить, что корреляционный анализ Спирмена исходного уровня тяжести застываний (по шкале FOG) обнаружил прямую статистически значимую связь высокой тесноты по шкале Чеддока ( $r_{\text{ху Пирсона}}=0,85$ ,  $p<0,05$  для FOG). Полученный результат может говорить о том, что исходный уровень тяжести симптома (в частности застывания) может оказывать влияние на терапевтический эффект рТМС.

В последнее время, все больше внимания уделяется влиянию рТМС на немоторные симптомы. Около 35% пациентов с болезнью Паркинсона страдают от постоянной депрессии, которая может быть устойчива к медикаментозному лечению и нарушает качество жизни пациентов и их функциональную независимость [1,107,163,180,202]. Депрессия встречается в 3 раза чаще среди пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с общей популяцией [180]. При этом у больных с болезнью Паркинсона, как правило, больше выражены моторные и когнитивные нарушения [123,167,177,178]. Данный синдром может присутствовать до появления двигательной симптоматики, что может свидетельствовать об участии нейродегенеративного процесса в развитии депрессии [167,180]. Статистические исследования показали, что около 50% пациентов с болезнью Паркинсона не достигают терапевтического эффекта при назначении стандартного курса антидепрессантов [77]. Даже в сочетании с психотерапией, больше 30% пациентов могут быть устойчивы к медикаментозному лечению [78,174,206]. Следует также отметить, что пациенты на поздних стадиях болезни Паркинсона часто имеют сопутствующие заболевания, которые могут служить противопоказанием для назначения антидепрессантов [163]. Поэтому применение рТМС на поздних стадиях заболевания у пациентов с симптомами депрессии приобретает все более актуальное значение. Среди всех немоторных симптомов болезни Паркинсона, влияние рТМС на аффективные нарушения (в частности депрессию) изучено лучше всего. Исследования выявили что

депрессивный синдром лучше всего поддается коррекции при рТМС. Предварительные исследования продемонстрировали, что рТМС в области префронтальной дорсолатеральной коры имеет положительный эффект на депрессию у пациентов с болезнью Паркинсона, а также может дополнительно улучшать регуляторные функции [44,51,68,83]. В одном из них, выраженность эффекта от 10 сеансов высокочастотной рТМС дорсальной префронтальной коры у 42 пациентов с болезнью Паркинсона была сравнима с действием ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетеном, но при этом рТМС имела меньше побочных эффектов и более выраженное действие на моторную и когнитивную сферу [83]. Cardoso et al. (2008) определили по данным фМРТ что рТМС и антидепрессанты имеют различное влияние на региональную активность мозга, что создает предпосылки для сочетанного применения данных терапевтических подходов [51]. Одномоментный позитивный эффект на депрессивный синдром и регуляторные функции был выявлен в плацебо-контролируемых исследованиях также при стимуляции ДЛПФК и одновременной стимуляции М1 и ДЛПФК [83,152]. При этом Pal et al. определили, что длительность эффекта после стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры составляет около месяца [152]. Одно из недавних исследований, проведенных Randver et al. (2019), также выявило статистически значимое снижение балла по шкале Бека у пациентов с депрессией, устойчивой к медикаментозному лечению при стимуляции ДЛПФК [163]. В нашей работе при оценке аффективных нарушений (шкала HADS) значимых различий между группами не выявлено. При этом сравнение исходного уровня депрессии по субшкале депрессии HADS и результатов, полученных после стимуляции с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена обнаружило прямую статистически значимую связь средней тесноты по шкале Чеддока ( $r_{\text{ху Пирсона}}=0,36$ ,  $p<0,05$ ), что может говорить о наличии субклинической депрессии и являться предиктором неэффективности рТМС. Тестирование пациентов с болезнью Паркинсона на наличие субклинической депрессии может служить перспективным методом выявления респондеров на терапию рТМС.

По мере прогрессирования заболевания, у пациентов с болезнью Паркинсона также отмечается снижение когнитивных функций. Около 40% пациентов с болезнью Паркинсона часто имеют когнитивные нарушения, которые переходят в деменцию [62]. Существует не так много исследований, изучавших влияние неинвазивной стимуляции на когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. В них чаще всего использовались прямая транскраниальная стимуляция, стимуляция тета-вспышками и рТМС. J. Trung et al. исследовали возможность модулирования когнитивных функций при помощи стимуляции тета-вспышками (при участии основной группы и группы плацебо) [199]. В качестве точки стимуляции была выбрана левая дорсолатеральная префронтальная кора. Результаты исследования показали улучшение когнитивных функций у пациентов с умеренным когнитивным нарушением в основной группе, причем продолжительность эффекта составляла 1 месяц. Улучшение касалось главным образом функции внимания и зрительно-пространственных функций. Следует отметить, что именно многократные сеансы неинвазивной стимуляции сопровождаются положительными эффектами в отношении когнитивных функций. Так, последовательное применение высокочастотной рТМС в области нижних лобных извилин с обеих сторон выявило увеличение скорости обработки информации в конгруэнтных и неконгруэнтных условиях при выполнении теста Струпа [191]. Улучшение нейропсихологических показателей (при выполнении trail making test, Wisconsin card, sorting test) также было определено при применении низкочастотной (0,2 ГЦ) стимуляции [84]. Однако применение однократных сессий транскраниальной стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона не привело к улучшению зрительной рабочей памяти и функции ингибиторного контроля [120].

Работы посвященные влиянию рТМС на вегетативные нарушения на данный момент немногочисленны. Пациенты с болезнью Паркинсона часто испытывают гиперактивность нижнего непроизвольного детрузора. В одном из исследований [48], 2-х недельный курс низкочастотной стимуляции улучшал функции мочеиспускания, при этом данный эффект сохранялся еще в течение 2-х недель после курса лечения.



С точки зрения когнитивных и вегетативных нарушений, в нашем исследовании динамика показателей в основной группе была сопоставима с аналогичной в группе сравнения и значимых отличий между ними выявлено не было.

При исследовании влияния рТМС на нарушения сна, было обнаружено, что высокочастотная рТМС (5 Гц) теменной коры может уменьшать фрагментацию сна и повышать его эффективность, а также снижать число ночных пробуждений [108]. Наши результаты в области стимуляции зоны М1 не выявили различий в уровне сонливости между группами при попарном сравнении по количественному признаку с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Подобный результат скорее всего свидетельствует о связи выбора мишени стимуляции с его влиянием на немоторные проявления болезни Паркинсона. Уровень качества жизни и повседневной активности на фоне рТМС оценивался при помощи опросника PDQ-39 и шкалы Шваба–Ингланда. В основной группе было отмечено улучшение качества жизни (согласно опроснику PDQ 39) в среднем на  $2,8 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,0094$ ), с последующим его нарастанием и достижением максимума ( $77,70 \pm 0,02$  балла) к концу 6-месячного периода наблюдения. При этом у пациентов группы сравнения отмечено увеличение среднего балла в среднем на  $3,66 \pm 0,7$  в течение того же периода. Степень самообслуживания и повседневной активности больных в основной группе, измеряемая по шкале Шваба-Ингланда, значимо возросла сразу после выполнения 10 сеансов стимуляции (увеличение среднего балла на 6,0 баллов). Данный положительный эффект сохранялся еще в течение 1 месяца после окончания рТМС. Однако, спустя 6 месяцев показатель вернулся к исходному уровню ( $63,75 \pm 0,49$ ). В группе сравнения происходило постепенное снижение среднего балла по шкале Шваба-Ингланда в течение 6-месячного периода наблюдения и в среднем составило 1,2 балла.

Большинство исследований, касающихся влияния рТМС на симптомы болезни Паркинсона крайне редко оценивали предикторы эффективности процедуры, а также анализировали эту эффективность в долгосрочном периоде. Mally et al. провели исследование, в ходе которого проводилось длительное

наблюдение больных, проходивших сеансы рТМС и прямой транскраниальной магнитной стимуляции [137]. Продемонстрировано положительное влияние данного метода не только на симптомы (моторные и немоторные), но также на прогрессирование заболевания, причем данный эффект зависел от возраста. РТМС была менее эффективна у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами младшего возраста. Это наблюдение соотносится с данными другого исследования, в котором длительность эффекта рТМС была короче у пациентов, у которых возраст дебюта заболевания был выше [136]. Следует отметить, что часть научных работ также зафиксировала индивидуальную вариабельность эффекта рТМС. Согласно этим исследованиям, протоколы рТМС вызывают предполагаемый эффект только у 40-60% участников [96,99,132,188,201]. Было выдвинуто предположение что различный эффект рТМС может быть обусловлен количеством корковых нейронов, вовлечённых в процесс стимуляции [96] или возбудимостью коры во время стимуляции [85].

В нашем исследовании изучение влияния других факторов, таких как пол, возраст, длительность заболевания, возраст начала болезни, доза леводопы на момент исследования на эффективность рТМС в отношении моторных симптомов не определило статистически значимой связи при применении корреляционного анализа Спирмена. Подобный результат может объясняться особенностями выборки (пациенты имели 3-4 стадию заболевания, но при этом возраст и длительность болезни была достаточно вариабельной, что может говорить о различной скорости прогрессирования). Также не обнаружено сходства в динамике моторных и немоторных проявлений что может свидетельствовать о том, что они не образуют функциональных кластеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция уменьшает выраженность двигательных нарушений у больных с болезнью Паркинсона, преимущественно за счет тремора и гипокинезии, выявленных по шкале MDS-UPDRS-III на  $8,0 \pm 2,9$  баллов (16,1 %) ( $p < 0,05$ ).
2. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция улучшает показатели ходьбы у больных с болезнью Паркинсона, преимущественно за счет увеличения скорости и уменьшения выраженности постуральной неустойчивости по шкале GABS на  $5,5 \pm 4,9$  баллов (12,1 %) ( $p < 0,05$ ), но не влияет на частоту застываний.
3. При стимуляции моторной коры не выявлено значимого изменения состояния когнитивных, аффективных и вегетативных нарушений у больных с болезнью Паркинсона.
4. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция повышает уровень повседневной активности у больных с болезнью Паркинсона согласно опроснику Шваба-Ингланда в среднем на  $6,0 \pm 0,5$  баллов (9,4 %) ( $p < 0,05$ ).
5. Эффект ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в виде улучшения основных двигательных нарушений после курса сохраняется в течение 6 месяцев, однако в дальнейшем уровень нарушений возвращается к исходному.
6. Наличие субклинической депрессии и тревоги у больных с болезнью Паркинсона снижает эффективность транскраниальной магнитной стимуляции.

### **Практические рекомендации**

1. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция – безопасный метод позволяющий в комбинации с фармакотерапией улучшить двигательные функции у больных с болезнью Паркинсона.
2. Для достижения клинического эффекта у больных с болезнью Паркинсона достаточно курса высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции длительностью 10 сеансов при стимуляции первичной моторной коры.
3. Повторные курсы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции могут быть использованы в дополнение к фармакотерапии с интервалом в 6 месяцев.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**FOG** – Опросник по застываниям (Freezing of Gait Questionnaire)

**HADS** – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

**MDS-UPDRS** – Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений

**БП** – Болезнь Паркинсона

**ДЛПФК** – Дорсолатеральная префронтальная кора

**ДМК** – Дополнительная моторная кора

**M1** – Первичная моторная кора

**РТМС** – Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

**ТМС** – Транскраниальная магнитная стимуляция

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьев Д.В. Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте / Д.В. Артемьев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. - №3. - С. 6-11.
2. Богданов Р.Р. Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона / Р.Р. Богданов, С.Ю. Борисова, С.В. Котов // Альманах клинической медицины. – 2015. - № 39. - С. 90-96.
3. Богданов Р.Р. Личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона / Р.Р. Богданов, С.Ю. Борисова, С.В. Котов, О.О. Заварзина // Альманах клинической медицины. – 2016. - Т.44, №3. - С. 329-335.
4. Голубев В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. – М.: МЕДпресс-информ, 1999. – С 97.
5. Загоровская Т.Б. Алгоритм отбора пациентов с болезнью Паркинсона для хирургического лечения с применением глубокой стимуляции мозга / Т.Б. Загоровская, А.В. Ширшов, С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. - 2010. - №3. - С. 8-12.
6. Иллариошкин С.Н. Производные амантадина в лечении болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2016. - №3. - С. 14-18.
7. Иллариошкин С.Н., Левин О.С. Болезнь Паркинсона и расстройства движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина // М.: ЗАО "РКИ Соверо пресс". - 2014. - с. 56-61.
8. Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма. Методические рекомендации. Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. / Е.А. Катунина, Ю.Н. Бездольный // Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета. - 2010. - С.13.
9. Корчажкина Н.Б. Двигательная реабилитация при болезни Паркинсона. / Н.Б. Корчажкина, К.В. Котенко, Г.Ф. Губайдулина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т.3. – С.13-16.
10. Курушина О.В., Барулин А.Е., Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш., Черноволенко Е.П. Диагностика и лечение болевых синдромов при болезни Паркинсона // РМЖ. - 2016. - №25. - С. 1715-1717.

11. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова // М.: МЕДпресс-информ, - 2011, С. 30
12. Левин О.С. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, Д.В. Артемьев, Е.В. Бриль, Т.К. Кулуа // Практическая медицина. – 2017. - Т.1 (102). - С. 45-51
13. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин // М.: МЕДпресс-информ. - 2010. - 256 с.
14. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: диссертация доктора медицинских наук: 14.01.11 / О.С. Левин – М., 2003. - С. 412.
15. Левин О.С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.В. Докадина // Неврологический журнал. - 2005. - Т. 10. - № 5. - С.41–49.
16. Левин О.С., Штульман Д.Р. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин // Неврология. Справочник практикующего врача. МЕДпресс-информ, ISBN 978-5-00030-730-4 – 2019. – 10-е изд., 1024 стр.
17. Левин О.С. Болезнь Паркинсона: монография / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
18. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии: учебное пособие для студентов вузов по направлению и спец. психологии /А.Р. Лурия // М.: Академия. - 2002. - С. 381.
19. Ляшенко Е.А. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона / Е.А. Ляшенко, О.С. Левин, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т.115, №6. – С.40-43.
20. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2010. - №.4. – С. 11-17.
21. Скрипкина Н.А. Застывания при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона / Н.А. Скрипкина, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – Т.114, №6. - С. 41-48.

22. Скрипкина Н.А. Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона / Н.А. Скрипкина, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т.115, №6. - С. 54-60.
23. Смоленцева И.Г. Депрессия при болезни Паркинсона / И.Г. Смоленцева // Пожилой пациент. -2010. - №1(2). - С. 15-18.
24. Смоленцева И.Г. Моторные и немоторные нарушения на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона: диссертация доктора медицинских наук: 14.01.11 / И.Г. Смоленцева – М., 2011. - С. 219.
25. Смоленцева И.Г. Реабилитация двигательных функций у пациентов с болезнью Паркинсона / И.Г. Смоленцева, Р.Ф. Губайдулина, О.В. Кривонос и др. // Образовательный вестник «Сознание». – 2013. – Т.15, №12. - С. 82-83.
26. Труфанов А.Г. Нейровизуализация в оценке прогрессирования и прогнозирования осложнений при болезни Паркинсона: диссертация доктора медицинских наук: 14.01.11 / А.Г. Труфанов – С.-П., 2015. - С. 27.
27. Федорова Н.В. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона / Н.В. Федорова, А.В. Мирецкая // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. - Т.2. - С. 36-39.
28. Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона: диагностика и лечение. / Н.В. Федорова // Неврология в терапевтической практике. - 2016. - №1. - С.13-17.
29. Федорова Н.В. Леводопаиндуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: фармакотерапия и нейрохирургическое лечение / Н.В. Федорова, С.М. Омарова // Нервные болезни. – 2017. - №1. – С. 22-30.
30. Яковлева О.В. Дневная сонливость при болезни Паркинсона: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.11 / О.В. Яковлева – М., 2019. – С.14-30.
31. Aarsland D. Depression in Parkinson disease - Epidemiology, mechanisms and management / D. Aarsland, S. Pahlhagen, C.G. Ballard et al. // Nature Reviews Neurology. - 2012. - Vol. 8. - Pp. 35-47.
32. Aarsland D. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease / D. Aarsland, M.W. Kurz // Journal of the neurological sciences. - 2010. - Vol. 289. - Pp. 18-22.



33. Alexander G.E. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing / G.E. Alexander, M.D. Crutcher // Trends in neurosciences. - 1990. - Vol. 13. - Pp. 266-271.
34. Alexander G.E. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex / G.E. Alexander, M.R. DeLong, P.L. Strick // Annual review of neuroscience. - 1986. - Vol. 9. - Pp. 357-381.
35. Arias P. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial on the effect of 10 days low-frequency rTMS over the vertex on sleep in Parkinson's disease / P. Arias, J. Vivas, K.L. Grieve, J. Cudeiro // Sleep medicine. - 2010. - Vol. 11. - Pp. 759-765.
36. Arnulf I. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD / I. Arnulf, E. Konofal, M. Merino-Andreu et al. // Neurology. - 2002. - Vol. 58. - Pp. 1019–1024.
37. Bashir S. Differential effects of motor cortical excitability and plasticity in young and old individuals: a Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) study / S. Bashir, J.M. Perez, J.C. Horvath et al. // Frontiers of aging neuroscience. - 2014. - Vol. 6, article 111.
38. Baumer T. Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease / T. Bäumer, U. Hidding, W. Hamel et al. // Movement Disorders. - 2009. - Vol. 24. - Pp. 672-676.
39. Baumer T. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans / T. Baumer, R. Lange, J. Liepert et al. // NeuroImage. - 2003. - Vol. 20, №1. - Pp. 550-560.
40. Benninger D.H. Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease / D.H. Benninger, K. Iseki, S. Kranick et al. // Neurorehabilitation and Neural Repair. - 2012. - Vol. 26. - Pp. 1096-1105.
41. Benninger D.H. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease/ D.H. Benninger, B.D. Berman, E. Houdayer et al. // Neurology. - 2011. - Vol. 76.- Pp. 601-609.
42. Benninger D.H. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: current concepts and outlook/ D.H. Benninger, M. Hallett // NeuroRehabilitation. - 2015. - Vol. 37. - Pp. 11-24.

43. Ben-Shachar D. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines / D. Ben-Shachar, R.H. Belmaker, N. Grisaru, E. Klein // *Journal of Neural Transmission*. - 1997. - Vol. 104. - Pp. 191-197.
44. Boggio P.S. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression / P.S. Boggio, F. Fregni, F. Berman et al. // *Movement Disorders*. - 2005. - Vol. 20. - Pp. 1178-1184.
45. Bornke C. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease / C. Bornke, T. Schulte, H. Przuntek, T. Muller // *Journal of Neural Transmission Suppl.* - 2004. - Vol. 68. - Pp. 61-67.
46. Boylan L.S. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease / L.S. Boylan, S.L. Pullman, S.H. Lisanby et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2001. - Vol. 112, №2. - Pp. 259-264.
47. Bruck A. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus / A. Bruck, R. Portin, A. Lindell et al. // *Neuroscience letters*. - 2001. - Vol. 311. - Pp. 81-84.
48. Brusa L. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients / L. Brusa, E. Finazzi Agro, F. Petta et al. // *Movement Disorders*. - 2009. - Vol. 24, №3. - Pp. 445-448.
49. Brys M. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease/ M. Brys, M.D. Fox, S. Agarwal // *Neurology*. - 2016. - Vol. 87. - Pp. 1907-1915.
50. Buhmann C. Pharmacologically modulated fMRI – cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients / C. Buhmann, V. Glauche, H.J. Sturenburg et al. // *Brain*. - 2003. - Vol. 126. - Pp. 451-461.
51. Cardoso E.F. RTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex / E.F. Cardoso, F. Fregni, F. Martins Maia // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. - 2008. - Vol. 11. - Pp. 173-183.
52. Catalan M.J. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease / M.J. Catalan, K. Ishii, M. Honda et al. // *Brain*. - 1999. - Vol. 122. - Pp. 483-495.

53. Chaudhuri K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment / K.R. Chaudhuri, A.H. Schapira // *The Lancet Neurology*. - 2009. - Vol. 8. - Pp. 464-474.
54. Chaudhuri K.R. Parkinson's disease: the non-motor issues / K.R. Chaudhuri, P. Odin, A. Antonini, P. Martinez-Martin // *Parkinsonism and related disorders*. - 2011. - Vol. 17. - Pp. 717-723.
55. Chaudhuri K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management/ K.R. Chaudhuri, D.G. Healy, A.H.V. Schapira et al. // *The Lancet Neurology*. - 2006. - Vol. 5. - Pp. 235-245.
56. Cheeran B. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS / B. Cheeran, P. Talelli, F. Mori et al. // *The Journal of Physiology*. - 2008. - Vol. 586. - Pp. 5717-5725.
57. Chen R. Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation./ R. Chen, R.J. Seitz // *Neurology*. - 2001. - Vol. 57, №3. - Pp. 379-380.
58. Chen R. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation / R. Chen, J. Classen, C. Gerloff et al. // *Neurology*. - 1997. - Vol. 48. - Pp. 1398-1403.
59. Chervyakov A.V. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation / A.V. Chervyakov, A.Y. Chernyavsky, D.O. Sinitsyn, M.A. Piradov // *Frontiers in Human Neuroscience*. - 2015. - Vol. 9, 303.
60. Chung C.L. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on physical function and motor signs in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / C.L. Chung, M.K.Y. Mak // *Brain Stimulation*. - 2016. - Vol. 9. - Pp. 475-487.
61. Cooke S.F. Plasticity in the human central nervous system / S.F. Cooke, T.V. Bliss // *Brain*. - 2006. - Vol. 129, pt 7. - Pp. 1659-1673.
62. Cummings J. L. The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type / J.L. Cummings // *European Neurology*. - 1988. - Vol. 28. - Pp. 15-23.

63. de Groot M. Contralateral and ipsilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson patients / M. de Groot, W. Hermann, J. Steffen et al. // *Nervenarzt* . - 2001. - Vol. 72. - Pp. 932-938.
64. Degardin A. Effect of intermittent theta-burst stimulation on akinesia and sensorimotor integration in patients with Parkinson's disease / A. Degardin, D. Devos, L. Defebvre et al. // *European Journal of Neuroscience*. - 2012. - Vol. 36. - Pp. 2669-2678.
65. del Olmo M.F. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease / M.F. del Olmo, O. Bello, J. Cudeiro // *Clinical Neurophysiology*. - 2007. - Vol. 118. - Pp. 131-139.
66. DeLong M.R. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia / M.R. DeLong, T. Wichmann // *Archives of Neurology*. - 2007. - Vol. 64.- Pp. 20-24.
67. Dias A.E. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease / A.E. Dias, E.R. Barbosa, K. Coracini et al. // *Acta Neurologica Scandinavica*. - 2006. - Vol. 113. - Pp. 92-99.
68. Dinkelbach L. Non-invasive brain stimulation in Parkinson's disease: exploiting crossroads of cognition and mood / L. Dinkelbach, M. Brambilla, R. Manenti, A.-K. Brem // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. - 201. - Vol. 75. - Pp. 407-418.
69. Doder M. Brain serotonin 5HT1A receptors in Parkinson's disease with and without depression measured by positron emission tomography with 11C-WAY 10635 / M. Doder, E.A. Rabiner, N. Turjanski // *Movement Disorders*. - 2000. - Vol. 15, article 213.
70. Dragasevic N. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study / N. Dragasevic, A. Potrebic, A. Damjanovic et al. // *Movement Disorders*. -2002. - Vol. 17, №3. - Pp. 528-532.
71. Drouot X. Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation / X. Drouot, S. Oshino, B. Jarraya et al. // *Neuron*. - 2004. - Vol. 44. - Pp. 769-778.
72. Duffau H. Brain plasticity:from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications / H. Duffau // *Journal of Clinical Neuroscience*. - 2006. - Vol. 13. - Pp. 885-897.

73. Eckert T. Increased pre-SMA activation in early PD patients during simple self-initiated hand movements / T. Eckert, T. Peschel, H.J. Heinze, M. Rotte // *Journal of Neurology*. - 2006. - Vol. 235. - Pp. 199-207.
74. Elahi B. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function – systematic review of controlled clinical trials / B. Elahi, R. Chen // *Movement Disorders*. - 2009. - Vol. 24. - Pp. 357-363.
75. Epstein C.M. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease / C.M. Epstein, M.L. Evatt, A. Funk et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2007. - Vol. 118. - Pp. 2189-2194.
76. Fathi D. Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation / D. Fathi, Y. Ueki, T. Mima et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2010. - Vol. 121. - Pp. 90-93.
77. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression / M. Fava // *Biological Psychiatry*. - 2003. - Vol. 53. - Pp. 649-659.
78. Fekadu A. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies / A. Fekadu, S.C. Wooderson, K. Markopoulou et al. // *Journal of Affective Disorders*. - 2009. - Vol. 116. - Pp. 4-11.
79. Filipovic S.R. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson's disease / S.R. Filipovic, J.C. Rothwell, K. Bhatia // *Journal of the Neurological Science*. - 2010. - Vol. 291. - Pp. 1-4.
80. Fitzgerald P. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition/ P. Fitzgerald, S. Fountain, Z. Daskalakis // *Clinical Neurophysiology*. - 2006. - Vol. 117, №12. - Pp. 2584-2596.
81. Freedman M. Clock drawing: A neuropsychological analysis / M. Freedman et al. // Oxford University Press, USA. - 1994. Pp. 30-32.
82. Fregni F. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature / F. Fregni, D.K. Simon, A. Wu, A. Pascual-Leone // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. - 2005. - Vol. 67, №12. - Pp. 1614-1623.

83. Fregni F. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease / F. Fregni, C. Santos, M. Myczkowski et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. - 2004. - Vol. 75. - Pp. 1171-1174.
84. Furukawa T. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease / T. Furukawa, S. Izumi, M. Toyokura, Y. Masakado // *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*. - 2009. - Vol. 34, №3 - Pp. 63-71.
85. Gentner R. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic thetaburst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity / R. Gentner, K. Wankerl, C. Reinsberger et al. // *Cerebral Cortex*. - 2008. - Vol. 18, №9. - Pp. 2046-2053.
86. Gerloff C. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences / C Gerloff, B. Corwell, R. Chen et al. // *Brain*. - 1997. - Vol. 120. - Pp. 1587-1602.
87. Giladi N. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism / N. Giladi, H. Shabtai, E. Simon et al. // *Parkinsonism and Related Disorders*. - 2000. - Vol. 6, №3. - Pp. 165-170.
88. Gilat M. Freezing of gait: promising avenues for future treatment / M. Gilat, A.L.S. de Lima, B.R. Bloem // *Parkinsonism and Related Disorders*. - 2018. - Vol. 52. - Pp. 7-16.
89. Goetz C.G. Movement Disorder Society - sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. - 2008. - Vol. 23, №. 15. - Pp. 2129-2170.
90. Gonzalez-Garcia N. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study / N. Gonzalez-Garcia, J.L. Armony, J. Soto et al. // *Journal of Neurology*. - 2011. - Vol. 258. - Pp. 1268-1280.
91. Gradinaru V. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry / V. Gradinaru, M. Mogri, K.R. Thompson et al. // *Science*. - 2009. - Vol. 324. - Pp. 354-359.

92. Gratwicke J. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. / J. Gratwicke, M. Jahanshahi, T. Foltynie // *Brain: a journal of neurology*. - 2015. - Vol. 138. - Pp. 1454-1476.
93. Haber S.N., Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging / S.N. Haber, B. Knutson // *Neuropsychopharmacology*. - 2010. - Vol. 35. - Pp. 4-26.
94. Hamada M. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease / M. Hamada, Y. Ugawa, S. Tsuji // *Movement Disorders*. - 2008. - Vol. 23. - Pp. 1524-1531.
95. Hamada M. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study / M. Hamada, Y. Ugawa, S. Tsuji // *Journal of Neurological Science*. - 2009. - Vol. 287. - Pp. 143-146.
96. Hamada M. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity / M. Hamada, N. Murase, A. Hasan et al. // *Cerebral Cortex*. - 2013. - Vol. 23. - Pp. 1593-1605.
97. Haslinger B. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa / B. Haslinger, P. Erhard, N. Kampfe et al. // *Brain*. - 2001. - Vol. 124. - Pp. 558-570.
98. Hely M.A. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years / M.A. Hely, J.G.L. Morris, W.G.J. Reid, R. Trafficante // *Movement Disorders*. - 2005. - Vol. 20. - Pp. 190-199.
99. Hinder M.R. Noninvasive brain stimulation can elucidate and interact with the mechanisms underlying motor learning and retention: implications for rehabilitation / M.R. Hinder, P. Reissig, H. Fujiyama // *Journal of Neurophysiology*. - 2014. - Vol. 111, №5. - Pp. 897-899.
100. Hobson D.E. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement disorders group / D.E. Hobson, A.E. Lang, W.R.W. Martin et al. // *JAMA*. - 2002. - Vol. 287. - Pp. 455-463.

101. Hoehn M.M, Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality/ M.M. Hoehn, M.D. Yahr //Neurology. – 1967. – Vol. 17. – №. 5. – Pp. 427-442.
102. Hoogendam J.M. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain / J.M. Hoogendam, G.M. Ramakers, V. DiLazzaro // Brain Stimulation. - 2010. - Vol. 2. - Pp. 95-118.
103. Janvin C.C. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease / C.C. Janvin, J.P. Larsen, D.P. Salmon //Movement Disorders. - 2006. - Vol. 21. - Pp. 337-342.
104. Jellinger K.A. The pathology of Parkinson's disease / K.A. Jellinger // Advances in neurology. - 2001. - Vol. 86. - Pp. 55-72.
105. Jenkins I.H. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine / I.H. Jenkins, W. Fernandez, E.D. Playford et al. // Annals of Neurology. - 1992. - Vol. 32. - Pp. 749-757.
106. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M.W. Johns // Sleep. – 1991. – Vol. 14. – №. 6. – Pp. 540-545.
107. Kadastik-Eerme L. Health-related quality of life in Parkinson's disease: A cross-sectional study focusing on non-motor symptoms / L. Kadastik-Eerme, M. Rosenthal, T. Paju // Health and Quality of Life Outcomes. - 2015. - Vol. 13, 83.
108. Kamble N. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in movement disorders: A review / N. Kamble, M. Netravathi, P.K. Pal // Parkinsonism and Related Disorders. - 2014. - Vol. 20. - Pp. 695-707.
109. Kanno M. Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum / M. Kanno, M. Matsumoto, H. Togashi et al. // Journal of Neurological Science. - 2004. - Vol. 217. - Pp. 73-81.
110. Keck M.E. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system / M.E. Keck, T. Welt, M.D. Muller et al. // Neuropharmacology. - 2002. - Vol. 43. - Pp. 101-109.
111. Khedr E.M. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: Preliminary results / E.M. Khedr, J.C. Rothwell, O.A. Shawky et al. // Movement Disorders. - 2007. - Vol. 22. - Pp. 1046-1050.



112. Khedr E.M. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease / E.M. Khedr, J.C. Rothwell, O.A. Shawky et al. // *Movement Disorders*. - 2006. - Vol. 21. - Pp. 2201-22-5.
113. Khedr E.M. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients / E.M. Khedr, H.M. Farweez, H. Islam // *European Journal of Neurology*. - 2003. - Vol. 10. - Pp. 567-572.
114. Kim J.Y. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of (11C)raclopride PET study / J.Y. Kim, E.J. Chung, W.Y. Lee et al. // *Movement Disorders*. - 2008. - Vol. 23. - Pp. 207-211.
115. Kim M. S. Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease / M.S. Kim, W.H. Chang, JW. Cho et al. // *Restorative Neurology and Neuroscience*. - 2015. - Vol. 33, №4. - Pp. 521-530.
116. Kim Y.W. Effects of non-invasive brain stimulation on freezing of gait in parkinsonism: A systematic review with meta-analysis / Y.W. Kim, I.S. Shin, H.I. Moon // *Parkinsonism and Related Disorders*. - 2019. - Vol. 64. - Pp. 82-89.
117. Klein E. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study / E. Klein et al. // *Archives of General Psychiatry*. - 1999. - Vol. 56, №4. - Pp. 315-320.
118. Koch G. Do studies on cortical plasticity provide a rationale for using non invasive brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease patients? / G. Koch // *Frontiers in Neurology*. - 2013. - Vol. 4, 180.
119. Kuwabara S. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve / S. Kuwabara, C. Cappelen Smith, C.S.Y. Lin et al. // *Muscle and Nerve*. - 2002. - Vol. 25. - Pp. 176-184.
120. Lau C.I. Effect of single-session transcranial direct current stimulation on cognition in Parkinson's disease/ C.I. Lau, M.N. Liu, K.C. Chang et al. // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. - 2019. - Vol. 25, №11. - Pp. 1237-1243.
121. Lauterbach E.C. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease / E.C. Lauterbach, A. Freeman, R.L. Vogel // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. - 2004. - Vol. 16. - Pp. 29-36.

122. Lee J.Y. Therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in an animal model of Parkinson's disease / J.Y. Lee, S.H. Kim, A.R. Ko et al. // *Brain Research*. - 2013. - Vol. 1537. - Pp. 290-302.
123. Leentjens A.F. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study / A.F. Leentjens, M. Van Den Akker, J.F. Metsemakers et al. // *Movement Disorders*. - 2003. - Vol. 18. - Pp. 414-418.
124. Lefaucheur J.P. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / J.P. Lefaucheur, N. Andre-Obadia, A. Antal et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2014. - Vol. 125, №11. - Pp. 2150-2206.
125. Lefaucheur J.P. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease / J.P. Lefaucheur, X. Drouot, F. Von Raison et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2004. - Vol. 115. - Pp. 2530-2541.
126. Lefaucheur J.P. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation / J.P. Lefaucheur // *Clinical Neurophysiology*. - 2005. - Vol. 116, №2. - Pp. 244-253.
127. Leh S.E. The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease / S.E. Leh, M. Petrides, A.P. Strafella // *Neuropsychopharmacology*. - 2010. - Vol. 35. - Pp. 70-85.
128. Lehfeld H., Erzigkeit H. The SKT – a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention / H. Lehfeld, H. Erzigkeit // *International Psychogeriatrics*. - 1997. - Vol.9, №1. - Pp. 115-121.
129. Li X. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. / X. Li, Z. Nahas, F.A. Kozel // *Biological Psychiatry*. - 2004. - Vol. 55. - Pp. 882-890.
130. Litvan I. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines / I. Litvan, J.G. Goldman, A.I. Tröster et al. // *Movement Disorders*. – 2012. - Vol. 27. - Pp. 349-356.

131. Lomarev M. P. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease / M.P. Lomarev, S. Kanchana, W. Bara-Jimenez et al. // *Movement Disorders*. - 2006. - Vol. 21, №3. - Pp. 325-331.
132. Lopez-Alonso V. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms / V. Lopez-Alonso, B. Cheeran, D. Rio-Rodriguez, M. Fernandez-DelOlmo // *Brain Stimulation*. - 2014. - Vol. 7, №3. - Pp. 372-380.
133. Macht M. Predictors of freezing in Parkinson's disease: A survey of 6,620 patients / M. Macht, Y. Kaussner, J.C. Moller et al. // *Movement Disorders*. - 2007. - Vol. 22, №7. - Pp. 953-956.
134. Mak M.K. Reduced step length, not step length variability is central to gait hypokinesia in people with Parkinson's disease. / M.K. Mak // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. - 2013. - Vol. 115. - Pp. 587-590.
135. Makkos A. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / A. Makkos, E. Pal, Z. Aschermann et al. // *Neuropsychobiology*. - 2016. - Vol. 73. - Pp. 169–177.
136. Mally J. Follow-up study: The influence of rTMS with high and low frequency stimulation on motor and executive function in Parkinson's disease / J. Mally, N. Geisz, E. Dinya // *Brain Research Bulletin*. - 2017. - Vol. 135. - Pp. 98-104.
137. Mally J. Long term follow-up Study of non-invasive brain stimulation (NBS) (rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong age-dependency in the effect of NBS / J. Mally, T.W. Stone, G. Sink'o et al. // *Brain Research Bulletin*. - 2018. - Vol. 142. - Pp. 78-87.
138. Mally J., Stone T.W. Therapeutic and “dose-dependent” effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease / J. Mally, T.W. Stone // *Journal of Neuroscience Research*. - 1999. - Vol. 57. - Pp. 935-940.
139. Marazziti D. Cognitive impairment in major depression / D. Marazziti, G. Consoli, M. Picchetti et al. // *European journal of pharmacology*. - 2010. - Vol. 626. - Pp. 83-85.

140. Maruo, T. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease / T. Maruo, K. Hosomi, T. Shimokawa et al. // *Brain Stimulation*. - 2013. - Vol. 6. - Pp. 884-891.
141. May A. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity / A. May, G. Hajak, S. Gänssbauer et al. // *Cerebral Cortex*. - 2007. - Vol. 17. - Pp. 205-210.
142. Miyasaki J. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidencebased review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / J. Miyasaki, K. Shannon, V. Voon et al. // *Neurology*. - 2006. – Vol 66.. - Pp. 996-1002.
143. Monte-Silva K. Dosage-dependent nonlinear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity / K. Monte-Silva, D. Liebetanz, J. Grundey et al. // *The Journal of Physiology*. - 2010. - Vol. 588. - Pp. 3415-3424.
144. Morgante L. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire / L. Morgante, F. Morgante, E. Moro et al. // *Parkinsonism and related disorders*. - 2007. - Vol. 13. - Pp. 528-531.
145. Morris M.E. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease / M.E. Morris, R. Iansek, T.A. Matyas, J.J. Summers // *Brain: a journal of neurology*. - 1994. - Vol. 117 №5. - Pp. 1169-1181.
146. Muller-Dahlhaus J.F. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation / J.F. Muller-Dahlhaus, Y. Orekhov, Y. Liu // *Experimental Brain Research*. - 2008. - Vol. 187. - Pp. 467-475.
147. Nasreddine Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2005. - Vol. 53, №4. - Pp. 695-699.
148. Nieuwboer A. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial / A. Nieuwboer, G. Kwakkel et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. - 2007. - Vol. 78, №2. - Pp. 134-140.

149. Nutt J.G. Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon / J.G. Nutt, B.R. Bloem et al. // *The Lancet Neurology*. - 2011. - Vol. 10. - Pp. 734-744.
150. Ohnishi T. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [11C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys / T. Ohnishi, T. Hayashi, S. Okabe et al. // *Biological Psychiatry*. - 2004. - Vol. 55. - Pp. 484-489.
151. Okabe S. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease / S. Okabe, Y. Ugawa, I. Kanazawa // *Movement Disorders*. - 2003. - Vol. 18. - Pp. 382-388.
152. Pal E. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. Pal, F. Nagy, Z. Aschermann et al. // *Movement Disorders*. - 2010. - Vol. 25. - Pp. 2311-2317.
153. Pascual-Leone A. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex / A. Pascual-Leone, J. Valls-Sole, E.M. Wassermann, M. Hallett // *Brain*. - 1994. - Vol. 117. - Pp. 847-858.
154. Peinemann A. Longlasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex / A. Peinemann, B. Reimer, C. Loer et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2004. - Vol. 115. - Pp. 1519-1526.
155. Peto V. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease / V. Peto et al. // *Quality of life research*. - 1995. - Vol. 4. - №. 3. - Pp. 241-248.
156. Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner, I. Parkinson's disease and non-motor dysfunction / R.F. Pfeiffer, I. Bodis-Wollner // *Humana Press*. -2005. - V. 3. P. 308.
157. Platz T. Therapeutic rTMS in neurology: Principles, evidence, and practice recommendations / T. Platz // *Springer International Publishing*. - 2016. - P 122.
158. Playford E.D. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study / E.D. Playford, I.H. Jenkins, R.E. Passingham // *Annals of Neurology*. - 1992. - Vol. 32. - Pp. 151-161.

159. Post A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo / A. Post, M.B. Muller, M. Engelmann et al. // European Journal of Neuroscience. - 1999. - Vol. 11, №9. - Pp. 3247-3254.
160. Postuma R.B. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / R.B. Postuma et al. // Movement Disorders. – 2015. – T. 30, № 12. – Pp. 1591-1601.
161. Potrebic A. Effect of slow repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in patients with Parkinson's disease / A. Potrebic, N. Dragasevic, M. Svetel, V.S. Kostic // Srp Arh Celok Lek. - 2001. - Vol. 129. - Pp. 235-238.
162. Purves D. Synaptic plasticity / D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A.S. LaMantia, J.O. McNamara et al. // in Book: Neuroscience. - Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc - 2008. - Vol.1. - P. 759.
163. Randver R. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex of patients with Parkinson's disease and treatment-resistant depression: a pilot study / R. Randver, K. Davel, T. Toomsoo // Neurocase. - 2019. - Vol. 25. - Pp. 1-11.
164. Rascol O. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine / O. Rascol, U. Sabatini, F. Chollet et al. // JAMA Neurology. - 1992. - Vol. 49. - Pp. 144-148.
165. Ravina B. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease / B. Ravina, R. Camicioli, P. Como et al. // Neurology. - 2007. - Vol. 69, №4. - Pp. 342-347.
166. Ravizza S.M. Executive function in Parkinson's disease: contributions of the dorsal frontostriatal pathways to action and motivation/S.M. Ravizza, J.Goudreau, M.R.Delgado// Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience. - 2012. - Vol. 12. - Pp. 193-206.
167. Reijnders J.S. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease / J.S. Reijnders, U. Ehrt, W.E. Weber et al. // Movement Disorders. - 2008. - Vol. 23. - Pp. 183-189.

168. Rektorova I. Repetitive transcranial stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease / I. Rektorova, S. Sedlackova, S. Telecka, A. Hlubocky // *Movement Disorders*. - 2007. - Vol. 22. - Pp. 1518-1519.
169. Remy P. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system / P. Remy, M. Doder, A. Lees et al. // *Brain*. - 2005. - Vol. 128. - Pp. 1314-1322.
170. Rocha F.L. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and metaanalysis / F.L. Rocha, M.G. Murad, B.P. Stumpf et al. // *Journal of Psychopharmacology*. - 2013. - Vol. 27, №5. - Pp. 417-423.
171. Rolls E. T. Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 1. Head of the caudate nucleus / E.T. Rolls, S.J. Thorpe, S.P. Maddison // *Behavioural Brain Research*. - 1983. - Vol. 7, №2. - Pp. 179-210.
172. Romero J.R. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex / J.R. Romero, D. Anschel et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2002. - Vol. 113. - Pp. 101-107.
173. Rothkegel H. Training effects outweigh effects of single-session conventional rTMS and theta burst stimulation in PD patients / H. Rothkegel, M. Sommer, T. Rammsayer et al. // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. - 2009. - Vol. 23, №4. - Pp. 373-381.
174. Rush A.J. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy / A.J. Rush // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 2007. - Vol. 68. - Pp. 8-10.
175. Sabatini, U. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study / U. Sabatini, K. Boulanouar, N. Fabre et al. // *Brain*. - 2000. - Vol. 123. - Pp. 394-403.
176. Samuel M. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study / M. Samuel, A.O. Ceballos-Baumann, J. Blin et al. // *Brain*. - 1997. - Vol. 120. - Pp. 963-976.
177. Schrag A. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy / A. Schrag, S. Sheikh, N.P. Quinn et al. // *Movement Disorders*. - 2010. - Vol. 25. - Pp. 1077-1081.

178. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease / A. Schrag // Journal of the Neurological Sciences. - 2006. - Vol. 248. - Pp. 151-157.
179. Schrag A. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? / A. Schrag, M. Jahanshahi, N. Quinn // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. - 2000. - Vol. 69. - Pp. 308-312.
180. Schuurman A.G. Increased risk of Parkinson's disease after depression A retrospective cohort study / A.G. Schuurman, M. Van Den Akker, K. T. J. L. Ensink et al. // Neurology. - 2002. - Vol. 58. - Pp. 1501-504.
181. Schwab R.S., England A.C. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease / R.S. Schwab, A.C. England // Third symposium on Parkinson's disease - E&S Livingstone. - 1969. - Pp. 152-157.
182. Seppi K. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatment for the non-motor symptoms in Parkinson's disease / K. Seppi, D. Weintraub, M. Coelho et al. // Movement Disorders. - 2011. - Vol. 26, №3. - Pp. 42-56.
183. Shin H.W. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. / H.W. Shin, Y.C. Youn, S.J. Chung, Y.H. Sohn // Journal of Neurology. - 2016. - Vol. 263, №7. - Pp. 1442-1448.
184. Shine J.M. The pathophysiological mechanisms underlying freezing of gait in Parkinson's Disease / J.M. Shine, S.L. Naismith, S.J. Lewis // Journal of Clinical Neuroscience. - 2011. - Vol. 18. - Pp. 1154-1157.
185. Shirota Y. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study / Y. Shirota, H. Ohtsu, M. Hamada et al. // Neurology. - 2013. - Vol. 80. - Pp. 1400-1405.
186. Siebner H.R. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease / H.R. Siebner, C. Mentschel, C. Auer, B. Conrad // Neuroreport. - 1999. - Vol. 10. - Pp. 589-594.
187. Siebner H.R. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease / H.R. Siebner, C. Rossmeier, C. Mentschel et al. // Journal of the Neurological Sciences. - 2000. - Vol. 178. - Pp. 91-94.



188. Simeoni S. Effects of quadripulse stimulation on human motor cortex excitability: a replication study / S. Simeoni, R. Hannah, D. Sato et al. // *Brain Stimulation*. - 2016. - Vol. 9. - Pp. 148-150.
189. Sommer M. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease / M. Sommer, T. Kamm, F. Tergau et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2002. - Vol. 113. - Pp. 944-950.
190. Spagnolo F. Excitatory deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil as add-on treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: an open label, pilot study / F. Spagnolo, M.A. Volonte et al. // *Brain Stimulation*. - 2014. - Vol. 7. - Pp. 297-300.
191. Srovnalova H. The role of the inferior frontal gyri in cognitive processing of patients with Parkinson's disease: a pilot rTMS study / H. Srovnalova, R. Marecek, I. Rektorova // *Movement Disorders*. - 2011. - Vol. 26. - Pp. 1545-1548.
192. Strafella A.P. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[11C]raclopride PET study / A.P. Strafella, J.H. Ko, J. Grant et al. // *European Journal of Neuroscience*. - 2005. - Vol. 22. - Pp. 2946-2952.
193. Strafella A.P. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex / A.P. Strafella, T. Paus, M. Fraraccio, A. Dagher // *Brain*. - 2003. - Vol. 126. - Pp. 2609-2615.
194. Strafella A.P. Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation / A.P. Strafella, J.H. Ko, O. Monchi // *Neuroimage*. - 2006. - Vol. 31. - Pp. 1666-1672.
195. Sutton M.A., Schuman E.M. Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory / M.A. Sutton, E.M. Schuman, E.M // *Cell*. - 2006. - Vol. 127. - Pp. 49-58.
196. Tessa C. Decreased and increased cortical activation coexist in de novo Parkinson's disease / C. Tessa, C. Lucetti, S. Diciotti et al // *Experimental Neurology*. - 2010. - Vol. 224. - Pp. 299-306.
197. Thirugnanasambandam N. Dose-dependent nonlinear effect of L-DOPA on paired associative stimulation-induced neuroplasticity in humans / N. Thirugnanasambandam et al. // *The Journal of Neuroscience*. - 2011. - Vol.31. - Pp. 5294-5299.

198. Thomas M. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization / M. Thomas, J. Jankovic, M. Suteerawattananon et al. // *Journal of the Neurological Sciences*. - 2004. - Vol. 217. - Pp. 89-99.
199. Trung J. Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease / J. Trung, A. Hanganu, S. Jobert et al. // *Parkinsonism and Related Disorders*. - 2019. - Vol. 66. - Pp. 3-8.
200. Valentino F. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study / F. Valentino, G. Cosentino, F. Brighina et al. // *Movement Disorders*. - 2014. - Vol. 29, №8. - Pp. 1064-1069.
201. Vallence A.M. Inter- and intra-subject variability of motor cortex plasticity following continuous theta-burst stimulation / A.M. Vallence, M.R. Goldsworthy, N.A. Hodyl et al. // *Neuroscience*. - 2015. - Vol. 304. - Pp. 266-278.
202. van der Hoek T. C. Prevalence of depression in Parkinson's disease: Effects of disease stage, motor subtype and gender. / T.C. van der Hoek, B. A. Bus, P. Matui et al. // *Journal of the Neurological Sciences*. - 2011. - Vol. 310. - Pp. 220-224.
203. Vonloh M. Safety of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature/ M. Vonloh, R. Chen, B. Kluger // *Parkinsonism and Related Disorders*. - 2013. - Vol. 19, №6. - Pp. 573-585.
204. Vriend C. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [<sup>123</sup>I] FP-CIT binding in the caudate nucleus / C. Vriend, P. Raijmakers, D.J. Veltman et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. - 2014. - Vol. 85. - Pp. 159-164.
205. Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. / E.M. Wassermann // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1998. - Vol. 108. - Pp. 1-16.
206. Weintraub D. Antidepressant studies in Parkinson's disease: A review and meta-analysis / D. Weintraub, K.H. Morales, P.J. Moberg et al. // *Movement Disorders*. - 2005. - Vol. 20. - Pp. 1161-1169.

207. Weintraub D. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease / D. Weintraub, P.J. Moberg, J.E. Duda et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2004. - Vol. 52. - Pp. 784-788.
208. Xie C.L. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials/ C.L. Xie et al. // *Neurological Science*. - 2015. - Vol. 36. - Pp. 1751-1761.
209. Xie Y.J. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / Y.J. Xie, Q. Gao, C.Q. He, R. Bian // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. - 2019. - Vol. 101. - Pp. 130-140.
210. Yang C. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis/ C. Yang, Z. Guo, H. Peng et al. // *Brain and Behavior*. - 2018. - Vol. 8. - Pp. 1-14.
211. Yang X. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on a model rat of Parkinson's disease / Yang, X. et al. // *Neuroreport*. - 2010. - Vol. 21. - Pp. 268-272.
212. Yu H. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease / H. Yu, D. Sternad, D.M. Corcos et al. // *Neuroimage*. - 2007. - Vol. 35. - Pp. 222-233.
213. Zafar N. Comparative assessment of best conventional with best theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation protocols on human motor cortex excitability / N. Zafar et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2008. - Vol. 119. - Pp. 1393-1399.
214. Zanardi R. Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression / R. Zanardi, L. Magri, D. Rossini et al. // *European Neuropsychopharmacology*. - 2007. - Vol. 17, №10. - Pp. 651-657.
215. Zanjani A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature / A. Zanjani, K.K. Zakzanis, Z. J. Daskalakis, R. Chen // *Movement Disorders*. - 2015. - Vol.30, №6. - Pp. 750-758.
216. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale /A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta psychiatrica scandinavica*. - 1983. - Vol. 67, №6 - Pp. 361-370.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А

#### Опросник по застываниям (Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q))

*В.1.1. Как Вы оцените свою ходьбу в Вашем худшем состоянии:*

- 0. Нормальная
- 1. Почти нормальная — лишь замедленная
- 2. Медленная, но без посторонней помощи
- 3. Необходима посторонняя помощь или вспомогательные средства
- 4. Ходьба невозможна

*В.1.2. Влияют ли на вашу повседневную активность затруднения при ходьбе?*

- 0. Никак не влияют
- 1. Немного
- 2. Умеренно
- 3. Сильно
- 4. Ходьба невозможна

*В.1.3. Бывает ли у Вас ощущение, что стопа прилипает к полу при ходьбе, поворотах или в начале движения?*

- 0. Никогда
- 1. Очень редко — 1 раз в месяц
- 2. Иногда — 1 раз в неделю
- 3. Часто — ежедневно
- 4. Всегда при ходьбе

*В.1.4. Как долго продолжался Ваш самый длинный эпизод застывания?*

- 0. Никогда не было
- 1. 1–2 сек
- 2. 3–10 сек
- 3. 11–30 сек
- 4. Более 30 сек не мог начать движение

*В.1.5. Как долго продолжается Ваш обычный эпизод застывания при начале ходьбы*

- 0. Не бывает
- 1. Дольше 1 сек
- 2. Дольше 3 сек
- 3. Дольше 10 сек
- 4. Дольше 30 сек

*В.1.6. Как долго продолжается Ваш обычный эпизод застывания при поворотах*

- 0. Никогда не было
- 1. 1–2 сек
- 2. 3–10 сек
- 3. 11–30 сек
- 4. Более 30 сек не мог начать движение

## Приложение Б

### ШКАЛА НАРУШЕНИЯ ХОДЬБЫ И РАВНОВЕСИЯ (GAIT AND BALANCE SCALE)

#### 1. Уровень независимости:

0=полная независимость

1=требуется минимальная помощь только при отдельных видах деятельности

2=требуется умеренная помощь при нескольких видах деятельности

3=часто требуется помощь в выполнении большинства дел

4=полная зависимость, необходима посторонняя помощь

#### 2. Сфера передвижения:

0=сфера передвижения не ограничена

1=передвигается вблизи дома в пределах ближайшего микрорайона 2=прогулки только по асфальтированной дороге, избегая неровной поверхности

3=передвигается только в пределах дома

4=не способен ходить даже в пределах дома(квартиры)

#### 3.Передвижение

0=нормальное

1=незначительные трудности, не требующие помощи

2= с помощью палки или ходунков, но независимое

3=выраженные ограничения, требующие помощи помимо палки и ходунков

4=не способен передвигаться даже с посторонней помощью, прикован к инвалидному креслу или к постели

#### 4.Падения

0=нет падений

1=редкие падения (менее 1 в месяц)

2=одно или более падений в месяц

3=одно или более падений в неделю

4=одно или более падений в день

#### 5.Ограничение подвижности из-за страха падений

0=нет ограничений

1=способен передвигаться самостоятельно, но с осторожностью

2= обычно придерживается во время ходьбы, купания или одевания

3=редко удается выйти из дома из-за страха падений

4=не делает даже попыток встать и пойти из-за страха падения

#### 6.Застывания

0=нет застываний

1=эпизодические стартовые застывания

2=одно или более застываний в неделю

3=одно или более застываний в день, иногда-падения

4=неспособен передвигаться из-за наличия застываний и частых падений

#### 7.Застывания (провоцирующие факторы)

0=нет застываний

1=случайные застывания при инициации ходьбы, поворотах, прохождении через узкий проход или при достижении цели

2= застывания в более чем в 25% случаев при инициации ходьбы, поворотах, прохождении через узкий проем или достижении цели

3= застывания в более чем в 50% случаев

4=в большинстве случаев (более 75%)

#### 8. Вставание со стула (пациент пытается встать с деревянного или металлического стула с прямой спинкой, скрестив руки на груди):

0= нормальное вставание

- 1=медленное, иногда-не с первой попытки
- 2=встает, держась за поручни стула
- 3=вставание не с первой попытки, тенденция к падению назад, но может встать без посторонней помощи
- 4= не способен подняться без посторонней помощи

#### 9. Осанка:

- 0=нормальная
- 1=не полностью выпрямлен, легкая сутулость, нормально для пожилых людей
- 2=сутулость средней степени выраженности, слегка наклонен в какую-либо сторону
- 3= выраженное нарушение осанки с кифозом, средне выраженный наклон в сторону
- 4=Выраженное сгибание спины с грубым нарушением осанки

#### 10. Постуральная устойчивость:

- 0=нормальная
- 1=ретропульсия, но восстанавливает равновесие самостоятельно
- 2=отсутствие постурального ответа, падает без поддержки
- 3=очень неустойчив, тенденция к спонтанным нарушениям равновесия
- 4= не способен стоять без поддержки

#### 11. Устойчивость во время стояния (ноги вместе, глаза открыты):

- 0=не нарушена
- 1=усиленные колебания, но может стоять при узкой опоре (стопы вместе)
- 2=не может стоять, сведя стопы друг к другу, но может стоять при широкой опоре
- 3=слабая устойчивость независимо от позы и положения стоп
- 4=не может стоять более 10 сек без помощи или поддержки

#### 12. Тест Ромберга (глаза закрыты):

- 0=без затруднений (более 20сек)
- 1=незначительные затруднения (10-20 сек)
- 2=затруднения средней степени выраженности (5-10 сек)
- 3=выраженные трудности (менее 5 сек)
- 4=не способен стоять без поддержки

#### 13. Стояние на одной ноге (лучшее из двух):

- 0=без затруднений (более 20 сек)
- 1=незначительные затруднения (10-20 сек)
- 2=затруднения средней степени выраженности (5-10 сек)
- 3=выраженные трудности (менее 5 сек)
- 4=не способен стоять на одной ноге

#### 14 Тандемная поза

- 0=устойчив (более 20 сек)
- 1=слегка неустойчив (10-20 сек)
- 2=неустойчивость средней степени (5-10 сек)
- 3=выраженная неустойчивость (менее 5 сек)
- 4=не способен стоять в тандемной позе

#### 15.Ходьба (на дистанцию 5 м):

- 0=нормальная
- 1=медленная походка, мелкими шагами, шаркающая, снижена амплитуда движения рук
- 2=ходит с трудом, но помощь не требуется или минимальная, может наблюдаться семенящая походка, короткие шаги или пропульсия
- 3=выраженное нарушение ходьбы, требующее помощи
- 4=не может ходить, даже с поддержкой

#### 16.Поворот на 180 градусов при ходьбе:

- 0=не нарушен
- 1=требуется дополнительный шаг или два, чтобы повернуться, но без застываний или потери равновесия

2= поворот с застываниями

3=способен повернуться, но требуется минимальная помощь

4=не способен повернуться без помощи

**17. Поворот на 360 градусов** (поворачивается кругом единым движением, затем пауза и такой же поворот в другую сторону:

0=способен повернуться на 360 градусов в обе стороны в течение 4 сек за один поворот.

1=способен повернуться на 360 град. только в одну сторону в течение 4 сек.

2=способен повернуться на 360 град., но медленно, в течение более 4 сек

3=нуждается в страховке исследователя или вербальной поддержке

4=нуждается в помощи при повороте

**18. Ходьба на пятках:**

0=нормальная

1=нарушена

2=не способен

**19. Ходьба на носках:**

0=нормальная

1=нарушена

2=не способен

**20. Тандемная ходьба:**

0=нормальная

1=нарушена

2=не способен

**21. Размахивание руками :**

0=нормальное

1=ограничено

2=отсутствует

**22. Провоцирующий тест на застывания, моторный блок** (подняться со стула и пройти 5 м, между двумя креслами на расстоянии 24 дюйма (61 см), повернуться на 180 градусов, вернуться назад и сесть:

а) стартовые застывания:

0=нет

1=есть

б) неожиданный переходящий блок, нарушающий ходьбу:

0=нет

1=есть

с) застывания при поворотах:

0=нет

1=есть

д) застывание при достижении цели (стула):

0=нет

1=есть

е) застывания при прохождении через узкое пространство (24 дюйма или 61 см):

0=нет

1=есть

**23. Функциональное дотягивание** (пациент стоит спиной к стене и его просят дотянуться вперед насколько возможно, вытянув вперед одну руку, сохраняя равновесие. Расстояние измеряется с помощью линейки, расположенной на уровне акромиона пациента и упирающейся в стену. Функциональное дотягивание – это расстояние от стартовой точки до точки дотягивания):

0=нормальное (не менее 10 дюймов или 25, 4 см)

1=ограниченное (менее 10 дюймов или 25, 4 см)

**24. Модифицированная оценка ходьбы Тинетти (Tinetti)** (пациента наблюдают во время ходьбы на расстояние 5 м; общий балл 0-12):

а) инициация ходьбы:

0=не нарушена

1=застывания или неоднократные попытки сделать первый шаг

б) длина и высота шага:

i) размах правой ноги:

0=переносит стопу далее левой стопы

1=не переносит стопу далее левой стопы

ii) правая стопа:

0= полностью отрывает стопу от пола

1= полностью не отрывает стопу от пола

iii) размах левой ноги:

0=переносит стопу далее правой стопы

1=не переносит стопу далее правой стопы

iv) левая стопа:

0= полностью отрывает стопу от пола

1= полностью не отрывает стопу от пола

с) симметричность шага:

0= шаги правой и левой ногой одинаковы

1= шаги правой и левой ногой не одинаковы

д) продолжительность и ритмичность шагов:

0=непрерывные шаги

1=остановки или паузы между шагами

е) отклонение от линии движения ( оценивается с помощью линейки на полу длиной 12 дюймов (30.48 см), имеет значение отклонение на расстояние более одной стопы при прохождении расстояния в 5 м)

0= идет по прямой линии, без посторонней помощи

1=незначительное или средней величины отклонение или ходьба с посторонней помощью

2=выраженное отклонение от линии движения

ж) туловище:

0=отсутствует раскачивание и сгибание туловища, не использует руки при ходьбе, не требуется посторонней помощи

1= отсутствует раскачивание туловища, но сгибает ноги в коленях или размахивает руками

2=выраженное раскачивание туловища или необходимость в посторонней помощи

з) ширина шага:

0=пятки соприкасаются во время ходьбы

1=пятки расположены на расстоянии друг от друга

**25 Усложненная проба на постуральную устойчивость** (стояние без обуви с закрытыми глазами на подушке средней плотности высотой 5 дюймов (12,7 см) в течение 15 сек):

0=устойчив

1=неустойчив

**26. Время ходьбы с обычной скоростью** (на расстояние 5 м):

а) время в секундах

б) количество шагов

с) темп (шаги/мин)

**27. Время ходьбы с максимально возможной скоростью** (на расстояние 5м, в секундах)

**28.Время стояния-ходьбы-сидения** (на расстояние 10м, в сек)

Встать со стула, пройти расстояние в 5 м, повернуться на 180 градусов, вернуться обратно и сесть)



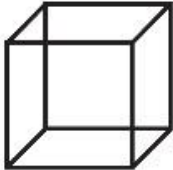
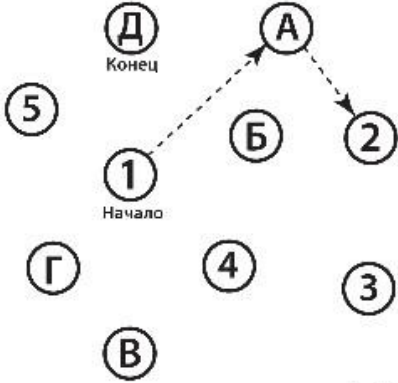
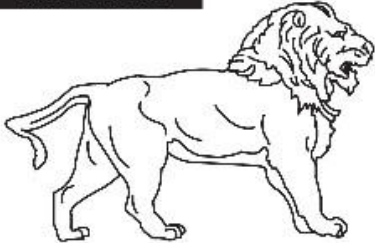
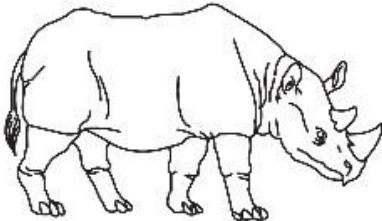
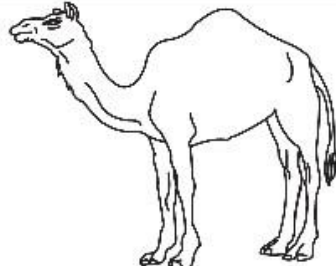
## Приложение В

### Оценка степени самообслуживания и повседневной активности больных с болезнью Паркинсона по шкале Шваба и Ингланда

1. 100% – больной хорошо справляется с практической деятельностью, скорость выполнения дел обычная, в помощи не нуждается
2. 90% – испытывает затруднения при выполнении обычных дел, время на них увеличивается менее чем в 2 раза
3. 80% – скорость выполнения практических дел снижается в 2 раза и более, однако со всеми делами справляется сам
4. 70% – самообслуживание занимает практически целый день, скорость выполнения снижается в 3 – 4 раза
5. 60% – не все может сделать сам, частично зависит от помощи окружающих
6. 50% – тратит много времени на обыденные дела, в половине случаев требуется посторонняя помощь
7. 40% – зависимость от помощи окружающих составляет более половины случаев, больной стремится помогать ухаживающим
8. 30% – около трети дел выполняет сам, существенно зависит от помощи других людей
9. 20% – ничего не может делать самостоятельно, но стремится помогать ухаживающим
10. 10% – не в состоянии ничего делать, абсолютно зависим от окружающих
11. 0% – присоединяются нарушения глотания и тазовых функций, больной полностью обездвижен

## Приложение Г

Монреальская шкала оценки  
когнитивных функцийИМЯ: \_\_\_\_\_  
Образование: \_\_\_\_\_  
Пол: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_  
ДАТА: \_\_\_\_\_

|                                                                                                   |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                     |            |                                                                                             |            |                 |                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------|-------------------------------------|------------|
| <b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>                                             |                                                                                                                                                                    |  Скопируйте куб<br>[ ]             |            | Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)<br>[ ] [ ] [ ]<br>Контур Цифры Стрелки |            | БАЛЛЫ<br>____/5 |                                     |            |
|                  |                                                                                                                                                                    | [ ]                                                                                                                 |            | [ ]                                                                                         |            |                 |                                     |            |
| <b>НАЗЫВАНИЕ</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                     |            |                                                                                             |            |                 |                                     |            |
|  [ ]            |                                                                                                                                                                    |  [ ]                             |            |  [ ]    |            | ____/3          |                                     |            |
| <b>ПАМЯТЬ</b>                                                                                     | Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.                                                  |                                                                                                                     | ЛИЦО       | БАРХАТ                                                                                      | ЦЕРКОВЬ    | ФИАЛКА          | КРАСНЫЙ                             | нет баллов |
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                    | Попытка 1                                                                                                           |            |                                                                                             |            |                 |                                     |            |
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                    | Попытка 2                                                                                                           |            |                                                                                             |            |                 |                                     |            |
| <b>ВНИМАНИЕ</b>                                                                                   | Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4<br>Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2 |                                                                                                                     |            |                                                                                             |            |                 | ____/2                              |            |
| Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. |                                                                                                                                                                    | [ ] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б                                                       |            |                                                                                             |            |                 | ____/1                              |            |
| Серийное вычитание по 7 из 100.                                                                   |                                                                                                                                                                    | [ ] 93                                                                                                              | [ ] 86     | [ ] 79                                                                                      | [ ] 72     | [ ] 65          | ____/3                              |            |
|                                                                                                   |                                                                                                                                                                    | 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов. |            |                                                                                             |            |                 |                                     |            |
| <b>РЕЧЬ</b>                                                                                       | Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]<br>Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]           |                                                                                                                     |            |                                                                                             |            |                 | ____/2                              |            |
| Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л      |                                                                                                                                                                    | [ ] _____ (N ≥ 11 слов)                                                                                             |            |                                                                                             |            |                 | ____/1                              |            |
| <b>АБСТРАКЦИЯ</b>                                                                                 | Что общего между словами, например, бапан-яблоко = фрукты                                                                                                          | [ ] поезд – велосипед                                                                                               |            | [ ] часы – линейка                                                                          |            | ____/2          |                                     |            |
| <b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>                                                                | Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ                                                                                                                             | ЛИЦО [ ]                                                                                                            | БАРХАТ [ ] | ЦЕРКОВЬ [ ]                                                                                 | ФИАЛКА [ ] | КРАСНЫЙ [ ]     | Баллы только за слова БЕЗ подсказки | ____/5     |
| <b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>                                                                   | Подсказка категории                                                                                                                                                |                                                                                                                     |            |                                                                                             |            |                 |                                     |            |
|                                                                                                   | Множественный выбор                                                                                                                                                |                                                                                                                     |            |                                                                                             |            |                 |                                     |            |
| <b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>                                                                                 | [ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город                                                                                                     |                                                                                                                     |            |                                                                                             |            |                 | ____/6                              |            |

## Приложение Д

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983)

| Часть I (Тревога)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Часть II (Депрессия)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Я испытываю напряжение, мне не по себе</p> <p>3 — все время<br/>2 — часто<br/>1 — время от времени, иногда<br/>0 — совсем не испытываю</p> <p>Я испытываю страх, кажется, будто что — то ужасное может вот — вот случиться</p> <p>3 — определенно это так, и страх очень велик<br/>2 — да, это так, но страх не очень велик<br/>1 — Иногда, но это меня не беспокоит<br/>0 — совсем не испытываю</p> <p>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</p> <p>3 — постоянно<br/>2 — большую часть времени<br/>1 — время от времени и не так часто</p> <p>Я легко могу сесть и расслабиться</p> <p>0 — определенно, это так<br/>1 — наверно, это так<br/>2 — лишь изредка, это так<br/>3 — совсем не могу</p> <p>Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</p> <p>0 — совсем не испытываю<br/>1 — иногда<br/>2 — часто<br/>3 — очень часто</p> <p>Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться</p> <p>3 — определенно, это так<br/>2 — наверное, это так<br/>1 — лишь в некоторой степени, это так<br/>0 — совсем не испытываю</p> <p>У меня бывает внезапное чувство паники</p> <p>3 — очень часто<br/>2 — довольно часто</p> | <p>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</p> <p>0 — определенно, это так<br/>1 — наверное, это так<br/>2 — лишь в очень малой степени, это так<br/>3 — это совсем не так</p> <p>Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</p> <p>0 — определенно, это так<br/>1 — наверное, это так<br/>2 — лишь в очень малой степени, это так<br/>0 — совсем не способен</p> <p>Я испытываю бодрость</p> <p>3 — совсем не испытываю<br/>2 — очень редко<br/>1 — иногда<br/>0 — практически все время</p> <p>Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</p> <p>3 — практически все время<br/>2 — часто<br/>1 — иногда<br/>0 — совсем нет</p> <p>Я не слежу за своей внешностью</p> <p>3 — определенно, это так<br/>2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно<br/>1 — может быть, я стала меньше уделять этому времени<br/>0 — я слежу за собой та же, как и раньше</p> <p>Я считаю, что мои дела ( занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</p> <p>0 — точно так же, как и обычно<br/>1 — да, но не в той степени, как раньше<br/>2 — значительно меньше, чем обычно<br/>3 — совсем так не считаю</p> <p>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио — или телепрограммы</p> |

|                                               |                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1 — не так уж и часто<br>0 — совсем не бывает | 0 — часто<br>1 — иногда<br>2 — редко<br>3 — очень редко |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|

## Приложение Е

### Опросник PDQ-39 (Peto V. et al., 1995)

Как часто Вы испытывали нижеописанные трудности в течение примерно 30 последних дней, связанные с болезнью Паркинсона?

|                                                                                                                                                       | никогда | редко | временами | часто | всегда |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|-----------|-------|--------|
| 1. испытываете ли Вы трудности при занятиях делами, привычными для Вашего досуга?                                                                     |         |       |           |       |        |
| 2. испытываете ли Вы трудности при выполнении домашней работы (уборке квартиры, приготовлении пищи и др.)?                                            |         |       |           |       |        |
| 3. трудно ли Вам было донести сумки из магазина?                                                                                                      |         |       |           |       |        |
| 4. испытывали ли Вы трудности при преодолении расстояния в 1 км?                                                                                      |         |       |           |       |        |
| 5. Испытывали ли Вы трудности при преодолении расстояния в 100м?                                                                                      |         |       |           |       |        |
| 6. испытывали ли Вы затруднения при передвижении по дому?                                                                                             |         |       |           |       |        |
| 7. возникали ли у Вас трудности при посещении магазина и другого общественного места при поездке в транспорте и т.п., связанные с Вашим заболеванием? |         |       |           |       |        |
| 8. нуждались ли Вы в посторонней помощи, чтобы выйти из дому?                                                                                         |         |       |           |       |        |
| 9. возникали ли у вас тревога или беспокойство в общественных местах?                                                                                 |         |       |           |       |        |
| 10. были ли у Вас случаи, когда вы вынуждены были остаться дома против желания?                                                                       |         |       |           |       |        |
| 11. испытывали ли Вы трудности при принятии душа или ванны?                                                                                           |         |       |           |       |        |
| 12. испытывали ли Вы трудности при одевании?                                                                                                          |         |       |           |       |        |
| 13. трудно ли Вам было завязывать шнурки или застегивать пуговицы?                                                                                    |         |       |           |       |        |
| 14. возникали ли у Вас проблемы в связи с неразборчивым почерком?                                                                                     |         |       |           |       |        |
| 15. возникали ли у Вас трудности при разрезании ножом пищи?                                                                                           |         |       |           |       |        |
| 16. случалось ли Вам расплескивать кофе, суп и т.д.?                                                                                                  |         |       |           |       |        |
| 17. испытывали ли Вы чувство подавленности и уныния?                                                                                                  |         |       |           |       |        |
| 18. было бы у Вас ощущение, что Вы одиноки?                                                                                                           |         |       |           |       |        |
| 19. были ли у вас беспричинная грусть или слезы?                                                                                                      |         |       |           |       |        |

|                                                                                                  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| 20. чувствовали ли вы раздражение или горечь?                                                    |  |  |  |  |  |
| 21. испытывали ли Вы чувство тревоги?                                                            |  |  |  |  |  |
| 22. возникали ли у Вас страх перед будущим?                                                      |  |  |  |  |  |
| 23. было ли у вас ощущение, что Вы должны скрывать свою болезнь от окружающих?                   |  |  |  |  |  |
| 24. приходилось ли Вам избегать ситуаций, в которых нужно было принимать пищу при посторонних?   |  |  |  |  |  |
| 25. чувствовали ли Вы стеснение при посторонних?                                                 |  |  |  |  |  |
| 26. беспокоила ли Вас реакция окружающих на Ваше заболевание?                                    |  |  |  |  |  |
| 27. были ли у Вас проблемы во взаимоотношениях с близкими из-за болезни?                         |  |  |  |  |  |
| 28. всегда ли Вы получали поддержку со стороны супруга?                                          |  |  |  |  |  |
| 29. всегда ли Вы получали поддержку со стороны семьи и близких?                                  |  |  |  |  |  |
| 30. случалось ли Вам неожиданно засыпать в дневное время?                                        |  |  |  |  |  |
| 31. трудно ли Вам было сконцентрировать внимание, например, при чтении ил просмотре телепередач? |  |  |  |  |  |
| 32. случалось ли, что Ваша память давала сбой?                                                   |  |  |  |  |  |
| 33. мешали ли Вам навязчивые мысли и галлюцинации?                                               |  |  |  |  |  |
| 34. трудно ли Вам было произносить слова?                                                        |  |  |  |  |  |
| 35. были ли случаи, когда Вы не могли общаться с окружающими?                                    |  |  |  |  |  |
| 36. было ли у Вас ощущение, что окружающие Вас игнорируют?                                       |  |  |  |  |  |
| 37. возникали ли у Вас болезненные мышечные спазмы?                                              |  |  |  |  |  |
| 38. были ли у Вас боли в суставах или в теле?                                                    |  |  |  |  |  |
| 39. беспокоил ли Вас жар или озноб?                                                              |  |  |  |  |  |