

Нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость при болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур

© С.Г. СУЛТАНОВА¹, Н.В. ФЕДОРОВА¹, Е.В. БРИЛЬ¹, А.А. ГАМАЛЕЯ², А.А. ТОМСКИЙ²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «НМИЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В течение последнего времени хирургическое лечение пациентов, страдающих болезнью Паркинсона (БП), прочно заняло свое место в общем алгоритме ведения больных с данной патологией. К наиболее современному и перспективному методу относится глубокая электростимуляция мозга, позволяющая уменьшать степень выраженности основных клинических проявлений заболевания, в том числе и некоторых аксиальных симптомов. Отмечено, что временные характеристики паркинсонической походки остаются устойчивыми к лечению путем стимуляции субталамического ядра. Леводопа — чувствительные застытия при ходьбе также могут уменьшаться при стимуляции субталамического ядра. В данном обзоре обобщены эффекты влияния стимуляции подкорковых структур на нарушения походки и постуральную неустойчивость при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, стимуляция субталамического ядра, нарушения ходьбы, постуральная неустойчивость.

Сведения об авторах:

Султанова Салихат Гитинмагомедовна — e-mail: ssg0507@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0056-2842>

Федорова Наталья Владимировна — e-mail: natalia.fedorova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8836-9990>

Бриль Екатерина Витальевна — e-mail: e.brill@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Гамалея Анна Александровна — e-mail: agamaleya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

Томский Алексей Алексеевич — e-mail: alexey_tomskiy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Как цитировать:

Султанова С.Г., Федорова Н.В., Бриль Е.В., Гамалея А.А., Томский А.А. Нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость при болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):104-111. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091104>

Deep Brain Stimulation effect on postural instability and gait disorders in Parkinson's disease

© S.G. SULTANOVA¹, N.V. FEDOROVA¹, E.V. BRIL¹, A.A. GAMALEYA², A.A. TOMSKIY²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, neurology department, Moscow, Russia;

²Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

Abstract

Information about the authors:

Sultanova S.G. — e-mail: ssg0507@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0056-2842>

Fedorova N.V. — e-mail: natalia.fedorova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8836-9990>

Bril E.V. — e-mail: e.brill@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Gamaleya A.A. — e-mail: agamaleya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6412-8148>

Tomskiy A.A. — e-mail: alexey_tomskiy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2120-0146>

Автор, ответственный за переписку: Султанова Салихат Гитинмагомедовна — e-mail: ssg0507@yandex.ru

Corresponding author: Sultanova S.G. — e-mail: ssg0507@yandex.ru

To cite this article:

Sultanova SG, Fedorova NV, Bril EV, Gamaleya AA, Tomskiy AA. Deep Brain Stimulation effect on postural instability and gait disorders in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(9):104-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091104>

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание ЦНС, сопровождающееся дегенерацией nigrostriарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев [1, 2]. Распространенность БП в мире колеблется от 72 до 258,8 на 100 тыс. населения. Данный показатель определяется факторами риска окружающей среды, условиями жизни, различиями в генетическом фоне популяции, в меньшей степени географическими и этническими влияниями [3, 4]. По данным прогнозов, к 2030 г. предполагается увеличение числа пациентов, страдающих данной патологией, в том числе в России до 340 000 человек. Показатель заболеваемости БП составляет от 4,5 до 19 на 100 тыс. населения в год [5].

К наиболее значимым и инвалидизирующим двигательным нарушениям у больных БП относятся расстройства ходьбы. Именно степенью выраженности нарушений ходьбы в решающей степени определяется степень тяжести состояния больного и качество его жизни [4, 6]. Традиционные методы лечения нарушений ходьбы и постуральной устойчивости при БП не всегда достаточно эффективны, что требует поиска альтернативных методов коррекции этих нарушений, среди которых важная роль отводится хирургическому лечению, перспективным направлением которого является двусторонняя хроническая стимуляция субталамического ядра (STN).

Патогенез и эпидемиология нарушений ходьбы при БП

БП, по мнению большинства исследователей, считается главной причиной нарушений ходьбы и постуральной устойчивости. При этом нарушения ходьбы выявляются уже на ранних стадиях болезни и поначалу не вызывают серьезных проблем у пациентов, однако при прогрессировании заболевания и присоединении постуральной неустойчивости их инвалидизирующее влияние неуклонно нарастает [1, 6, 7].

С точки зрения патогенеза, существуют прямой и не прямой путь локомоторного контроля. По непрямому пути, который в основном контролирует произвольную ходьбу, импульсы направляются из дополнительной префронтальной моторной зоны через базальные ганглии к субталамической моторной области и локомоторному региону среднего мозга. В последнем они сливаются с импульсами из мозжечка и направляются к сегментам спинного мозга. По прямому пути, который в основном контролирует стереотипную ходьбу, локомоторные импульсы направляются через первичную моторную кору к сегментам спинного мозга, используя ритмические сигналы из мозжечка в качестве триггера. Расстройства ходьбы высшего уровня, в том числе при БП, могут быть обусловлены дисфункцией прямого пути, при этом не прямой путь контроля становится гиперактивным [8].

Нарушения равновесия при БП определяются изменениями в четырех основных системах постурального контроля, а именно: равновесие при вертикальном положении, автономная постуральная реакция на внешние воз-

действия, упреждающая коррекция осанки при подготовке к произвольным движениям и динамическое равновесие при ходьбе. При этом фармакотерапия (препараты леводопы) и стимуляция подкорковых структур мозга могут иметь различные воздействия на каждый из этих механизмов. При вертикальном положении тела в состоянии покоя центр массы определяется внутри площади опоры. Тем не менее, позиция тела в таком положении не является абсолютно неподвижной — происходят периодические движения центра массы, называемые «постуральными колебаниями» (postural sway). Эти колебания могут быть определены при помощи стабилотрии, которая выявляет флюктуации центра давления, или при помощи акселерометров, которые выявляют колебания центра массы. Подобные постуральные колебания нарушаются у пациентов с БП задолго до появления клинических нарушений равновесия и приема леводопы. При БП они также имеют тенденцию к более высокой скорости и частоте, а также более выражены в латеральном направлении, чем у здоровых людей. Лечение леводопой, как правило, увеличивает постуральные колебания на поздних стадиях болезни. Некоторое увеличение этих колебаний также может быть обусловлено леводопой-индуцированными дискинезиями. Паллидотомия и стимуляция внутреннего сегмента бледного шара уменьшает подобное нарушение, в то время как стимуляция STN может вызывать различные эффекты на постуральные колебания [9].

Способность сохранять устойчивость в вертикальном положении зависит от комплексного взаимодействия соматосенсорных, вестибулярных и визуальных стимулов с моторной, премоторной корой и стволом головного мозга. Это взаимодействие проявляется в 2 стратегиях, которые пациенты используют для восстановления равновесия: 1) голеностопная стратегия (заключается в движениях в голеностопных суставах, начинающихся в дистальных мышцах); 2) тазобедренная стратегия (заключается в быстрых движениях в области тазобедренных суставов и в использовании рук с целью достижения вертикального баланса). У пациентов с БП нарушены переключение между этими двумя механизмами и способность адаптировать постуральные рефлексы к изменяющимся биомеханическим условиям. Влияние леводопы и стимуляции подкорковых структур на постуральный ответ может быть различной. Прием препаратов леводопы, по данным различных исследований, может как улучшать, так и ухудшать автономную постуральную регуляцию. В одном из исследований, в котором сравнивали эффекты стимуляции STN на постуральные рефлексы, через 6 мес после операции эффект был хуже, чем в периоде выключения до операции. Следует отметить, что стимуляция внутреннего сегмента бледного шара (GPI — globus pallidus interna) не ухудшала автономную постуральную регуляцию [9].

Нарушения ходьбы при БП характеризуются снижением скорости ходьбы, длины и высоты шага с отсутствием изменений площади опоры. В начале заболевания у больных БП расстройства ходьбы определяются гипоки-

незией и ригидностью, вследствие чего снижается скорость ходьбы и уменьшается величина шага (микробазия). Часто походка становится шаркающей, при этом больной практически не отрывает ног от пола, возникает «семенящий» шаг. В случае необходимости увеличения скорости ходьбы больные вынуждены переходить на более быстрый шаг, не увеличивая длину шага из-за неспособности генерировать адекватное мышечное усилие. Увеличение скорости ходьбы у пациентов с БП является следствием увеличения частоты шагов, но не длины шага.

Наибольшее внимание в литературе уделено скорости передвижения при БП. В одном из недавних исследований [10] было выявлено, что у 24% пожилых пациентов она была ниже 0,8 м/с, что свидетельствовало об ограничении их мобильности. Действительно, снижение скорости при ходьбе является типичным для пациентов пожилого возраста (0,02–0,03 м/с в год, 12–16% в десятилетие) [11, 12] и является неблагоприятным предиктором высокого риска падений, нарушения повседневной активности, частых госпитализаций и смертности [13–15]. Таким образом, скорость передвижения является важным клиническим симптомом. У пациентов с БП скорость ходьбы падает примерно на 0,02 м/с каждые 6 мес [16, 17].

Травматизм, ассоциированный с постуральной неустойчивостью, также приводит к инвалидизации пациентов с БП. Исследования причин падений у больных с БП, как правило, включают лишь небольшое число пациентов [18]. В длительных проспективных исследованиях (до 20 лет) обнаружено [19], что 87% пациентов испытывали падения, из которых в 35% были зафиксированы переломы конечностей.

Лечение леводопой, как правило, не влияло на частоту падений, тем самым подтверждая предположение, что аксиальные симптомы на поздних стадиях болезни более устойчивы к медикаментозной терапии. К предикторам развития частых падений можно отнести два падения и более за предыдущий год, нарушение вставания, координации нижних конечностей и ортостатическую гипотензию.

Патофизиология падений при БП имеет комплексные механизмы развития, к которым относятся трудности при поворотах, аксиальная асимметрия, нарушение сенсомоторной интеграции. Пациенты с БП испытывают трудности при поворотах не только лежа в постели, но и в вертикальном положении. В нескольких исследованиях выявлено, что пациентам с БП требуется большее количество шагов для поворота на 180 градусов. Трудности при поворотах не позволяют больным поддерживать адекватную координацию между конечностями [19–23]. Это связано с тем, что в процессе поворота пациентам приходится большую часть времени проводить в фазе опоры, чем в фазе переноса. Другим важным фактором, затрудняющим повороты, является аксиальная ригидность и потеря согласованных пластичных движений между различными сегментами тела [18]. Асимметрия при ходьбе способствует появлению падений и может быть выявлена за счет определения степени вовлеченности нижних конечностей в фазу опоры.

Ввиду того что походка на сегодняшний момент рассматривается большинством исследователей как одна из высших форм моторного поведения, влияние когнитивных функций на механизм ходьбы является очевидным. Подтверждением этому могут служить ограниченные возможности пациентов с БП к выполнению сразу нескольких за-

дач, что не позволяет им выделить контроль равновесия над другими второстепенными заданиями [24, 25]. Следует отметить, что усугублению постуральной неустойчивости способствуют также нарушения проприоцептивной чувствительности, которые выявляются у пациентов с БП в виде кинестезии, нарушений тактильной чувствительности и мышечно-суставного чувства. Подобный соматосенсорный дефицит может вызвать у пациентов нарушения восприятия схемы тела, например согбенной позы, которую пациенты часто не ощущают [26].

Особенностью нарушения ходьбы на поздних стадиях БП является присоединение застываний (69%), пропусков (38%) и семенящей походки (19%), которые связаны с нарастанием постуральной неустойчивости и дезавтоматизацией ходьбы [7].

Застывания обычно появляются во второй — третьей стадии БП, усиливаются в связи с развитием моторных флюктуаций, первоначально проявляясь в период выключения, а затем — независимо от фазы действия препаратов леводопы; их частота и продолжительность коррелируют с выраженностью нарушений ходьбы, постуральной устойчивости и частотой падений, а также с регуляторными и нейродинамическими нейропсихологическими нарушениями [27]. Согласно недавним исследованиям [28–31] застывания при ходьбе могут встречаться и на ранних стадиях болезни, в том числе у пациентов, которые не принимали леводопу (около 26%). У больных на более поздних стадиях, находящихся на длительном лечении препаратами леводопы, частота застываний варьирует от 20 до 60% [29–32].

Патофизиология застываний также имеет комплексную структуру. Результаты недавно проведенного исследования показали [33], что основной вклад в развитие застываний вносит нарушение формирования временного цикла ходьбы (дизавтономия ходьбы), при котором происходит укорочение длины цикла шага до застываний и увеличение вариабельности циклов между собой. Застывания также могут усугубляться нарушением внимания, постуральной неустойчивостью (трудностями при переносе массы тела с одной ноги на другую), нарушением сокращения мышц антагонистов в нижних конечностях [33].

Методы исследования нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости, падений и застываний при БП приведены в **таблице**.

Фармакотерапия нарушений ходьбы при БП

Оптимизация дофаминергического лечения остается основной стратегией в медикаментозном подходе лечения нарушений ходьбы при БП. На ранних стадиях заболевания походка часто значительно улучшается на фоне заместительной дофаминергической терапии, однако на поздних стадиях комплексные нарушения ходьбы меньше реагируют на стандартное фармакологическое лечение. У пациентов с флюктуациями комплексные нарушения походки могут происходить либо только в период выключения, либо в период включения и выключения. У небольшого числа больных застывания происходят только в период включения, но пациенты все равно испытывают нарушения ходьбы, несмотря на улучшение других моторных симптомов. Во всех случаях определение влияния дофаминергической терапии на нарушения ходьбы при БП является первым шагом к подбору медикаментозного лечения. До сих пор не определена четкая стратегия терапии тех нару-

Методы исследования нарушений ходьбы, постуральной неустойчивости, падений и застываний при БП

Investigation methods for gait disorders, postural instability, falls and freezing in Parkinson disease

Стабилометрия [34]	Метод регистрации положения и колебаний проекции центра тяжести тела на плоскость опоры. Стабилометрическая платформа представляет собой опорную платформу, на которой размещается обследуемый. В нее встроены силоизмерительные датчики, являющиеся одновременно и элементами опоры. Регистрация усилия, приходящегося на каждый датчик, позволяет вычислять суммарную реакцию опоры и координаты центра давления тела на плоскость опоры
Опросник по застываниям [35]	Оценивает застывания при ходьбе (не связанные с падениями) у пациентов с БП, их частоту, нарушения походки, а также взаимосвязь клинических симптомов и ходьбы
Новый опросник застываний [36]	Помимо вышеуказанных параметров позволяет также оценить застывания в состоянии включения и выключения
Шкала эффективности падений [37]	Оценивает выраженность страха, который испытывает пациент при выполнении каждодневных бытовых действий. Данная шкала представляет собой опросник из 10 вопросов. Испытуемые должны ответить на каждый вопрос с помощью баллов, от 0 до 10
Краткая батарея тестов физической активности [38]	Исследует скорость походки, мышечную силу, равновесие у пожилых пациентов. Имеет градацию от 0 до 12 баллов. Используется в качестве инструмента мониторинга функции ходьбы у пожилых людей, в том числе при реабилитационных мероприятиях
Тест баланса Берга [39]	Оценивает баланс у пожилых людей путем изучения эффективности решения функциональных задач. Шкала состоит из 14 пунктов, которые требуют от испытуемых поддерживать положения различной степени сложности
Тест оценки систем поддержания равновесия [40]	Оценивает функцию 6 систем, участвующих в поддержании равновесия: биомеханические параметры, устойчивость, постуральный ответ, постуральную адаптацию, сенсорную ориентацию, динамическое равновесие во время ходьбы и когнитивные параметры
Шкала нарушений ходьбы и равновесия [41]	Оценивает 14 различных параметров походки и равновесия для определения тяжести нарушений ходьбы
Шкала оценки ходьбы при БП [42]	Оценивает нарушения, функциональные особенности, а также социально-экономическое влияние нарушений ходьбы и равновесия при БП

шений походки, которые устойчивы к дофаминергическим препаратам. Предполагается, что эти нарушения появляются на поздних стадиях заболевания, они связаны с вовлечением недофаминергических нейромедиаторных систем. Это в свою очередь привело к появлению новых подходов в фармакотерапии. К ним относится использование метилфенидата, который ингибирует пресинаптический дофамин и норадреналиновые переносчики, особенно в стриатуме и префронтальной коре. В одном из исследований эффектов препарата было выявлено небольшое и преходящее улучшение ходьбы. При этом в другой научной работе продемонстрировано [43], что 3-месячный прием метилфенидата в высоких дозах у пациентов, получающих стимуляцию STN, значительно уменьшал гипокинезию и застывания при ходьбе.

Следует отметить, что снижение дофамина вызывает глутаматергическую гиперактивность головного мозга в целом, но особенно в STN и его проекциях в педункуло-понтинное ядро (PPN). Мемантин снижает NMDA-глутаматергическую гиперактивность, и улучшение движения в экспериментах на крысах. В недавнем исследовании, в котором изучали влияние препарата на аксиальные симптомы на поздних стадиях БП, был выявлен незначительный эффект на силу аксиальной мускулатуры без улучшения равновесия.

Известно, что гибель холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта и PPN при БП, а также их проекций в лобной доле, обуславливают ухудшение когнитивных функций. Дефицит холинергической передачи может негативно влиять непосредственно на равновесие больных, нарушая внимание, способствуя высокому риску падений, что было замечено у пациентов с деменцией и пациентов, принимающих антихолинергическое лечение. В рандомизированном, плацебо—контролируемом исследовании,

включавшем 23 пациента с БП, применение 10 мг донезпила (центральный ингибитор холинэстеразы) уменьшало частоту падений. Подобный эффект был получен только в группе пациентов с высокой частотой падений, в то время как среди других групп значительной разницы после приема препарата выявлено не было [43].

Нарушения ходьбы и стимуляция STN

Вследствие выраженного полиморфизма клинических проявлений и сложного многофакторного патогенеза нейродегенеративного процесса применение медикаментозной терапии при БП может иметь ряд серьезных ограничений. Выполнение глубокой стимуляции головного мозга (DBS deep brain stimulation) в настоящее время рассматривается как высокоэффективный и достаточно безопасный метод коррекции проявлений и осложнений медикаментозной терапии БП [44, 45]. Активное и широкое распространение глубокой стимуляции мозга в лечении пациентов с БП приобрело после появления сообщений об эффекте стимуляции GPI и STN [27, 45, 46].

При стимуляции STN наибольшая эффективность отмечена в виде регресса таких клинических проявлений заболевания, как тремор, ригидность, брадикинезия, нарушения походки и постуральная неустойчивость [47]. Метаанализ 27 исследований [3, 6], фокусировавшихся на исследовании влияния стимуляции STN на скорость ходьбы, выявил: 1) значительный или умеренный эффект на скорость ходьбы; 2) повышение скорости передвижения вне зависимости от того, в каком периоде находился пациент (on или off); 3) как односторонняя, так и двусторонняя стимуляция увеличивали скорость передвижения больных.

В недавних работах по STN DBS [48] отмечено улучшение ходьбы и уменьшение постуральной неустойчивости у 55—65% пациентов с БП в течение первого года по-

сле имплантации электродов. Оценка этих параметров показала преимущественное уменьшение брадикинезии при ходьбе, увеличение ширины шага, увеличение амплитуды движений тела и содружественных движений верхних и нижних конечностей при ходьбе. При этом частота шага чаще всего оставалась неизменной. Такие временные характеристики, как вариабельность шагов и время переноса нижних конечностей во время ходьбы, также оставались практически неизменными после стимуляции [49].

Следует отметить, что позитивное впечатление исследователей от STN DBS может контрастировать с субъективными ощущениями пациентов после операции. Около 42% больных отмечают послеоперационное ухудшение, особенно это касалось риска падений и застываний при ходьбе [50]. К факторам, влияющим на ходьбу, на фоне DBS относят локализацию электродов и частоту стимуляции. В ходе исследований было выявлено, что стимуляция задней половины STN в большей степени влияла на скорость передвижения, ширину шага и равновесие при ходьбе, чем стимуляция передней части (в основном за счет связи данной зоны с лобными долями, главным образом, с первичной моторной корой, в меньшей степени — с премоторными зонами и лобным центром зрения) [49].

Существуют клинические наблюдения стимуляции переднемедиальной части STN, сопровождавшиеся возникновением застываний при ходьбе и гипокинезии [51]. Подобные результаты подчеркивают важность точной установки электродов и тщательного внутри операционного клинического и нейрофизиологического мониторинга. Исследования, посвященные влиянию частоты стимуляции на нарушения ходьбы, определили, что изменение программы стимуляции с 130 до 60 Hz позволяет уменьшить нарушения походки и застываний примерно у 85% пациентов в течение 8 мес катаретического наблюдения. Различные факторы могут способствовать отсутствию влияния STN DBS на нарушения ходьбы, но их следует тщательно дифференцировать с самим процессом прогрессирования заболевания [52].

При изучении влияния DBS на застывания были получены результаты, которые напрямую зависели от течения заболевания. На ранних стадиях БП застывания при ходьбе отмечаются у 26% пациентов, они в большинстве случаев поддаются коррекции леводопой. У таких пациентов STN DBS также будет положительно влиять на данный симптом, повторяя эффект леводопы до хирургического вмешательства. При леводопа-резистентных застываниях, которые появляются на поздних стадиях болезни, глубинная стимуляция не будет давать подобного эффекта, особенно если застывания являются одной из основных жалоб [53].

Данные двух рандомизированных исследований, которые сравнивали эффективность оптимальной медикаментозной терапии и стимуляцию STN и GPI в плане воздействия на нарушения ходьбы и постуральной устойчивости, были опубликованы недавно, причем лучший результат был выявлен у пациентов при стимуляции [3, 47, 54]. В целом влияние STN DBS на основные характеристики ходьбы напоминает эффекты высоких доз леводопы, хотя леводопа в некоторых случаях может быть немного более эффективна в улучшении длины шага и скорости передвижения. При сравнении эффективности комбинированного действия STN DBS в сочетании с фармакотерапией и изолированным приемом леводопы ком-

бинированное лечение имело больший суммарный эффект [49].

Нарушения ходьбы и стимуляция GPI

Систематический обзор 9 исследований [49], изучавших влияние GPI DBS — на нарушения походки и постуральную неустойчивость в течение года после операции, выявил, что стимуляция значительно улучшала аксиальные симптомы у пациентов, не получающих фармакотерапию. Эффект был менее выражен у пациентов, принимавших лекарственную терапию. Особенно было заметно влияние данного вида стимуляции на отдельные аспекты походки: скорость ходьбы увеличивалась за счет незначительного увеличения длины шага и модуляции ритма передвижения. Таким образом, эффект GPI DBS отличается от STN DBS, которая изменяет в основном длину шага без влияния на ритм ходьбы.

В другой работе при изучении эффективности GPI DBS, определен значительный эффект стимуляции на механизмы коррекции осанки, такие как улучшение переноса центра давления на опорную сторону и снижение наклона амплитуды движений плеча в сторону опоры, увеличение скорости передвижения голеностопного сустава. Следует отметить, что в сравнении с GPI DBS леводопа была более эффективна в улучшении постуральных нарушений и походки.

Выбор STN или GPI в качестве мишени стимуляции при нарушениях ходьбы и равновесия до сих пор остается предметом дебатов. Метаанализ выявил незначительно меньший эффект на данные симптомы GPI DBS по сравнению с STN DBS в течение первого года после имплантации электродов. В многоцентровом исследовании, сравнивавшем эти 2 вида стимуляции на протяжении 5—6-летнего периода, определены более выраженный противоакINETический эффект STN DBS, но меньшее количество побочных эффектов при GPI DBS. При оценке качества жизни в течение 6-месячного периода у пациентов с обоими видами стимуляций отмечено улучшение физических и психосоциальных параметров, однако после 3 лет стимуляции такой критерий, как частота амбулаторных обращений, увеличился у пациентов с GPI DBS [49].

Нарушения ходьбы и стимуляция PPN

Идея стимуляции PPN у пациентов БП с устойчивыми к лечению нарушениями походки основана на суждении о патологически сниженной активности ядер ствола в локомоторной зоне среднего мозга. В одном из исследований на фоне этого вида стимуляции пациенты отмечали снижение частоты падений и застываний (большинство из них не были подходящими кандидатами для STN DBS из-за наличия симптомов, устойчивых к лечению леводопой) [55]. Другое двойное слепое контролируемое исследование, изучавшее двустороннюю PPN DBS (25 Hz), не выявило обнадеживающих результатов: длительность эпизодов застывания в периоде выключения снизилась незначительно, так же как и число падений, связанных с этими застываниями. Одна из успешных терапевтических комбинаций была описана на 7 пациентах с БП, при которой проводилась одновременная стимуляция PPN DBS и каудальной части неопределенной зоны (zona incerta) субталамуса (cZi). Было выявлено значительное улучшение аксиальных симптомов, особенно в периоде включения, которое сопровождалось кумулятивными эффектами на

уровне регионарного церебрального кровотока, что позволило эффективно совместить подкорковый и корковый эффекты [49].

Нарушения ходьбы и стимуляция спинного мозга

Наряду с лечением болевых синдромов стимуляция спинного мозга может использоваться для лечения аксиальных симптомов при БП. Первые сообщения об использовании данного метода лечения были сделаны Gildenberg в 1978 г. [56], который применил высокочастотную стимуляцию задних столбов на уровне C1—C2 для лечения спастической кривошеи. Однако полученные результаты не были обнадеживающими, данная терапия не приобрела широкого распространения. В 2009 г. R. Fuentes и соавт. продемонстрировали, что стимуляция на уровне верхних сегментов торакального отдела спинного мозга может положительно влиять на передвижение у моделей грызунов с БП [57].

В одном из исследований [58], включавшем 5 пациентов с БП с нарушениями походки и изучавшем применение спинномозговой стимуляции у пациентов с БП, после 6 мес терапии длина шага больных стала сопоставима с длиной шага у пациентов с более короткой длительностью заболевания в состоянии включения. При этом скорость переноса опоры также увеличилась с 63,2 см/с до стимуляции до 84,0 см/с через 6 мес после, что сопоставимо с параметрами пациентов с БП без значительных нарушений походки (93,5 см/с). Следует отметить, что применение стимуляции спинного мозга у пациентов, ранее получавших стимуляцию STN, также определило положительный устойчивый эффект данной терапии на нарушения ходьбы и частоту падений [59]. Влияние данного метода лечения на застывание было изучено на различных частотах стимуляции (60 и 300 Гц) [60]. В ходе исследования было определено, что стимуляция спинного мозга на высоких частотах снижает время постуральной адаптации и застываний, при этом стимуляция с частотой 300 Гц является более эффективной, чем 60 Гц. Следует отметить, что данная процедура не влияет на реактивный постуральный контроль. Одной из гипотез, объясняющих подобный эффект, является вовлечение дополнительной моторной коры в модуляцию постуральной адаптации.

В большинстве работ, посвященных эффекту стимуляции спинного мозга на походку у пациентов с БП, было

ограниченное число пациентов, различные параметры стимуляции, варианты электродов и уровни стимуляции, что не позволяет сделать более широкие выводы о данном методе лечения. Будущие проспективные исследования с длительным периодом наблюдения будут направлены на установление наиболее оптимальных параметров и уровней стимуляции, а также выработку критериев отбора для данной процедуры.

Реабилитация нарушений ходьбы у пациентов с БП

Реабилитационные мероприятия имеют существенное значение в лечении нарушений ходьбы при БП, особенно если они применяются в рамках мультидисциплинарного подхода. К наиболее используемым реабилитационным мероприятиям относятся:

— физиотерапия и кинезитерапия (включающая функциональный тренинг ходьбы, в том числе с использованием приборов, физические упражнения, тренировки на многозадачность);

— трудовая терапия (направленная на снижение ограничений в бытовой среде, ежедневное планирование с целью уменьшения стрессовых моментов);

— когнитивно-поведенческая терапия (позволяет уменьшить страх падений, улучшает регуляторные функции) [61].

Заключение

Таким образом, DBS представляет собой важную составляющую часть лечения нарушений походки при БП. Эффект данного метода лечения больше распространяется на амплитуду движений, чем временные параметры ходьбы. Влияние DBS на застывания зависит от течения болезни, показывая лучший результат коррекции застываний, появившихся на более ранних стадиях заболевания и чувствительных к терапии леводопой. Точная локализация электродов (задняя часть STN), правильный подбор программы стимуляции и тщательный отбор пациентов для проведения данной процедуры послужит залогом успеха лечения и позволит избежать появления побочных эффектов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суховерская О. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2011;6:16–24. Sukhovskaya O. Parkinson disease and parkinsonian syndromes: diagnosis and treatment. *Mezhdunarodnii Nevrologichnii Zhurnal*. 2011;6:16–24. (In Russ.).
2. Ferreira J, Katzenschlager R, Bloem B, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;20(1):5–15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>
3. Kumar R, Lozano A, Sime E, Lang A. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology*. 2003;61(11):1601–1604. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000096012.07360.1c>
4. Storch A, Schneider C, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri KR, Koch R, Reichmann H, Ebersbach G. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: Severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 2013;80(9):800–809. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318285c0ed>
5. Кореньюк В.А., Сосновский Е.А., Мануилова А.А., Ралько М.А., Бейдук А.С., Радюхин А.Р., Козловская Д.М., Зарожная М.С. Хирургическое лечение болезни Паркинсона. *Молодой ученый*. 2018;16:29–31. Korenyuk VA, Sosnovskii EA, Manuilova AA, Kozlovskaya DM, Zarozhnaya NS. Surgical treatment of Parkinson Disease. *Molodoy Ucheniy*. 2018;16:29–31. (In Russ.).
6. Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Шабалов В.А. Сравнительное исследование эффективности нейрохирургического лечения (электростимуляция субталамического ядра) и медикаментозной терапии у больных на развернутой стадии болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;6:55–61. Bril EV, Tomskiy AA, Gamaleya AA, Shabalov VA, Fedorova NV, Dekopov AV, Bondarenko AA, Buklina SB, Gubareva NN. A comparative study of the efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and phar-

- macological treatment in advanced Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;6:55-61. (In Russ.).
7. Singleton A, Farrer M, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: Progress and therapeutic implications. *Movement Disorders*. 2013;28(1):14-23. <https://doi.org/10.1002/mds.25249>
 8. Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Movement Disorders*. 2013;28(11):1552-1559. <https://doi.org/10.1002/mds.25675>
 9. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt J. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2013;28(11):1474-1482. <https://doi.org/10.1002/mds.25613>
 10. Brusse KJ, Zimdars S, Zalewski KR, Steffen TM. Testing Functional Performance in People With Parkinson Disease. *Phys Ther*. 2005;85:134-141. <https://doi.org/10.1093/ptj/85.2.134>
 11. Himann J, Cunningham D, Rechnitzer P, Paterson D. Age-related changes in speed of walking. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1988;20(2):161-166.
 12. White D, Neogi T, Nevitt M, Peloquin CE, Zhu Y, Boudreau RM, Cauley JA, Ferrucci L, Harris TB, Satterfield SM, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Yuqing, Zhang Y. Trajectories of Gait Speed Predict Mortality in Well-Functioning Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2012;68(4):456-464. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls197>
 13. Morris M, Matyas T, Iansek R, Summers J. Temporal Stability of Gait in Parkinson's Disease. *Phys Ther*. 1996;76(7):763-777. <https://doi.org/10.1093/ptj/76.7.763>
 14. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E, Fox M, Guralnik JM. Physical Performance Measures in the Clinical Setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):314-322. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51104.x>
 15. Elbers R, Wegen E, Verhoef J, Kwakkel G. Is gait speed a valid measure to predict community ambulation in patients with Parkinson's disease? *J Rehabil Med*. 2013;45(4):370-375. <https://doi.org/10.2340/16501977-1123>
 16. Roper J, Kang N, Ben J, Cauraugh J, Okun M, Hass C. Deep brain stimulation improves gait velocity in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2016;263(6):1195-1203. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8129-9>
 17. Ellis T, Cavanaugh J, Earhart G, Fordd MP, Foremane KB, Thackeraye A, Thiesef MS, Dibblee LE. Identifying clinical measures that most accurately reflect the progression of disability in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;25:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.006>
 18. Boonstra T, van der Kooij H, Munneke M, Bloem B. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol*. 2008;24(4):461-471. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e328305bdaf>
 19. Hely M, Reid W, Adena M, Halliday G, Morris J. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*. 2008;23(6):837-844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
 20. Stack E, Ashburn A, Jupp K. Strategies used by people with Parkinson's disease who report difficulty turning. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(2):87-92. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.08.008>
 21. Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Calabrese E, Mazzoleni P, Nemni R, Ferrarin M. The association between impaired turning and normal straight walking in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2007;26(2):172-178. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.04.010>
 22. Willems A, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, Kwakkel G, van Wegen E, Jones D. Turning in Parkinson's disease patients and controls: The effect of auditory cues. *Movement Disorders*. 2007;22(13):1871-1878. <https://doi.org/10.1002/mds.21445>
 23. Huxham F, Gong J, Baker R, Morris M, Iansek R. Defining spatial parameters for non-linear walking. *Gait Posture*. 2006;23(2):159-163. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2005.01.001>
 24. Yogeve-Seligmann G, Hausdorff J, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*. 2008;23(3):329-342. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>
 25. Bloem B, Grimbergen Y, van Dijk J, Munneke M. The «posture second» strategy: A review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248(1-2):196-204. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>
 26. Vaugoyeau M, Viel S, Assaiante C, Amblard B, Azulay J. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2007;146(2):852-863. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.01.052>
 27. Selikhova M, Kempster P, Revesz T, Holton J, Lees A. Neuropathological findings in benign tremulous Parkinsonism. *Movement Disorders*. 2012;28(2):145-152. <https://doi.org/10.1002/mds.25220>
 28. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, Fahn S. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*. 1992;42(2):333-333. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.2.333>
 29. Lamberti P, Armenise S, Castaldo V de Mari M, Iliceto G, Tronci P, Serlenga L. Freezing Gait in Parkinson's Disease. *Eur Neurol*. 1997;38(4):297-301. <https://doi.org/10.1159/000113398>
 30. Giladi N, McDermott M, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C, The Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*. 2001;56(12):1712-1721. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1712>
 31. Giladi N, Treves T, Simon E, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Paleacu D, Korczyn AD. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2001;108(1):53-61. <https://doi.org/10.1007/s007020170096>
 32. Shoulson I, Oakes D, Fahn S, Lang A, Langston JW, LeWitt P, Olanow CW, Penney JB, Tanner C, Kiebertz K, Rudolph A, the Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and to-copherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol*. 2002;51(5):604-612. <https://doi.org/10.1002/ana.10191>
 33. Okuma Y. Freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006;253(7):27-32. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7007-2>
 34. Sudarsky L. Gait Disorders Among Elderly Patients. *Arch Neurol*. 1983;40(12):740. <https://doi.org/10.1001/archneur.1983.04050110058009>
 35. Giladi N, Shabtai H, Simon E, Biran S, Tal J, Korczyn A. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000;6(3):165-170. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(99\)00062-0](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(99)00062-0)
 36. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Eldad Melamed E, Oertel W, Poewe WH, Fabrizio Stocchi F, Tolosa E. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(5):655-661. <https://doi.org/10.1002/mds.21745>
 37. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing*. 2005;34(6):614-619. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi196>
 38. Guralnik J, Ferrucci L, Simonsick E, Salive M, Wallace R. Lower-Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(9):556-562. <https://doi.org/10.1056/nejm199503023320902>
 39. Berg K. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*. 1989;41(6):304-311. <https://doi.org/10.3138/ptc.41.6.304>
 40. Horak F, Wrisley D, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to Differentiate Balance Deficits. *Phys Ther*. 2009;89(5):484-498. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080071>
 41. Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, Wankadia S, Caroline KS, Vuong KD, Protas E. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J Neurol Sci*. 2004;217(1):89-99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.09.005>
 42. Martínez-Martín P, Urra D, Quijano T, Gómez J, Utrero E, Piñero R, Andrés M. A New Clinical Tool for Gait Evaluation in Parkinson's Disease. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20(3):183-194. <https://doi.org/10.1097/00002826-199706000-00001>
 43. Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Movement Disorders*. 2013;28(11):1552-1559. <https://doi.org/10.1002/mds.25675>
 44. Гамалей А.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования. *Нервные болезни*. 2012;4:55-61.

- Gamaleya AA, Tomsii AA, Brill EV, Shabalov VA. Deep brain stimulation in movement disorders. Principles of programming. *Nervne Bolezni*. 2012;4:55-61. (In Russ.).
45. Munhoz R, Cerasa A, Okun M. Surgical Treatment of Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00065>
 46. Sidiropoulos C, Walsh R, Meoni S, Moro E. Surgical Treatment of Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(3):211-212. <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0174-9>
 47. Merola A, Rizzi L, Zibetti M, Artusi CA, Montanaro E, Angrisano S, Lanotte M, Rizzone MG, Lopiano L. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;85(5):552-559. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305271>
 48. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D and Benabid A-L. Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(16):1105-1111. <https://doi.org/10.1056/nejm199810153391603>
 49. Pötter-Nerger M, Volkmann J. Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2013;28(11):1609-1615. <https://doi.org/10.1002/mds.25677>
 50. van Nuenen B, Esselink R, Munneke M, Speelman J, van Laar T, Bloem B. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008;23(16):2404-2406. <https://doi.org/10.1002/mds.21986>
 51. Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, Cinquepalmi A, Fronda C, Bergamasco B, Ducati A, Lanotte M. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci*. 2007;258(1-2):99-103. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.03.002>
 52. Moreau C, Defebvre L, Destee A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2008;71(2):80-84. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303972.16279.46>
 53. Ferraye M, Debû B, Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Movement Disorders*. 2008;23(2):489-494. <https://doi.org/10.1002/mds.21975>
 54. Rowland N, Sammartino F, Lozano A. Advances in surgery for movement disorders. *Movement Disorders*. 2016;32(1):5-10. <https://doi.org/10.1002/mds.26636>
 55. Stefani A, Lozano A, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130(6):1596-1607. <https://doi.org/10.1093/brain/awl346>
 56. Gildenberg P. Treatment of Spasmodic Torticollis by Dorsal Column Stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1978;41(1-4):113-121. <https://doi.org/10.1159/000102407>
 57. Fuentes R, Petersson P, Nicolescu M. Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: mechanistic approach. *European Journal of Neuroscience*. 2010;32(7):1100-1108. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07417.x>
 58. Samotus O, Parrent A, Jog M. Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders*. 2018;33(5):783-792. <https://doi.org/10.1002/mds.27299>
 59. Pinto de Souza C, Hamani C, Oliveira Souza C, Contreras WOL, dos Santos Ghilardi MG, Cury RG, Barbosa ER, Teixeira MJ, Fonoff ET. Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Movement Disorders*. 2017;32(2):278-282. <https://doi.org/10.1002/mds.26850>
 60. de Lima-Pardini A, Coelho D, Souza C, Souza CO, Maria dos Santos Ghilardi G, Garcia T, Voos M, Milosevic M, Hamani C, Teixeira LA, Fonoff ET. Effects of spinal cord stimulation on postural control in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Elife*. 2018;7. <https://doi.org/10.7554/elife.37727>
 61. Nonnekes J, Nieuwboer A. Towards Personalized Rehabilitation for Gait Impairments in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(1):101-106. <https://doi.org/10.3233/jpd-181464>

Поступила 23.07.19

Received 23.07.19

Принята к печати 31.07.19

Accepted 31.07.19