

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**ИСМАИЛОВА САЙКАЛ БААТЫРБЕКОВНА**

**ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ  
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ (L-ДОФА) ТЕРАПИИ И ДИНАМИКА  
НАРУШЕНИЙ ХОДЬБЫ ПРИ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ У  
ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

3.1.24. – Неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Прокопенко Семен Владимирович

Красноярск – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Эпидемиология болезни Паркинсона.....	14
1.2. Этиология и патогенез болезни Паркинсона .....	16
1.3. Клинические проявления болезни Паркинсона.....	19
1.3.1. Моторные проявления болезни Паркинсона .....	20
1.3.2. Немоторные проявления болезни Паркинсона.....	22
1.4. Диагностика болезни Паркинсона .....	25
1.5. Лечение моторных проявлений при болезни Паркинсона .....	27
1.6. Лечение когнитивных нарушений при болезни Паркинсона.....	28
1.7. Нелекарственная коррекция функции ходьбы при болезни Паркинсона .....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
2.1. Дизайн и популяция исследования .....	39
2.2. Клиническая характеристика «I а» подгруппы .....	42
2.3. Клиническая характеристика «I b» подгруппы.....	43
2.4. Клиническая характеристика «II а» подгруппы .....	44
2.5. Клиническая характеристика «II b» подгруппы .....	45
2.6. Методы диагностики, используемые в исследовании .....	46
2.7. Методы оценки состояния когнитивных функций в группе «I».....	48
2.8. Методы диагностики функции ходьбы, равновесия и двигательных проявлений в группе «II» .....	51
2.9. Методы коррекции нарушений ходьбы, используемые в группе II .....	56
2.9.1. Авторский метод коррекции нарушений ходьбы при БП, основанный на стимуляции фазы переноса (метод АФП) .....	56
2.9.2. Метод «свободной ходьбы» .....	59
2.10. Методы статистической обработки результатов .....	59

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ (L-ДОФА) ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА .....	61
3.1. Общая интегративная характеристика пациентов группы «I».....	61
3.2. Сравнительная оценка подгрупп «I а» и «I б» на сопоставимость основных показателей и противопаркинсонической терапии .....	63
3.3. Результаты оценки состояния когнитивных функций в подгруппе «I а» .....	64
3.4. Результаты оценки состояния когнитивных функций в подгруппе «I б» .....	72
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ НАРУШЕНИЙ ХОДЬБЫ ПРИ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА .....	84
4.1. Общая интегративная характеристика пациентов группы «II» до курса нелекарственной коррекции нарушений ходьбы .....	84
4.2. Результаты оценки функции ходьбы, равновесия и двигательных проявлений у пациентов группы «II» до курса нелекарственной коррекции нарушений ходьбы .....	86
4.3. Сравнительная оценка сопоставимости подгрупп «II а» и «II б» по показателям объективной оценки кинематических параметров ходьбы методом «ЛА – 1» и функциональных шкал до курса нелекарственной коррекции нарушений ходьбы .....	91
4.4. Результаты нелекарственной коррекции нарушений ходьбы с применением авторского метода, основанного на активизации фазы переноса, у пациентов подгруппы «II а» .....	92
4.4.1. Результаты катамнестического исследования в подгруппе «II а» .....	103
4.5. Результаты нелекарственной коррекции нарушений ходьбы с применением метода «свободной ходьбы» у пациентов подгруппы «II б».....	104
4.6. Сравнительная эффективность нелекарственных методов коррекции нарушений ходьбы в подгруппах «II а» и «II б» по данным функциональных шкал DGI, BBS, UPDRS-III .....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109

ВЫВОДЫ .....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....	154
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....	155
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 .....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 .....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ 5 .....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ 6 .....	165
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ .....	168
СПИСОК ТАБЛИЦ .....	170

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Как известно, болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, представленное комплексом моторных и немоторных проявлений [2, 167, 195]. Распространенность БП значительно увеличивается с возрастом, достигая 1% в группе старше 60 лет и 4% после 75 лет [1, 5, 19, 31, 195].

Ведущими нарушениями, резко снижающими качество жизни при БП, несомненно, являются нарушения функции ходьбы и когнитивные расстройства (КР) [22, 34, 65–67, 78, 168, 215, 210]. Если моторные проявления БП, в частности нарушения ходьбы, являются «ключевым» внешним признаком БП, то КР, развиваясь исподволь, в 78,2 % случаях в течение 8 лет приводят к состоянию деменции [168]. Одним из основных моментов в установлении диагноза БП является незамедлительный кратковременный эффект восстановления двигательных функций в ответ на применение L-ДОФА терапии. Однако, с нашей точки зрения, остается неясным вопрос об аналогичной реакции когнитивных функций.

В коррекции проявлений гипокинезии при БП, в частности нарушений ходьбы, общеизвестны возможности нелекарственного улучшения двигательных функций различными способами: метод темпо-ритмовой коррекции [25, 188], танс-терапия [58, 101], китайская гимнастика тай-чи [214], компьютеризированные методы с применением виртуальной реальности (ВР) или биологической обратной связи (БОС). Тем не менее поиск новых нелекарственных методов коррекции проявлений гипокинезии остается актуальным.

Уменьшение длины шага (ДШ), замедление скорости ходьбы, увеличение времени двойной опоры и нарушение инициации ходьбы – составляющие компоненты патологического стереотипа ходьбы при БП. Ключевым звеном этих нарушений может являться патологически измененная фаза переноса.

Целесообразно, с нашей точки зрения, создание способа коррекции нарушений ходьбы при БП, основанного на активизации фазы переноса.

Таким образом, два, казалось бы, разных клинических аспекта БП требуют своего изучения – оценка динамики состояния когнитивных функций в ответ на дофаминергическую терапию и апробация метода коррекции нарушений ходьбы, основанного на активизации фазы переноса. Перспективой пересечения этих тем в будущем будет являться, по нашему мнению, возможность «перекрестной коррекции» нарушенных функций – уменьшение выраженности КР (при доказательстве их лабильности) посредством применения двигательных реабилитационных программ и вероятном уменьшении проявлений гипокинезии при использовании специально подобранных когнитивных нагрузок.

В настоящее время немоторным проявлениям БП уделяется всё больше внимания, а реабилитационное воздействие для коррекции двигательных проявлений БП рассматривается как дополнительный метод лечения [148, 222]. Известно, что некоторые группы противопаркинсонических препаратов положительно влияют на состояние когнитивных функций. Так, например, изучено влияние пирибедила и амантадина сульфата в коррекции КР при БП и других заболеваниях, сопровождающихся лобно-подкорковой дисфункцией [14, 24, 39, 40]. Естественно, эффект достигался относительно постепенно, параллельно с изменением моторных проявлений БП. Общеизвестен драматический эффект препаратов леводопы на моторные проявления БП [135, 143], однако остается неясным наличие подобного эффекта на состояние когнитивных функций. Традиционно КР степени деменции при БП корректируются классическими противодementными препаратами (антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA) – рецепторов, антихолинэстеразные).

Состояние гипокинезии при БП может корректироваться при использовании ряда нелекарственных методов [148, 216, 222]. К методам восстановления нарушений ходьбы и равновесия при БП относятся аэробные циклические тренировки – ходьба на беговой дорожке и скандинавская ходьба [148]; компьютеризированные методы, основанные на ВР и БОС [130, 141, 224]; методы темпо–ритмовой стимуляции [25-27], данс–терапия [100, 123]; метод тай–чи [124,

214, 219] и др. Несмотря на существующие лекарственные и нелекарственные возможности коррекции нарушений ходьбы и гипокинезии при БП, разработка новых оригинальных эффективных методов воздействия, с учётом биомеханических и нейрофизиологических особенностей, является актуальной. В то же время, рядом мета-анализов рандомизированных клинических исследований было установлено положительное влияние аэробных физических упражнений на выраженность КР при БП. В частности, было выявлено улучшение состояния регуляторных функций; кроме этого, активные занятия физическими упражнениями были ассоциированы с меньшим прогрессированием КР в отличие от группы контроля [47, 48]. Согласно клиническим рекомендациям «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма», утвержденным Минздравом России от 2022 года, физические упражнения рекомендованы как метод коррекции недементных КР при БП (уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендаций – А).

Таким образом, оценка динамики состояния когнитивных функций на фоне приема препаратов леводопы, создание нового метода коррекции нарушений ходьбы при БП, позволят не только добиться ряда непосредственных результатов (зарегистрировать когнитивные флуктуации на фоне приема L-ДОФА терапии, определить оптимальное время для оценки КР, использовать в неврологической практике ещё один нелекарственный метод коррекции гипокинезии при доказательстве его эффективности), но и определить перспективу взаимной коррекции основных проявлений БП – когнитивных нарушений посредством двигательных реабилитационных мероприятий и двигательных нарушений посредством активизации когнитивных функций.

### **Цель исследования**

Оценка динамики состояния когнитивных функций в процессе медикаментозного лечения L-ДОФА препаратами и динамики функции ходьбы в процессе целенаправленной её коррекции с использованием авторского метода активизации фазы переноса у пациентов с болезнью Паркинсона.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние когнитивных функций на «пике» действия препаратов леводопы и через 6 месяцев на «исходе» действия препаратов леводопы у пациентов с болезнью Паркинсона, 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра.

2. Оценить состояние когнитивных функций на «исходе» действия препаратов леводопы и через 6 месяцев на «пике» действия препаратов леводопы у пациентов с болезнью Паркинсона, 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра.

3. Создать и оценить эффективность авторского метода коррекции ходьбы, основанного на активизации фазы переноса у пациентов с болезнью Паркинсона, 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра.

4. Оценить эффективность применения метода «свободной ходьбы» для улучшения локомоторных функций у пациентов с болезнью Паркинсона, 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра.

5. Сравнить результаты применения авторской методики и метода «свободной ходьбы» в коррекции двигательных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона, 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра.

### **Научная новизна**

Впервые проведена оценка состояния когнитивных функций на «пике» и «исходе» действия препаратов леводопы у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра; установлено наличие флуктуации состояния когнитивных функций в виде статистически значимого улучшения на «пике» действия леводопы и снижения когнитивного статуса на «исходе» действия леводопы.

Впервые, с использованием метода лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА-1», получены объективные критерии нарушения параметров ходьбы у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра.



Впервые, доказана эффективность применения метода активизации фазы переноса (метод АФП) у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра. В частности, установлено улучшение таких параметров ходьбы как средняя ДШ и время шага (ВШ), средняя скорость ходьбы, коэффициенты асимметричности ходьбы; уменьшение в целом выраженности моторных проявлений, снижение риска падений и улучшение равновесия.

Доказано достоверное преимущество применения метода АФП в сравнении с методом «свободной ходьбы» (по параметрам ДШ, ВШ, средней скорости ходьбы, показателям вариабельности шага по длине и времени) у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра. При использовании метода АФП установлен также сравнительно лучший эффект в коррекции проявлений гипокинезии и ригидности, а также более значимое снижение риска падений и улучшение функции равновесия.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

**Теоретическая значимость работы** заключается в подтверждении определённого единства в патогенезе формирования, казалось бы, разных синдромов, в частности гипокинезии и КР при БП. Это установлено оценкой динамики состояния когнитивных функций на этапах «пика» и «исхода» дозы препаратов леводопы, что в принципе повторяет закономерности динамики моторных проявлений. Подтверждена гипотеза о возможности коррекции синдрома в целом при точечном воздействии на его отдельные проявления. Авторский метод, основанный на активизации «заднего толчка» стопы и, как следствие, фазы переноса, приводит к достоверному уменьшению проявлений гипокинезии и улучшает функцию ходьбы у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра. Метод является довольно простым, удобным в применении и имеет низкую себестоимость. Получен патент на изобретение от 05.05.2017г. № 170762 «Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни».

**Подтверждением практической значимости является** формирование конкретных рекомендаций по времени проведения нейропсихологического обследования у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра, а именно на «пике» дозы препаратов леводопы. Таким образом снижается вероятность неверной интерпретации степени выраженности и характера имеющихся КР.

### **Внедрение полученных результатов в практику**

Созданный метод коррекции нарушений ходьбы, основанный на активизации фазы переноса, внедрен в деятельность ФСНКЦ ФМБА России (акт внедрения от 02.09.2022г.) и Профессорской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (акт внедрения от 06.10.2022г.). Результаты работы внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (акт внедрения от 20.07.2022г.).

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования явились пациенты с установленным диагнозом БП, 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен–Яра, имеющие нарушения когнитивных функций и функции ходьбы. В исследовании применялись клинический, инструментальный, статистический, аналитический методы.

Проспективное исследование в параллельных группах включало оценку нейропсихологического статуса с применением комплекса шкал и оценку состояния двигательных функций, в том числе функции ходьбы и равновесия, с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА–1», трехмерного видеоанализа движений (ВАД) на аппарате Vicon Motion Capture System и комплекса функциональных шкал.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Оценка состояния когнитивных функций у пациентов с БП на «пике» и «исходе» действия препаратов леводопы свидетельствует о наличии влияния

дофаминергической терапии на когнитивный статус пациента с БП. Выявлена динамика состояния когнитивных функций в зависимости от времени действия леводопы – улучшение состояния когнитивных функций на «пике» L-ДОФА терапии и ухудшение в состоянии «исхода». Когнитивные флуктуации были представлены в первую очередь колебанием лобно-подкорковых функций, опосредованно влияющих на зрительно-пространственные и функцию памяти. Установленные флуктуации когнитивных функций должны быть учтены при оценке нейропсихологического статуса в целом.

2. Использование метода АФП позволяет эффективно улучшить паттерн ходьбы у больных с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра, уменьшить выраженность моторных проявлений, снизить риск падений и улучшить равновесие.

3. Авторская методика, основанная на активизации фазы переноса, достоверно более эффективна в восстановлении нарушений ходьбы, равновесия и уменьшении моторных проявлений БП в сравнении с применением метода «свободной ходьбы».

### **Личный вклад автора**

Автором проведен самостоятельный анализ актуальной литературы по теме исследования, осуществлен патентно-информационный поиск, произведен сбор, сформирована база данных с последующим анализом и статистической обработкой материала. Всем участникам исследования проведены расширенные и детальные обследования: оценка неврологического статуса, оценка нейропсихологического статуса с применением шкал, объективная инструментальная оценка функции ходьбы, функциональная оценка функции ходьбы, равновесия, степени выраженности моторных проявлений болезни посредством применения набора шкал. Разработана в соавторстве методика коррекции ходьбы при БП с применением авторского изобретения «Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни». Разработана методика проведения нейропсихологического обследования пациентов с БП с помощью

функциональных шкал для количественной и качественной оценки когнитивных функций. Результаты исследования доложены на конференциях всероссийского и международного уровня, подготовлены научные печатные работы, в том числе на иностранном языке. Результаты исследования внедрены в учебный процесс вуза и практическую деятельность здравоохранения.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена использованием в работе современных методов обследования, критериями включения пациентов в исследование и подтверждается корректным применением методов статистического анализа при обработке результатов экспериментальных наблюдений.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на следующих конференциях:

1. Международный симпозиум «Training Program for Russian-Japan Leaders of Tomorrow» (Канадзава, 2018).
2. Международный конгресс «The 12th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM) World Congress (Париж, 2018).
3. Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы неврологии. Нейрореабилитация» (Красноярск, 2018).
4. Российский конгресс с международным участием «Физическая и Реабилитационная медицина» (Москва, 2018).
5. Очередное заседание краевого общества неврологов "Ассоциация неврологов Красноярского края" (Красноярск, 2019).
6. XI международный конгресс «Нейрореабилитация-2019» (Москва, 2019).
7. Международный конгресс «The 14th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases» AD/PD 2019 (Лиссабон, 2019).
8. XI Всероссийский съезд неврологов (Санкт-Петербург, 2019).
9. 4-й Российский конгресс с международным участием "Физическая и реабилитационная медицина", (Москва, 2020).

10. Ежегодный конгресс Международного общества расстройств движений Movement Disorders Society «MDS Virtual Congress 2021» (2021).
11. Международный симпозиум «2021 International Symposium on Biomedical Engineering and Computational Biology» (Гонконг, 2021).
12. Международный конгресс «The 15th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases» AD/PD 2021 (2021).
13. 5-й Российский конгресс с международным участием «Физическая и Реабилитационная медицина» (Москва, 2021).
14. V-Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений «Нейрофорум» (Москва, 2022).
15. Международный конгресс «The 16th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 2022 World Congress» (Лиссабон, 2022).
16. Заседание проблемной комиссии «Нейронауки» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол от 19.12.2022 г. № 6).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, а также цитируемых в Web of Science и Scopus, 1 методическое пособие, 1 патент.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 172 страницах печатного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения (объем без приложений – 153 страницы); иллюстрирована 22 рисунками и содержит 32 таблицы. Список литературы содержит 249 наименований: 40 отечественных и 190 зарубежных источников, а также 19 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология болезни Паркинсона

В целом, термином «паркинсонизм» представлена обширная группа экстрапирамидных заболеваний, характеризующихся такими проявлениями как гипокинезия, мышечная ригидность и тремор покоя. Наиболее распространённой нозологией из группы нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся синдромом паркинсонизма, является болезнь Паркинсона. Впервые БП была описана английским учёным Джеймсом Паркинсоном в 1817г. в его эссе о дрожательном параличе [140, 186], где он описывает основные проявления болезни. На долю этого заболевания приходится около 60–80 % всех случаев паркинсонизма [12]. БП — это хроническая, преимущественно возраст-ассоциированная патология центральной нервной системы, связанная с прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции.

В структуре паркинсонизма БП, будучи идиопатическим паркинсонизмом, занимает первое место. Заболеваемость БП в мире составляет 16—19 случаев на 100 000 населения в год [220]. Средняя распространённость БП в Европе составляет 108—257 случаев на 100 000 населения. С возрастом распространённость БП увеличивается, так, например, в возрастной группе старше 65 лет распространённость увеличивается в 6—10 раз, достигая 1289—1500 случаев на 100 000 населения [132, 133, 144].

Заболеваемость в России — от 8,6 до 16,3 на 100 000 населения в год [16]. Средний возраст дебюта БП приходится на 60—65 лет, и лишь у 4—10% больных отмечается ранний дебют БП в возрасте до 40 лет [134, 170, 229]. Пик заболеваемости приходится на возраст 70—79 лет и в последующем снижается [103, 120].

Распространённость БП напрямую связана с возрастом. По данным последних обзоров, доказан рост процента заболеваемости у лиц старшего поколения [76]. Данное предположение подтверждается результатами эпидемиологических исследований. В Испании распространённость БП среди лиц

80—84 лет составила 3247 на 100 000 населения (3,2%) [179], а среди более молодой группы пациентов — 1,5—1,9% [7]. В Японии [61] также отмечалась тенденция к увеличению распространённости в возрастной группе 75—79 лет (1256,9 на 100 000 населения) по сравнению с возрастной группой 70—74 лет (562,3 на 100 000 населения). Зависимость показателей распространённости от пола не выявлена [128, 178].

Исходя из возрастной структуры населения общая численность больных БП в России составляет 210 тысяч (от 54,8 до 139,9 на 100 000 населения) [16], при этом ежегодно диагностируется 20 тысяч новых случаев БП [19].

В г. Красноярске распространённость БП составляет 62,72 случая на 100 тысяч населения и 261,25 на 100 тысяч населения в возрастной группе старше 65 лет, что не отличается от таковых показателей в целом по России [28, 29]. По Красноярскому краю частота распространённости БП составляет 22,57 на 100 тысяч населения и 100,32 на 100 тысяч населения среди лиц старше 65 лет, что указывает на низкую выявляемость заболевания в краевых медицинских учреждениях первичного звена [28, 29].

Показатели смертности среди пациентов с БП выше, чем в популяции в среднем в 2 раза [12]. Риск смерти повышают наличие выраженных когнитивных расстройств, галлюцинаторного синдрома, дисфагии и наличие акинетико-ригидной формы болезни с ранним дебютом постуральных нарушений [64]. С внедрением препаратов леводопы в клиническую практику значительно улучшились показатели выживаемости больных. В исследовании, выполненном М. Ноehn и М. Уahr в 1967 г., было установлено, что более, чем у половины (61%) пациентов смерть наступала через 5—9 лет от дебюта заболевания. Сейчас же считается, что при дебюте заболевания в 60—65 лет средняя продолжительность жизни составляет 15—20 лет, что принципиально не отличается от показателей в общей популяции [109, 171].

С учётом увеличения средней продолжительности жизни и увеличения доли пожилых людей в общей численности населения, а также повышения качества медицинской помощи, оказываемой больным БП, в ближайшие десятилетия

следует ожидать роста численности больных БП. Авторы некоторых эпидемиологических исследований прогнозируют увеличение численности больных БП в мире к 2030г., согласно приведённым в исследовании данным, их число достигнет 8,7 млн [183].

## **1.2. Этиология и патогенез болезни Паркинсона**

К доказанным факторам риска БП относят пожилой возраст, мужской пол и генетическую предрасположенность или семейный анамнез; к вероятным — профессиональный или продолжительный контакт с пестицидами и гербицидами и к возможным — интоксикацию монооксидом углерода и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) [169].

В настоящее время БП принято считать полиэтиологичным заболеванием, поскольку лишь 5–10% случаев заболевания являются моногенными (наследственными) формами [2, 6, 11, 20, 38, 196]. При раннем дебюте БП (до 50 лет), в первую очередь, внимание уделяется генетическим факторам, в то время как при позднем дебюте более значимыми могут быть внешние факторы. Роль генетических факторов убедительно подтверждается многочисленными исследованиями, где обнаружена связь БП с полиморфизмом генов, ответственных за транспорт дофамина [2, 3, 59]. Прямым подтверждением являются семьи, в которых выявлялись типы наследования по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу [2, 3, 6, 38, 145, 196]. К настоящему моменту изучены генетические локусы 20 моногенных форм первичного паркинсонизма, наибольшее значение из них придают следующим шести — PARK1, PARK2, PARK6, PARK7, PARK8, PARK17 [3, 38, 56, 145, 196].

При использовании пестицидов и гербицидов возрастает риск более раннего начала паркинсонизма у лиц, проживающих в сельской местности. Степень их влияния зависит от дозы и обусловлена митохондриальной дисфункцией, вследствие чего происходит избирательная гибель нигростриарных нейронов и повышается агрегация альфа-синуклеина [16].



Избирательная гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции возможна так же при интоксикации МФТП. Патогенез в этом случае объясняется тем, что попадая в организм МФТП под действием моноаминоксидазы типа В (МАО-В) метаболизируется в 1-метил-4-фенил-пиридин (МФП), последний накапливаясь в митохондриях, вызывает блокаду митохондриального комплекса I и снижает продукцию аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), результатом чего является гибель нейронов чёрной субстанции [169]. Общеизвестно, что дофаминергические нейроны чёрной субстанции и базальных ганглиев имеют прямое отношение к функционированию двигательных систем мозга, в том числе экстрапирамидной системы [4, 35, 139, 164, 230]. Предполагается, что совместно с дофаминергическими нейронами коры головного мозга (ГМ) они способствуют формированию замысла локомоций и манипуляций [83, 199]. Дофаминергические нейроны также играют важную роль в реализации когнитивных процессов [36, 46, 153, 204], в том числе памяти [32, 204], внимания [52, 108, 126, 138, 199] и мышления [36, 166].

Дополнительным фактором, провоцирующим клиническую манифестацию БП, является психоэмоциональный стресс. Известно, что в регуляции механизмов стресса и эмоционального статуса непосредственное участие принимают дофаминергические нейромедиаторные системы [229].

Вопрос возраст-ассоциированности БП достаточно хорошо изучен. Известно, что по мере старения истощаются пластические способности центральной нервной системы (ЦНС) [10, 121, 191, 200]. Конкретно в старческом возрасте состояние ЦНС характеризуется наличием хронического окислительного стресса, накоплением мутаций митохондриальной ДНК, падением уровня антиоксидантной защиты, снижением способности нейронов к активизации стрессорного ответа. Данные факторы могут привести к начальным изменениям укладки  $\alpha$ -синуклеина либо других белков-мишеней в ЦНС. У лиц пожилого возраста эндогенные защитные системы ЦНС оказываются неспособными устранить «запуск» цитотоксического каскада, следствием чего является гибель клетки [57].

Патогенез БП, как известно, обусловлен прогрессирующей дегенерацией ДОФА-содержащих пигментированных нейронов ряда структур ГМ, преимущественно нейронов компактной части чёрной субстанции. К гибели данных нейронов приводит накопление в них белка  $\alpha$ -синуклеина из-за нарушения конформации её пресинаптической части и последующее формирование телец Леви из них. Данные современной литературы указывают, что  $\alpha$ -синуклеин участвует в процессах везикулярного транспорта и регуляции дофаминергической трансмиссии [81, 202]. По мнению большинства авторов, нарушение пространственной укладки  $\alpha$ -синуклеина с формированием сложных  $\beta$ -структур и нейротоксичных олигомеров, их дальнейшей фибрилляцией и образованием цитоплазматических агрегатов является ключевым звеном патогенеза БП [23, 57, 172, 191].

С учётом данных о локализации телец Леви, Н. Braak в 2002г. выдвинул гипотезу о последовательности развития нейродегенеративного процесса, протекающего в 6 стадий [198]. Первая стадия патогенеза развития БП по теории Н. Braak характеризуется поражением дорсального двигательного ядра блуждающего нерва и обонятельных луковиц, что клинически проявляется anosmией и дисфункцией желудочно-кишечного тракта [23, 119]. На стадии II происходит поражение гигантоклеточного ретикулярного ядра, ядер шва, а также голубого пятна, что характеризуется появлением аффективных расстройств и дисфункцией сенсорной системы. На стадии III поражаются компактная часть чёрной субстанции, миндалина, ядро моста, оральное ядро шва, холинергическое ядро базальных отделов переднего мозга, туберомаммилярное ядро гипоталамуса. Клинически это проявляется нарушением сна и усилением аффективных расстройств. На стадии IV дегенеративный процесс продолжается и приводит к дефициту нейронов чёрной субстанции, также в процесс вовлекаются височный мезокортекс и гиппокамп. Клинически данная стадия представлена, в первую очередь, яркими двигательными нарушениями, регистрируются КР. Стадия V характеризуется дальнейшей дегенерацией нигростриарных нейронов, поражением префронтальной, височной и теменной коры. На этой стадии

когнитивные нарушения и психические расстройства нарастают параллельно с двигательными нарушениями. На стадии VI вовлекаются моторные и сенсорные корковые центры. Хотя гипотеза Н. Braak не является общепризнанной, она позволяет объяснить немоторные проявления паркинсонизма.

Можно подытожить, что в настоящее время нет единого и общепризнанного механизма нейродегенерации при БП, но, вероятнее всего, они связаны с каскадом событий, которые включают генетические факторы и факторы внешней среды, а также такие изменения, как нарушение в процессинге белка, окислительный стресс, дисфункция митохондрий, эксайтотоксичность, воспаление, нарушение иммунной регуляции и другие механизмы. Под воздействием вышеуказанных факторов происходит гибель ДОФА–продуцирующих нейронов компактной части чёрной субстанции, в результате чего снижается эффективность тормозных дофаминергических воздействий (из-за дефицита дофамина) и, соответственно, возрастает активность холинергических и глутаматергических систем [35, 36, 166]. В течение многих лет заболевание может протекать бессимптомно [37, 206], а манифестация заболевания с характерной клинической картиной происходит только при снижении уровня дофамина в стриатуме на 70%. Далее процесс нейродегенерации распространяется на другие отделы мозга [6, 13].

### **1.3. Клинические проявления болезни Паркинсона**

Ранее традиционно БП рассматривалась как исключительно двигательное расстройство, однако, в последние десятилетия большое внимание уделяется немоторным проявлениям. В современной концепции БП представляет собой микст из моторных и немоторных симптомов [37]. Интерес к немоторным проявлениям вызван тем фактом, что они в свою очередь могут быть предикторами и появляются задолго до моторной стадии болезни, и немаловажный фактор — их влияние на качество жизни пациентов. Существует множество исследований, посвященных оценке степени влияния немоторных проявлений на качество жизни пациентов. Дополнительный интерес вызывает особенности терапии немоторных

проявлений БП, так как известно, что они менее чувствительны к дофаминергической терапии [142].

### 1.3.1. Моторные проявления болезни Паркинсона

Классическая триада БП — это гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя. Гипокинезию можно наблюдать во всех движениях человека, начиная от мимики, заканчивая походкой пациента. Это редкое моргание, гипометрия вертикальных и горизонтальных саккад, маскообразность лица, брадилалия, микрография, утрата физиологических синкинезий в виде ахейрокинеза, уменьшение длины и асимметричность шага, нарушение инициации движения, шаркающая походка, трудности при поворотах и перемене положения тела. Клинически гипокинезия определяется в виде декремента (истощения) амплитуды движений при выполнении специальных проб.

Ригидность — патологическое изменение мышечного тонуса, проявляющееся повышением сопротивления при выполнении пассивных движений. Для БП, в отличие от других заболеваний, проявляющихся синдромом паркинсонизма, более характерно преобладание ригидности в дистальных отделах конечностей и ригидность аксиальной мускулатуры.

Следующим признаком, придающим характерную двигательную окраску синдрому паркинсонизма при БП, является тремор покоя, который также вовлекает больше дистальные отделы конечностей. Именно с этого симптома дебютирует заболевание у половины больных БП, а в течение заболевания развивается почти у 85 % пациентов [16]. Существует 4 типа тремора при паркинсонизме [16]: I тип — тремор покоя и постурально-кинетический тремор частотой 3-6 Гц; II тип — тремор покоя 7-9 Гц в сочетании с постурально-кинетическим тремором той же частоты; III тип — изолированно постурально-кинетический тремор частотой 4-9 Гц; IV тип — изолированно тремор покоя. Хотя постурально-кинетический тремор рук не является специфичным для БП, в плане ограничения функции для пациентов он является более затрудняющим, чем тремор покоя.

Одними из самых сложноорганизованных моторных проявлений БП являются постуральная неустойчивость и изменения позы. Постуральная неустойчивость — это следствие нарушения центрально-опосредованных постуральных рефлексов, из-за чего нарушается способность к удержанию равновесия при смещении центра тяжести и результатом является падение. Падение при БП чаще происходит вперёд [175]. Следствием повышения мышечного тонуса в програвитационной мускулатуре является формирование сгибательной позы с наклоном головы, туловища вперёд с приведением рук и бёдер. Другое характерное изменение позы — это синдром Пизанской башни (боковое отклонение оси туловища в коронарной плоскости). Известно, что среди всех двигательных симптомов БП постуральные нарушения наименее чувствительны к противопаркинсонической терапии [107]. Кроме того, постуральные нарушения и нарушения походки являются основными причинами инвалидности у пациентов с БП [18].

Отдельно при БП выделяют нарушения ходьбы или походки [18]. Изменения функции ходьбы при БП можно заметить ещё на ранних стадиях заболевания. Поначалу изменение функции ходьбы представлено укорочением длины и высоты шага, появлением ахейрокинеза на стороне дебюта паркинсонизма и уменьшением скорости ходьбы – данные изменения характерны для ранних стадий БП (1–2,5 стадии по модифицированной шкале Хен-Яра). На развёрнутых стадиях БП (3,0–4,0 стадии по шкале Хен-Яра) формируется шаркающая, семенящая походка с нарушением инициации движения, постуральной неустойчивостью по типу пропульсий (во время ходьбы туловище стремится вперёд, из-за необходимости догнать центр тяжести пациент вынужденно ускоряется и совершает пробежки вперёд). Кроме того, для пациентов с БП, как известно, характерны парадоксальные кинезии, например, когда пациент, испытывающий затруднения при ходьбе по ровной поверхности, легко передвигается по лестнице или по нарисованному ориентиру [17]. В тяжёлых случаях появляются парадоксальные акинезии в виде феномена застывания [33, 113, 114], чаще всего они возникают при переключении программы движения, т. е. при изменении траектории движения, повороте,

прохождении препятствия, ходьбе по неровной поверхности [136]. Во многих исследованиях доказана корреляция феномена застываний со степенью выраженности аксиальных нарушений и длительным приёмом леводопы [113, 160, 173, 187].

### **1.3.2. Немоторные проявления болезни Паркинсона**

Как уже упоминалось выше, немоторные проявления БП заслуживают отдельного внимания, и даже обсуждаются вопросы выделения немоторных фенотипов БП [30, 131, 168]. Актуальность выявления немоторных проявлений обусловлена дополнительно тем фактом, что с них может дебютировать заболевание и в этом случае они являются ранними предикторами или маркерами БП [168]. Одним из наиболее ранних признаков БП является снижение обоняния что подтверждается поражением передней обонятельной области мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Doty R., 2009). Гипосмия выявляется почти у всех пациентов (90–95%) и коррелирует с дисфункцией дофамина по однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [53]. У неврологически здоровых лиц, при выявлении гипосмии риск заболевания БП возрастает в 5 раз (Ross et al., 2008).

Ориентировочно за 15–20 лет до манифестации двигательных нарушений появляются признаки вегетативной дисфункции в виде запоров, нарушений мочеиспускания и эрекции, себореи, гипергидроза. Данные проявления обусловлены вовлечением в патогенез ауэрбахова и мейсснерова сплетений, симпатических ганглиев, блуждающего нерва, тазового сплетения и т. д. (Braak et al., 2006; Bloch et al., 2006). Ещё одним проявлением дисфункции периферической вегетативной нервной системы является десимпатизация миокарда, которое выявляется при сцинтиграфии сердечной мышцы с изотопом (Spiegel et al., 2005). В миокарде выявляются агрегаты  $\alpha$ -синуклеина и телец Леви (Rascol, Schelosky, 2009).

Расстройства сна также рассматриваются как одно из проявлений латентной стадии БП (Roewe, 2008). Доказано, что повышенная дневная сонливость в два раза

повышает риск заболевания (Abbott et al., 2005), а патологические изменения в быстрой фазе сна (REM) с вероятностью 38–65% предвещают последующее развитие синуклеинопатий, в том числе БП [131].

У ряда пациентов в доклинической стадии выявляются аффективные расстройства, прежде всего, депрессия [138] и у 28 % пациентов депрессия выявляется в дебюте заболевания [115]. Аффективные расстройства обусловлены дефицитом дофамина в мезолимбической системе и вовлечением голубоватого пятна и ядер шва. Своевременное выявление и коррекция данных нарушений определяет качество жизни пациентов и их родственников. Известно, что наличие депрессии является прогностически неблагоприятным фактором, поскольку наблюдается более злокачественное течение БП и повышение смертности (Roewe, 2008).

Также, одним из ранних немоторных признаков БП является болевой синдром (Gonera et al., 1997). Часто он проявляется ипсилатерально стороне дебюта паркинсонизма [174].

К числу предикторов также относят снижение цветового зрения, тонкие нарушения саккадических движений глазных яблок, уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне без снижения остроты зрения [226].

К поздним немоторным симптомам БП относятся нарушения когнитивных функций, проявления вегетативной недостаточности в виде ортостатической гипотонии и более выраженные нарушения функции тазовых органов [104].

При нейропсихологической оценке пациентов с БП, нарушения когнитивных функций выявляются у 95%, в том числе при впервые диагностированной БП [115]. В первые годы болезни когнитивные нарушения чаще представлены в виде лёгких (ЛКР) и умеренных когнитивных расстройств (УКР) [9, 21], которые имеют свою определённую гетерогенность [137], но преимущественно обусловлены лобно-подкорковой дисфункцией. ЛКР встречаются в 20–30% случаев и характеризуются нейродинамическими нарушениями в виде брадифрениии, снижения внимания и работоспособности. При УКР (частота 18–40%) у пациентов с БП более выражены нейродинамические нарушения так же лобно-подкоркового типа в виде дефекта в

переключении установок, недостаточности внимания, нарушения планирования [185]. Логично наличие когнитивных нарушений лобно-подкоркового типа у пациентов с БП, однако, рядом исследований выявлено наличие у пациентов с УКР когнитивных нарушений задне-коркового фенотипа с преобладанием нарушений памяти, речи и зрительно-пространственных функций. Данный фенотип был ассоциирован с более быстрым прогрессированием КР до стадии деменции. В целом, предложено выделение следующих фенотипов УКР у пациентов с БП: однодоменные без нарушений памяти (дизрегуляторные, лобно-подкорковые), амнестические УКР, мультидоменные УКР с подразделением с/ или без нарушения памяти (Roberts R., Knopman D., 2013). У двух третей пациентов с БП было выявлено вовлечение нескольких доменов (Vaiano C., et al., 2020).

Известно, что УКР при БП рассматривается как промежуточное состояние, приводящее к формированию деменции в 10–12% ежегодно [77]. Новые эпидемиологические исследования показывают, что кумулятивная распространённость деменции при БП за 8 лет достигает 78,2% [176]. Ключевыми факторами риска развития деменции являются более поздний возраст дебюта БП, пожилой возраст, мужской пол, поздние стадии БП, наличие депрессии и когнитивные нарушения, соответствующие критериям УКР [50, 63, 80, 102].

Клинические особенности деменции при БП также гетерогенны и преимущественно представлены грубыми нарушениями исполнительных функций, снижением внимания, нарушением зрительных, зрительно-конструктивных нарушений [72, 111, 180, 227]. Дефицит памяти, хотя и менее выраженный, чем при болезни Альцгеймера (БА), все же имеет место быть при деменции с БП. Нарушение памяти имеет свои особенности [49]: более затруднён процесс поиска и распознавания и менее выражены этапы кодирования и запоминания [161, 176]. Ещё одной клинической особенностью деменции при БП являются когнитивные флуктуации [118]. Известно, что кроме моторных флуктуаций существуют и немоторные. А. Storch и соавт. в своём исследовании описали немоторные флуктуации в периоде «выключения» («off»), представленные снижением концентрации внимания, замедленностью мышления, повышенным беспокойством



с чувством тревоги, депрессией, несистемным головокружением, повышенной утомляемостью и болью. В периоде «включения» («on») наблюдалась, наоборот, эйфория [162]. Также у пациентов с БП, имеющих нарушения когнитивных функций степени деменции, чаще встречаются зрительные галлюцинации и нарушения сна [43].

Международным обществом расстройств движения (Movement Disorders Society (MDS) предложены диагностические критерии для установки возможной и вероятной деменции у пациентов с БП [63]. К ним относятся: установленный в соответствии с критериями банка ГМ диагноз БП [44] и развитие двигательных симптомов до наступления деменции [150]. Деменция при этом должна быть представлена расстройством по меньшей мере двух когнитивных доменов и имеющийся когнитивный дефицит должен ограничивать повседневную жизнь пациента независимо от двигательной симптоматики, связанной с БП [80]. Деменция при БП ассоциируется с высоким уровнем инвалидности, ухудшением качества жизни пациента и необходимостью посторонней помощи [115, 118, 125].

#### **1.4. Диагностика болезни Паркинсона**

Диагноз БП является в первую очередь клиническим. Общепринятыми клиническими критериями считаются критерии банка ГМ Общества БП Соединённого Королевства (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) [44], где представлен поэтапный путь диагностики, состоящий из трёх шагов. На первом этапе выявляется синдром паркинсонизма, далее исключается наличие проявлений, соответствующих критериям исключения БП, и третьим этапом выделяются проявления, соответствующие критериям, подтверждающим БП. Ключевым критерием, подтверждающим БП, является высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение моторных симптомов на 70–100%). Критерии обладают достаточно высокой специфичностью – 98%, т. е. в 2% случаях диагноз БП в последующем не подтверждается, однако, чувствительность является более низкой – в 10 % случаев диагноз ошибочно не выставляется [16]. Дополнительными инструментальными методами диагностики

являются современные методы нейровизуализации – ОФЭКТ и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с введением специфичных радиофармпрепаратов, позволяющих с высокой точностью оценить состояние стриарных нейронов и нигростриарных окончаний. Однако ввиду высокой стоимости и малодоступности данные методы нейровизуализации не нашли широкого применения в клинической практике в нашей стране.

Важное значение в диагностике БП имеет ольфактометрия, поскольку ещё на ранних стадиях можно выявить снижение обоняния у 90 % пациентов с БП. Ещё одним специфичным методом ранней диагностики БП является сцинтиграфия миокарда с радиоизотопом, посредством чего выявляется уменьшение количества постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих сердце.

В зависимости от преобладания того или иного двигательного симптома диагностируют три формы заболевания при БП. Наиболее распространённой является смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма (60–70%), характеризующаяся равнозначным проявлением основных симптомов. Акинетико-ригидная форма (15–20%) характеризуется преобладанием в клинической картине гипокинезии и ригидности, ранним присоединением нарушений ходьбы и постуральной неустойчивости, более быстрым прогрессированием. Дрожательная форма встречается меньше (5–10%) и проявляется преимущественно дрожательным гиперкинезом по типу тремора покоя и/или постурально-кинетического тремора рук.

Темпы прогрессирования БП являются достаточно индивидуальными. Различают быстрый, умеренный и медленный темп прогрессирования. Известно, что дрожательная форма заболевания прогрессирует медленнее, чем Акинетико-ригидная или смешанная форма. В среднем за год отмечается сокращение баллов по унифицированной шкале оценки проявлений БП (УШОПБП) от 4 до 13 баллов [45, 94, 206]. Согласно данным проспективных популяционных когортных исследований, за год снижение баллов по УШОПБП колеблется от 1,5 до 3,1% от максимального уровня [181,182]. Скорость прогрессирования болезни зависит от возраста дебюта, чем позднее дебют, тем быстрее течение заболевания [127, 181].

У заболевших БП в возрасте 70 лет динамика по УШОПБП за год была в 1,5 раза выше, чем при дебюте в 50 лет [181]. К неблагоприятным прогностическим факторам относят также раннее появление когнитивных нарушений, галлюцинаций, акинетико-ригидный подтип и наличие сопутствующих заболеваний [169].

### **1.5. Лечение моторных проявлений при болезни Паркинсона**

В терапии пациентов с БП можно выделить три основных направления. Первое направление – это болезнь модифицирующее лечение, целью которого является замедление течения и прогрессирования дегенеративного процесса и восстановление повреждённых структур. В данном направлении ведутся клинические и экспериментальные исследования с учётом основных звеньев патогенеза заболевания, однако ещё не доказана эффективность какого-либо определённого метода.

Вторым направлением является симптоматическая терапия, направленная на уменьшение двигательных проявлений заболевания за счёт коррекции нейромедиаторного дисбаланса. Существует 6 групп противопаркинсонических препаратов с разным механизмом действия: 1) двухкомпонентные препараты леводопы (леводопа + ингибиторы допа-декарбоксилазы); 2) трёхкомпонентные препараты леводопы (леводопа + ингибиторы допа-декарбоксилазы + ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ)); 3) агонисты дофаминовых рецепторов (АДР); 4) ингибиторы MAO-B; 5) антагонисты NMDA (глутамата); 6) антихолинергические препараты. Механизм действия первых двух групп препаратов (1 и 2) – непосредственно повышение синтеза дофамина в ГМ; препараты из группы АДР обладают разной селективностью и специфичностью, в целом, стимулируя разные дофаминовые рецепторы (D1, D2, D3) подкорковых ядер; ингибиторы MAO-B уменьшают катаболизм дофамина, повышая его уровень в ГМ; антагонисты глутамата (амантадины) увеличивают выделение дофамина из нейронального депо и тормозят его обратный захват

пресинаптическим окончанием; холинолитики снижают активность холинергических нейронов полосатого тела путём блокирования центральных Н-холинорецепторов. Выбор того или иного препарата зависит от ряда известных факторов: возраст дебюта заболевания, возраст больного на момент обращения, степень выраженности функциональной недостаточности, наличие когнитивных и других немоторных проявлений болезни, наличие сопутствующей патологии, а также от фармакоэкономических соображений.

В дебюте заболевания рекомендована мототерапия, в случае недостаточной эффективности и прогрессирования состояния рекомендована комбинированная терапия вышеуказанными группами препаратов.

«Золотым стандартом» лечения БП является терапия препаратами леводопы. Своевременное назначения ДОФА содержащих препаратов значительно улучшает физическое состояние пациентов с БП, максимально корректируя имеющуюся симптоматику, улучшая качество их жизни и увеличивая выживаемость. Однако известно, что длительная терапия препаратами леводопы ведёт к появлению специфических осложнений в виде моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Кроме медикаментозной терапии, существуют хирургические виды лечения (глубокая стимуляция мозга и таламотомия).

### **1.6. Лечение когнитивных нарушений при болезни Паркинсона**

Лечение когнитивных нарушений при БП определяется степенью выраженности когнитивного дефекта, степенью влияния данных нарушений на повседневную активность пациента и наличием сопутствующих заболеваний. Подходы к коррекции когнитивных нарушений при БП делятся на методы лекарственного и нелекарственного воздействия. Прежде всего, при выявлении у пациента с БП когнитивных нарушений, необходимо оценить уже проводимую терапию и отменить препараты, оказывающие негативное влияние на когнитивный статус пациента (холинолитики, седативные препараты, бета-блокаторы). Согласно клиническим рекомендациям «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и

другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма» (Левин О. С., Бриль Е. В., 2022), пациентам с БП, имеющим недементные когнитивные нарушения, рекомендуется оптимальная физическая активность для улучшения общего состояния когнитивного статуса (уровень убедительности рекомендаций - А, уровень достоверности доказательств - 1) [208]. Является общеизвестным фактом, что гиподинамия является одним из значимых факторов риска КР при различных нейродегенеративных заболеваниях. Нейропротективный эффект физических упражнений у лиц пожилого возраста независимо от когнитивного статуса установлен во многих исследованиях [208]. При БП, в частности, установлено влияние различных форм физической активности на улучшение управляющих (регуляторных) когнитивных функций [192, 221]. Однако чётко не определены наиболее эффективные формы, интенсивность, механизмы и продолжительность упражнений. Полученные результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что более интенсивные программы аэробной физической активности, включающая силовые и балансовые тренировки, могут способствовать большему прокогнитивному эффекту [70, 73, 105, 110].

Так же рекомендуется выполнение когнитивного тренинга пациентам с ЛКР и УКР при БП (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 1). Пациентам с недементными когнитивными нарушениями не рекомендуется назначение стандартных противодементных препаратов (ингибиторов холинэстеразы и препаратов мемантина), поскольку не удалось доказать их эффективность с позиции сроков развития в последующем деменции [74, 96]. Антихолинэстеразные препараты являются препаратом выбора для лечения деменции при БП [74, 96]. Механизм действия последних обусловлен коррекцией нейротрансмиттерного дисбаланса, увеличением интрасинаптического содержания ацетилхолина в ГМ путем подавления активности ферментов, принимающих участие в его катаболизме. В клинических исследованиях был доказан достоверный эффект улучшения таких функций как внимание, скорость обработки информации, регуляторные функции, память и речь; однако влияния на зрительно-пространственные функции по сравнению с плацебо выявлено не было

[97]. В случаях непереносимости или недостаточной эффективности антихолинэстеразных препаратов рекомендуется противодементная терапия препаратами мемантина [82, 149, 156]. Эффективность и безопасность терапии доказана по данным мета-анализа, хотя лечение деменции при БП не является зарегистрированным показанием препарата [184, 201]. Препарат оказывает положительное влияние на регуляторные функции, скорость обработки информации и внимание [154-156]. Существует ряд исследований, где оценивалось возможное положительное влияние некоторых дофаминергических препаратов на динамику КР при БП, в частности, есть данные в отношении отдельных препаратов: амантадина сульфата, разагилина, пирибедила [15, 51, 112, 212]. Однако существующих данных недостаточно для объективного заключения о влиянии дофаминергических препаратов на состояние когнитивных функций.

Наконец, актуальное в настоящее время направление в лечении БП – немедикаментозное (реабилитационное). Безусловно, реабилитационные методы лечения рассматриваются как вспомогательные к фармакологическому и хирургическому методам. На ранних стадиях БП нарушения ходьбы обусловлены гипокинезией и ригидностью и поддаются медикаментозной коррекции, однако по мере прогрессирования БП присоединяются постуральная неустойчивость (пропульсии, латеропульсии), феномен застывания. Известно, что на развернутых стадиях нарушение ходьбы при БП обусловлено дезавтоматизацией акта ходьбы. Даже при оптимальном подборе противопаркинсонической терапии на развёрнутых стадиях БП остается двигательный дефицит, рефрактерный к противопаркинсонической терапии [17, 37, 152].

### **1.7. Нелекарственная коррекция функции ходьбы при болезни Паркинсона**

К методам реабилитации, оказывающим положительное влияние на ходьбу при паркинсонизме, относятся темпо-ритмовая ходьба скандинавская ходьба, метод тай-чи, данс-терапия, ходьба на беговой дорожке (тредмил), лечебно-физическая физкультура (ЛФК) и различные современные методики, основанные на БОС и ВР.

**Метод темпо-ритмической коррекции (ТРК)** – это способ коррекции паркинсонической походки, где пациентам предлагается синхронизировать свой шаг с персонально подобранной звуковой стимуляцией, т. е. пациент ходит в определенном темпе под подобранный для него ритм. Восстановление нарушений ходьбы методом ТРК было продемонстрировано у пациентов с БП на второй (БП-2) и третьей (БП-3) стадиях заболевания по Хен-Яра [25, 26]. В клиническом исследовании с достаточным объемом выборки (n=180) была проведена сравнительная оценка эффективности метода ТРК и фармакотерапии, в результате исследования было доказано, что одновременная терапия методом ТРК и противопаркинсоническими препаратами, оказалась значительно более эффективной в коррекции нарушений ходьбы, чем отдельно фармакотерапия, при этом раннее подключение метода ТРК в схему лечения пациентов с БП показывало прирост средней длины шага ( $DШ_{ср}$ ) в 3,5 раза. Клинический эффект сохранялся спустя 6 месяцев, однако в группе отдельно фармакотерапии через 6 месяцев отмечалась отрицательная динамика в виде уменьшения  $DШ_{ср}$ . Авторами был сделан вывод о низком влиянии фармакотерапии на нарушения ходьбы при развернутых стадиях БП [25].

**Скандинавская ходьба** – аэробная тренировка ходьбы с применением специально разработанных скандинавских палок (шестов). Шесты представлены в виде лыжной палки с резиновыми наконечниками, регулируемой длиной и ремешками (лямками). Методика скандинавской ходьбы изначально рассматривалась как возможность внесезонной лыжной тренировки в Финляндии в 1980-е гг., однако позже стала популярной среди лиц, занимающихся спортом и не только. Скандинавская ходьба требует вовлечения в ходьбу движений верхних конечностей, длинный шаг сопровождается соответствующим размахом рук, таким образом активизируется работа ключевых мышц тела. Вначале рекомендуется научиться методике у опытных инструкторов. Преимуществами скандинавской ходьбы является увеличение длины шага и скорости ходьбы, а также активное вовлечение мышц верхнего плечевого пояса и рук. В нескольких исследованиях изучалось влияние скандинавской ходьбы на двигательную функцию пациентов с

БП. Эти исследования имели выборку в среднем от 20 до 33 человек [90, 91, 163] и продолжительность тренировок в большинстве исследований составляла 6 недель [91, 163], и только в одном – 12 недель [90]. В одном исследовании репрезентативность выборки была достаточно объемной (90 пациентов с БП) и тренировки продолжались в течение 6 месяцев [89]. После 6–12 недель тренировок было обнаружено, что скандинавская ходьба превосходит контрольную группу по скорости ходьбы [163], выносливости при ходьбе [90, 163] и функциональной подвижности (вставание со стула, ходьба с последующим поворотом). В исследовании Cugusi et al., 2015 также сообщили об улучшении показателей равновесия и силы нижних конечностей. Шестимесячная тренировка по методике скандинавской ходьбы оказала положительное влияние на увеличение скорости ходьбы, увеличение длины шага и снижение вариабельности шага [89]. Увеличение вариабельности шага является характерной чертой паркинсонической походки и ассоциирована с высоким риском падений. Таким образом, увеличение скорости ходьбы и более стабильный паттерн походки могут повысить устойчивость и уменьшить риск падения. Также авторами исследования были замечены положительные изменения со стороны немоторных симптомов БП в виде снижения депрессивных эпизодов и снижения усталости [90]. В одном исследовании была изучена длительность сохранения эффекта и, было установлено, что улучшение скорости ходьбы и функциональной подвижности сохранялось в течение 5 месяцев после завершения тренировок [163]. Можно резюмировать, что скандинавская ходьба увеличивает скорость ходьбы, длину шага и повышает выносливость пациентов с БП и имеет преимущество в сравнении с другими методами, вовлекая тренировку размаха рук, что актуально для пациентов с БП. С нашей точки зрения, при использовании метода скандинавской ходьбы свою роль в положительном эффекте привносит компонент «ритмичности».

**Метод тай–чи** представляет собой традиционную китайскую гимнастику, для которой характерны медленные, круговые и плавные движения. Медленный темп движения, круговые вращения и плавный перенос веса тела с одной нижней конечности на другую, сочетание упражнений с правильным дыханием, в



значительной степени улучшает двигательные функции при БП. В мета-анализе обзорных исследований сообщалось о положительном влиянии метода тай-чи на функцию равновесия, ходьбу и подвижность [98, 214]. Последний обзор [147] рандомизированных контролируемых исследований [92, 124, 203, 207, 219] подтвердил преимущества данного метода в повышении устойчивости, что было доказано увеличением площади опоры и максимального отклонения центра масс тела по данным компьютерной стабилومتрии. Пациенты отмечали увеличение скорости ходьбы и длины шага, увеличение функциональной подвижности при меньших временных затратах (требовалось меньшее количество времени для подъема со стула или разворота). В двух исследованиях сообщалось, что применение метода тай-чи в течение 12 недель [92] и 24 недель [203] сократило частоту падений у пациентов с БП в течение 3–6 месяцев наблюдения. Типичные движения тела характерные для метода тай-чи основаны на поддержании равновесия в момент переноса веса тела с одной ноги на другую, смещения центра масс тела в разных направлениях до максимального порога устойчивости человека. Подобные тренировки повышают постуральную устойчивость пациента с БП. Перенос опоры во время ходьбы с двух ног на одну, совершение больших шагов и шаго-поворотных движений улучшают функцию ходьбы. Вполне возможно, что приседания и повторяющиеся контролируемые движения улучшают мышечную силу нижних конечностей. Важно отметить, что длительная продолжительность тренировок (около 24 недель) привела к сохранению достигнутых результатов улучшения равновесия, устойчивости при ходьбе и функциональной подвижности [203] спустя 3 месяца после завершения тренировок. Основываясь на этих выводах, метод тай-чи рекомендуется пациентам с БП для улучшения равновесия, походки, постуральной устойчивости, функциональной подвижности и борьбы с прогрессированием заболевания. В исследованиях было также отмечено улучшение мышления, настроения, поведения [219] и качества жизни пациентов [42, 214] с БП на фоне тренировок методом тай-чи.

**Танцевальная терапия** в последнее время привлекает к себе всё больше внимания как способ терапевтического вмешательства для пациентов с БП [58].

Танец представляет собой последовательные движения, совершаемые под музыку. Наиболее изученным среди танцев как метод реабилитации является аргентинский танго, за ним последовали ирландский танец, вальс, балет. Во время танцевальной практики пациенты с БП сопровождались здоровым партнером. Танцевальная практика в большинстве исследований длилась 12–13 недель [93, 123, 205], две из них проводились в течение 6 [41] и 12 месяцев [84]. Десять недель занятий ирландскими сет-танцами показали улучшение качества жизни [54]. Было обнаружено, что танец танго улучшает показатели равновесия [58, 72, 123], аэробную выносливость, измеряемую тестовой дистанцией 6-минутной ходьбы [123], и уменьшает феномен «застывания» при ходьбе [93, 123]. Более продолжительный период танцевальной практики в течение 6–12 месяцев показал уменьшение выраженности двигательного дефицита по шкале UPDRS-III [41, 84]. Ритмическая музыка, особенно сопровождающая танец танго, является слуховым сигналом, который помогает стимулировать инициацию и исполнение движений. Визуальные сигналы, когда пациент координирует шаги с партнером или следует за шагом партнера, помогают увеличить размер шага. Двигательная тренировка с использованием внешних сигналов может помочь в уменьшении «застываний» при ходьбе. Танец включает в себя много шагов, поворотов и ходьбы в разных направлениях. Танго требует быстрого начала и прекращения движения, спонтанного изменения направления и скорости движения. Это может положительно воздействовать на процесс инициации ходьбы, поворот и скорость движения. С нейрофизиологической точки зрения танец, как и темпо–ритмовая стимуляция, вероятно способствует переходу нарушенного стереотипа движений при БП на другой функциональный уровень (по Н. А. Бернштейн). Регулярная практика танцевальной терапии приводит к улучшениям в постуральном контроле, ходьбе и аэробной выносливости. Исследования показали, что люди с БП были мотивированы посещать занятия танцами регулярно, имели высокий показатель комплаенса при низком уровне отсева и часто продолжали заниматься танцами после окончания учебного периода [41, 84]. Этим можно объяснить уменьшение двигательного дефицита по шкале Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

после 6–12-месячного обучения. Подводя итог, можно сказать, что танцы – это совокупность приятных и реально выполнимых упражнений, направленных на улучшение равновесия и уменьшение выраженности двигательных симптомов у пациентов с БП.

**Тренировка ходьбы с использованием беговой дорожки.** Проведено достаточно исследований, доказывающих эффективность применения тренировок на беговой дорожке для восстановления функции ходьбы и равновесия у пациентов с БП. Во время тренировки ходьбы на беговой дорожке пациенты с БП надевали пояс для фиксации туловища, чтобы предотвратить падение [189, 213] с частичной поддержкой массы тела или без нее [86, 146]. Во время тренировочной сессии пациентам с БП было рекомендовано ходить большими шагами. Скорость ленты беговой дорожки обычно начиналась с 40–50% от скорости наземной ходьбы человека. В исследованиях рассматриваются два метода тренировки. В одних исследованиях в начале пациенты с БП ходили с постоянной скоростью, и в следующем сеансе эта скорость увеличивалась [197]. Некоторые исследования увеличивали скорость ленты беговой дорожки с шагом, чтобы позволить пациентам ходить с максимально допустимой скоростью [210]. Пациенты ходили на беговой дорожке 2–3 сеанса в неделю в течение 4–8 недель. Результаты исследований свидетельствовали о положительном влиянии тренировок на беговой дорожке на скорость ходьбы, длину шага и выносливость при ходьбе. В некоторых исследованиях также сообщалось об улучшении показателей равновесия [86, 189]. Последующая оценка долгосрочности эффектов была проведена в нескольких исследованиях, и они показали, что эффекты тренировки на беговой дорожке могут сохраняться в течение 3–6 месяцев после завершения тренировочных сессий [146, 189, 211, 213]. Непрерывная ходьба с пошаговым увеличением скорости ленты беговой дорожки приводила к увеличению скорости ходьбы пациента и выносливости. Кроме того, пациентам с БП во время тренировочных сессий напоминали о необходимости ходить большими шагами, и это могло привести к увеличению длины шага. Также несмотря на то, что во время тренировок туловище пациента было зафиксировано, отмечались улучшения функции равновесия [86,

189]. Запуск и остановка тренировки на беговой дорожке могли натренировать превосходящие постуральные синергии. После интенсивной ходьбы на беговой дорожке приобретенный постуральный контроль может в последующем работать на поддержание равновесия во время стояния и ходьбы на ровном месте. По мнению авторов, сохранение эффектов после завершения тренировок на беговой дорожке свидетельствует о возможности моторного обучения пациентов с БП и, может быть обусловлено нейропластическими изменениями, что в перспективе может привести к долгосрочному улучшению состояния пациентов с БП.

**Виртуальная реальность (VR)** – это компьютеризированное моделирование, позволяющее человеку взаимодействовать в режиме реального времени с виртуальными изображениями и объектами через множество сенсорных модальностей: зрение, слух, осязание и др. [117]. Благодаря новейшим разработкам в области технологий с VR наблюдается растущая тенденция к внедрению компьютеризированных интерактивных тренировок и игр в качестве нового перспективного инструмента в реабилитации пациентов с БП. Подобные тренировки позволяют пациентам выполнять движения большой амплитуды, улучшая равновесие и функциональную активность, а также получать биологическую обратную связь в контролируемой среде виртуальной реальности. В некоторых исследованиях для реабилитации пациентов с БП использовали настраиваемую рабочую станцию с VR [130] или коммерческую танцевальную систему VR вместе с системой VR для тренировки равновесия [193, 194]. В большинстве клинических исследований использовали коммерческие системы VR, поскольку они имеют явные преимущества: возможность легкой настройки для домашних тренировок и меньший контроль при проведении тренировок [87, 88, 129, 179, 209, 225]. Согласно заключениям Кокрейновского обзора, включающего анализ семи исследований, 4-12 недельные упражнения с использованием технологий с VR долговременно увеличивают длину шага [194] и оказывают схожее положительное влияние на равновесие [130, 193, 194, 225], походку [193, 194, 225], повседневную активность [85], качество жизни [223] и когнитивные функции пациентов с БП [85], в сравнении с группой активного контроля.

Положительная динамика в виде снижения частоты падения и улучшения функции равновесия, сохранявшаяся до 12-месячного периода, возможно, была обусловлена отсроченным эффектом расширенных ВР-тренировок [193, 194]. Кроме того, компьютеризированные тренировки в виде игр продемонстрировали значительные улучшения походки, равновесия, повседневной активности и качества жизни в сравнении с пассивной группой контроля [141, 225]. Отмечалось также снижение уровня усталости у пациентов с БП после 12-недельного курса компьютеризированных тренировок [177]. Оказалось, что ВР-тренировки в течение 8–12 недель столь же эффективны, как и стандартные физические упражнения [87, 158]. Хотя в существующих исследованиях не сообщалось о неблагоприятных эффектах или случаях, при выборе ВР-тренировок необходимо учитывать ряд факторов: возможность когнитивной перегрузки или несчастных случаев в виде травмы или падения, особенно во время домашних занятий или минимально контролируемых тренировок. Дальнейшее изучение влияния ВР-тренировок и компьютеризированных физических упражнений на моторные и немоторные проявления БП, а также сравнение эффективности различных систем ВР является актуальным.

Тем не менее, при всей эффективности, при адекватном подборе противопаркинсонической терапии и использовании какого-либо нелекарственного метода коррекции ходьбы, как правило, походка пациента с БП распознается на расстоянии, что актуализирует продолжение исследовательских работ в этом направлении.

Подводя итог обзора литературы вопроса, следует отметить сохраняющуюся актуальность исследований, как в отношении динамики состояния когнитивных функций при БП в ответ на использование L-ДОФА терапии, так и поиска новых нелекарственных методов коррекции ходьбы, основанных на анализе биомеханических параметров локомоции.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Гипотеза исследования**

Ряд симптомов при БП могут иметь положительную динамику при определенном воздействии:

- выраженность когнитивных нарушений при БП (как и двигательных нарушений) может быть уменьшена при использовании препаратов леводопы;
- двигательные нарушения при БП, в частности нарушения функции ходьбы, могут быть скорректированы посредством целенаправленного воздействия на параметры ходьбы (активизации фазы переноса).

### **Предмет исследования**

Клинические особенности нарушений функции ходьбы, методы коррекции, результат восстановления нарушений ходьбы у пациентов с БП с применением авторской методики, основанной на стимуляции фазы переноса; клинические особенности когнитивных нарушений у пациентов с БП, возможность и степень влияния противопаркинсонической терапии на когнитивные функции, способы и результаты оценки КР у пациентов с БП.

### **Единицы наблюдения**

Пациенты с установленным диагнозом БП 2,0, 2,5, 3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен–Яра, первичная медицинская документация, индивидуальная регистрационная карта обследования пациента.

### **Учетные признаки**

Анамнестические данные (стадия БП по модифицированной шкале Хен–Яра, форма и вариант течения, продолжительность болезни, фармакотерапия); результаты объективной оценки кинематических параметров ходьбы (длина шага, время шага, скорость ходьбы, коэффициент вариабельности шага (КВШ) по длине и времени шага, стандартное отклонение времени и длины шага (Станд Откл)); результаты оценки функциональных шкал в баллах (Berg Balance Scale,

Dynamic Gait Index, UPDRS–III раздел, Montreal Cognitive Assessment, Mini-Mental State Examination, Frontal Assessment Battery, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition, Geriatric Depression Scale–30).

### **2.1. Дизайн и популяция исследования**

Клиническое исследование проводилось на базе кабинета экстрапирамидной патологии Центра инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск), кабинета экстрапирамидной патологии Профессорской клиники КрасГМУ (г. Красноярск), на кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (регистрационный №79/2017 от 22.11.2017г.).

Включение участников в исследование проводилось с учетом соответствия критериям включения и исключения, было подписано письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Каждый участник был проинформирован о дизайне исследования.

В клиническом исследовании приняли участие 123 человека, пациентов с БП: 28 (22,76 %) мужского пола, 95 (77,24 %) – женского. Возраст в общей группе варьировал от 34 до 87 лет (преобладал средний и пожилой возраст согласно классификации ВОЗ), медиана возраста составляла 68 [59; 72,5] лет.

Согласно дизайну и целям исследования участники были разделены на две группы (рисунок 1): в группе I оценивалось влияние медикаментозного лечения (L–ДОФА препаратов) на когнитивные нарушения, а в группе II – эффективность использования с целью коррекции нарушений ходьбы авторского метода АФП («II а» подгруппа) и метода «свободной ходьбы» («II б» подгруппа). Соответственно критерии включения и исключения для группы I и группы II были разные.



**Рисунок 1** – Дизайн исследования (проспективное исследование в параллельных группах)

**Критерии включения в исследование для группы I:** установленный диагноз БП, согласно критериям банка ГМ общества БП Великобритании, 2,0–3,0 стадии заболевания по модифицированной шкале Хен-Яра; наличие жалоб на снижение когнитивных функций со стороны пациентов и родственников; способность пациента пройти НПИ с применением шкал MoCA, MMSE, SCOPA-COG, FAB; отсутствие выраженных когнитивных расстройств (ВКР) степени умеренной или тяжелой деменции по шкале MMSE и FAB; стабильная схема противопаркинсонической терапии в течение 1 месяца до включения и в течение всего исследования; отсутствие декомпенсации соматической патологии; добровольное подписанное информированное согласие пациентом; отсутствие клинически выраженной депрессии, требующей медикаментозной коррекции (суммарный балл по шкале GDS-30  $\leq 21$ ); выраженное снижение зрения и слуха, препятствующее проведению обследования.

**Критерии исключения для группы I:** наличие соматической патологии в стадии декомпенсации; наличие в анамнезе заболеваний, влияющих на когнитивные функции (ЧМТ, ОНМК, ЦВЗ); наличие ВКР степени умеренной или



тяжелой деменции по шкале MMSE и FAB; наличие клинически выраженной депрессии, требующей медикаментозной коррекции (суммарный балл по шкале GDS-30  $\geq$  21); выраженное снижение зрения и слуха, препятствующее проведению обследования; наличие дизартрии тяжелой степени.

**Критерии включения в исследование для группы II:** уточненный диагноз БП (согласно критериям банка ГМ общества БП Великобритании); стадии заболевания 2,0–3,0 по модифицированной шкале Хен-Яра; стабильная схема противопаркинсонической терапии в течение 1 месяца до включения в исследование препаратами леводопы и в течение исследования; наличие типичных для БП нарушений ходьбы (снижение ДШ и замедленность темпа ходьбы, увеличение ВШ, наличие ахейрокинеза); наличие мотивации к занятиям; отсутствие ВКР; наличие допуска врача-терапевта к проведению реабилитационных занятий.

**Критерии исключения для группы II:** стадии БП 4-5 по шкале Хен-Яра; наличие соматической патологии в стадии декомпенсации; наличие грубой ортопедической патологии в анамнезе, изменяющей биомеханику ходьбы; последствия очагового поражения ЦНС в виде гемипареза, атаксии; ВКР; депрессия, требующая медикаментозной коррекции; выраженное снижение зрения.

**Контингент исследуемых включал следующие группы:**

**«I a» подгруппа:** пациенты с БП 2,0-3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра, дрожательной, акинетико-ригидной и смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формами заболевания, умеренно-прогредиентным типом течения, имеющие КР в стадии ЛКР, УКР, ВКР, которым проводилась оценка когнитивных функций с использованием функциональных шкал вначале в фазе «пика» действия препаратов леводопы и через 6 месяцев в фазе «исхода».

**«I b» подгруппа:** пациенты с БП 2,0-3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра, дрожательной, акинетико-ригидной и смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формами заболевания, умеренно-прогредиентным течением, имеющие КР в стадии ЛКР, УКР, ВКР, которым проводилась оценка

когнитивных функций с использованием функциональных шкал вначале в фазе «исхода» и через 6 месяцев в фазе «пика» действия препаратов леводопы.

**«II а» подгруппа:** пациенты с БП 2,0-3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен–Яра, акинетико-ригидной и смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формами заболевания, умеренно-прогредиентным течением, с нарушениями функции ходьбы, которым проводилась коррекция нарушений ходьбы с применением авторского метода АФП.

**«II б» подгруппа:** пациенты с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен–Яра, акинетико-ригидной и смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формами заболевания, умеренно-прогредиентным течением, с нарушениями функции ходьбы, которым коррекция нарушений ходьбы проводилась методом «свободной ходьбы».

Необходимо отметить, что пациенты всех представленных подгрупп, в течение всего исследования непрерывно получали ранее подобранную индивидуальную схему противопаркинсонической терапии, коррекция дозы или назначение дополнительных противопаркинсонических препаратов в период исследования не требовалось.

## 2.2. Клиническая характеристика «I а» подгруппы

В «I а» подгруппу было включено 30 пациентов с БП, имеющих КР. НПИ в данной подгруппе проводилось изначально в фазе «пика» действия препаратов леводопы и спустя 6 месяцев в фазе «исхода». Возраст исследуемых составлял 68 [63,25; 70,75] лет (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]). Среди исследуемых отмечалось 20,0 % мужчин (n=6) и 80,0 % женщин (n=24). По стадии БП пациенты распределились следующим образом: 11 пациентов со 2,0 стадией, 10 пациентов с 2,5 стадией и 9 пациентов с БП 3,0 стадией по модифицированной шкале Хен-Яра. По форме БП распределение было следующим образом: у 27 % (n=8) отмечалась акинетико-ригидная форма БП, у 73% (n=22) – смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма. Среди всех исследуемых «I а» подгруппы отмечался умеренно-прогредиентный тип течения

БП, медиана стажа болезни составила – 3 [2; 9] года. Медиана количества лет образования у исследуемых данной подгруппы 13 [11; 14,75] лет.

Все пациенты принимали препараты леводопы, из них 26,67 % (n=8) в виде монотерапии и 73,33 % (n=22) в составе комбинированной схемы терапии. Эквивалентная доза леводопы, принимаемая пациентами данной группы, составила 425 [300; 600] мг/сутки. В составе комбинированной схемы противопаркинсонической терапии были представлены следующие препараты: из числа исследуемых 14 пациентов принимали дополнительно пирибедил в средней суточной дозе 135,7 мг/сутки; 6 пациентов принимали прамипексол в средней суточной дозе 2,125 мг/сутки; 5 пациентов принимали амантадин сульфат в средней суточной дозе 280 мг/сутки; 1 пациент принимал ропинирол в дозе 8мг/сутки.

НПИ с применением комплекса функциональных шкал проводилось дважды с интервалом в 6 месяцев, продолжительность составляла в среднем 60 минут. Каждому исследуемому НПИ проводилось 2 раза: первый раз оценка когнитивных функций проводилась в фазе «пика» действия препаратов леводопы (*за час до предполагаемого времени проведения нейропсихологического тестирования пациент принимал однократную дозу препарата леводопы*) и второй раз в фазе «исхода» действия препаратов леводопы (*оценка когнитивных функций проводилась через 3 часа после приема однократной дозы препарата*).

### **2.3. Клиническая характеристика «I b» подгруппы**

В «I b» подгруппу были включены 33 пациента с диагнозом БП, которым НПИ проводилось изначально в фазу «исхода» действия препаратов леводопы и через 6 месяцев в фазе «пика». С акинетико-ригидной формой БП было 18% участников, n=6, и смешанной формой – 82%, n=27. Распределение пациентов по стадиям БП было следующее: со стадией 2,0 по модифицированной шкале Хен-Яра – 3 человека, со стадией 2,5–11 человек, со стадией 3,0 – 19 человек.

Медиана возраста составила 69 [62; 74] лет, из них 21,2 % (n=7) мужчин и 78,8 % (n=26) женщин. Медиана стажа болезни составила 5 [2; 8] лет. Медиана количества лет образования – 15 [12; 15] лет.

Все пациенты подгруппы «I b» получали препараты леводопы: в виде монотерапии (n=7) или в составе комбинированной (n=26). Медиана суточной эквивалентной дозы леводопы, принимаемой пациентами данной подгруппы, составляла 500 [300; 800] мг. В составе комбинированной схемы противопаркинсонической терапии 18 пациентов принимали дополнительно пирибедил в средней суточной дозе 136,1 мг/сутки; трое пациентов принимали прамипексол в средней суточной дозе 1,5 мг/сутки; 6 пациентов принимали амантадин сульфат в средней суточной дозе 283 мг/сутки; трое пациентов принимали ропинирол в дозе 8,7 мг/сутки.

В данной подгруппе оценка когнитивных функций проводилась также дважды с интервалом в 6 месяцев: 1-ый раз в фазе «исхода» действия препаратов леводопы (через 3 часа после приема разовой дозы L-ДОФА препарата) и 2-ой раз в фазе «пика» действия препаратов леводопы (предварительно за час до НПИ пациент принимал разовую дозу препарата леводопы).

#### **2.4. Клиническая характеристика «II а» подгруппы**

«II а» подгруппу пациентов составили больные с БП, имеющие нарушения ходьбы, в количестве 40 человек, из них 12 (30%) мужчин и 28 (70%) женщин.

Среди пациентов «II а» подгруппы отмечалось 6 пациентов со 2-й стадией БП, 19 – с 2,5 стадией, 15 – с 3-й стадией по шкале Хен-Яра. Средний возраст больных в «II а» подгруппе составил  $63,3 \pm 10,4$  года ( $M \pm \sigma$ ), возраст пациентов в группе имеет нормальное распределение (критерий Шапиро – Уилка,  $p = 0,719$ ). В «II а» подгруппе смешанную форму заболевания имели 78 % (n=31) больных и 22 % (n=9) – акинетико-ригидную. Медиана стажа БП в данной подгруппе составила – 5 [3; 7] лет.

Амбулаторное медикаментозное лечение пациентов подбиралось индивидуально с учетом клинических проявлений БП, возраста дебюта, возраста пациента, стажа БП, лекарственной переносимости и наличия противопоказаний. Большинство пациентов (82,5 %, n=33) принимали медикаментозное лечение, состоящее из комбинации нескольких групп противопаркинсонических препаратов, остальные же принимали монотерапию (7 человек (17,5 %)). На монотерапии препаратами леводопы 4 пациента (средняя доза 487,5 мг/сутки), 1 – на монотерапии амантадином сульфатом в дозировке 300 мг/сутки, 1 – на монотерапии препаратами агонистов ДОФА-рецепторов в виде прамипексола в дозе 4 мг/сутки и 1 – на монотерапии пронораном в дозе 150 мг/сутки. Следует отметить, что медикаментозная терапия, а именно противопаркинсоническая терапия, являлась стабильной (дозы препаратов не менялись) на протяжении всего исследования.

Исследуемые «II а» подгруппы кроме фармакотерапии дополнительно получали курс коррекции нарушений ходьбы в течение 12–14 дней по авторской методике (раздел 2.9.1).

## **2.5. Клиническая характеристика «II б» подгруппы**

«II б» подгруппу составили исследуемые в количестве 20 больных, имеющих нарушение функции ходьбы, характерное для БП: из них 15% (n=3) мужчин и 85% (n=17) женщин. Медиана возраста больных составила 68,5 [53,25; 76] лет. Медиана продолжительности болезни (стаж) среди исследуемых «II б» подгруппы – 5 [3; 6] лет. Распределение больных по шкале Хен–Яра было следующим образом: 2,0 стадию имели трое, 2,5 стадию – 10 человек, 3 стадию – семь. Среди пациентов данной подгруппы, как и в подгруппе «II а», преобладали больные со смешанной (акинетико-ригидной и дрожательной) формой БП (85%, n=17), остальные пациенты (15%, n=3) – с акинетико-ригидной формой.

Медикаментозное лечение пациентов в подгруппе «II б» также было преимущественно представлено комбинацией противопаркинсонических лекарств,

на монотерапии находилось 3 пациента, принимавших препараты леводопы в дозе 367 мг/сутки. В составе комбинированной схемы лечения препараты амантадина в виде амантадина сульфат принимали 6 пациентов в средней дозе 250 мг/сутки; 10 пациентов принимали агонисты ДОФА-рецепторов в виде пирибедила в средней дозе 120 мг/сутки, двое пациентов принимали прамипексол пролонгированного действия (ПД) в средней дозе 1,5 мг/сутки, 1 пациент принимал ропинирол 8 мг/сутки. Средняя эквивалентная доза препаратов леводопы в составе комбинированной терапии составляла 453 мг/сутки.

В данной подгруппе коррекция ходьбы проводилась в виде курса дозированной ходьбы в произвольном темпе без стимулирующей задний толчок платформ. Курс состоял из 12–14-дневных прогулок в виде свободной ходьбы в течение 30–40 мин ежедневно (раздел 2.9.2.).

## **2.6. Методы диагностики, используемые в исследовании**

В исследовании были использованы различные методы диагностики, ниже приведен перечень.

- Метод неврологического осмотра;
- Оценка стадии БП с применением модифицированной шкалы Хен-Яра;
- Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Montreal Cognitive Assessment (MoCA);
- Краткая шкала оценки психического статуса – Mini-Mental State Examination (MMSE);
- Батарея тестов для оценки лобной дисфункции – Frontal Assessment Battery (FAB);
- Шкала оценки когнитивных нарушений при БП – Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG);
- Оценка выраженности депрессии с применением шкалы Geriatric Depression Scale (GDS-30);

- Оценка двигательного дефицита с использованием III части унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS–III);
- Оценка функции ходьбы с использованием функциональной шкалы Dynamic Gait Index (DGI);
- Оценка состояния равновесия с использованием функциональной шкалы Berg Balance Scale (BBS);
- Объективная оценка функции ходьбы с применением лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы «ЛА – 1».

Диагноз БП был выставлен, согласно клиническим диагностическим критериям банка ГМ общества БП Соединенного Королевства (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) (Hughes A. J. et al., 1992).

**Метод неврологического осмотра** применялся у всех пациентов, включенных в исследование. Осмотр включал детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, тщательное исследование неврологического статуса: оценку функций черепно-мозговых нервов, двигательной сферы, чувствительности, координаторной сферы, функции тазовых органов. Особое внимание уделялось оценке высших корковых функций, функции ходьбы и локомоции в целом, с проведением проб на гипокинезию и оценкой постуральных рефлексов.

**Модифицированная шкала Хен-Яра** проводилась всем участникам исследования с целью оценки стадии БП (Goetz C. G. et al., 2003; Fahn S., Elton R.L., members of the UPDRS Development Committee, 1987). Шкала позволяет оценить тяжесть БП по пятибалльной системе. Модифицированная версия шкалы включает также промежуточные значения (1,5; 2,5 стадии). В данном исследовании оценка стадии заболевания проводилась, в том числе, промежуточными значениями. На 1, 1,5 и 2,0 стадиях заболевания по модифицированной шкале Хен-Яра БП проявляется односторонней или двухсторонней двигательной симптоматикой без инвалидизации или с нерезкой инвалидизацией и без нарушения постуральных рефлексов; на 2,5 и 3,0 стадиях – наблюдается

двухсторонняя симптоматика с нерезкой или умеренной инвалидизацией и нарушением постуральных рефлексов; на 4 и 5 стадиях заболевания наблюдается выраженная инвалидизация больного.

### **2.7. Методы оценки состояния когнитивных функций в группе «I»**

Синдром когнитивных нарушений, ассоциированный с БП, устанавливался при наличии в клинической картине снижения когнитивных функций в нескольких доменах, жалоб больного или его родственников на нарушение памяти, внимания и др. [9, 15, 35, 156], по сравнению с возрастной нормой и анамнестически имеющих причинно-следственную связь с БП, подтвержденных данными функциональных шкал оценки когнитивного статуса MoCA, MMSE, FAB, SCOPA–COG.

Согласно поставленной в исследовании задаче – оценить влияние дофаминергической терапии препаратами леводопы на состояние когнитивных функций пациентов с БП – с целью более детального и всестороннего изучения когнитивных функций, исследование содержало в себе набор диагностических шкал, позволяющих качественно и количественно оценить степень выраженности КР.

Всем пациентам дважды проводилось НПИ с помощью следующих шкал:

**Монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCA** (Nasreddine, 2004) включает 30 заданий, направленных на различные когнитивные домены: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов – 30. Если обследуемый имеет 12 лет образования или меньше, к сумме баллов добавляют один балл. Если обследуемый набирает 26 баллов и более – результат считается нормальным, 25 и менее баллов – признак наличия УКР. Данная шкала не имеет деления по степени выраженности когнитивных нарушений.

Детальная инструкция для проведения данной шкалы представлена в приложении 1.



**Краткая шкала оценки психического статуса – MMSE** состоит из 6 блоков заданий, направленных на оценку ориентации в месте и времени, восприятия, концентрации внимания, памяти и речевых функций. Шкала состоит из 22 заданий. Пациентам даются четкие инструкции перед проведением каждого задания согласно рекомендациям авторов (M. F. Folstein and P. R. McHugh, 1975). За каждый правильный ответ шкалы обследуемому присваивается 1 балл, максимальное значение – 30 баллов [157], чем меньше результат теста, тем более выражены когнитивные нарушения. По результатам исследования больные подразделяются на 5 групп:

1. Норма (суммарная оценка от 28 до 30 баллов).
2. Недементные когнитивные нарушения (суммарная оценка от 25 до 27 баллов).
3. Деменция легкой степени выраженности (суммарная оценка от 20 до 23 баллов).
4. Деменция умеренной степени выраженности (суммарная оценка от 11 до 19 баллов).
5. Тяжелая деменция (суммарная оценка от 0 до 10 баллов).

Инструкции для исследования состояния когнитивных функций по данной шкале представлены в приложении 2.

**Батарея тестов для оценки лобной дисфункции – FAB** (B. Dubois et al., 1999) позволяет оценить наличие когнитивных нарушений дизрегуляторного типа (лобного или лобно-подкоркового) и состоит из 6 подразделов, позволяющих оценить концептуализацию, беглость речи, динамический праксис, простую и усложненную реакцию выбора, исследование хватательных рефлексов. Каждый пункт оценивается по 3-балльной системе, где 3 – это максимальный балл, свидетельствующий о правильном выполнении задания [116].

Согласно результатам теста обследуемые классифицируются следующим образом:

1. Норма – суммарная оценка от 16 до 18 баллов.
2. Умеренная лобная дисфункция – суммарная оценка от 12 до 15 баллов.
3. Лобная деменция – при суммарной оценке менее 12 баллов.

Полное описание инструкции для оценки лобно-подкорковой дисфункции по данной шкале представлено в приложении 3.

**Шкала оценки когнитивных нарушений при БП – SCOPA–COG** (Marinus J. Et al., 2003) разработана Международным Обществом БП и расстройств движения (Movement Disorders Society) для детального исследования когнитивных нарушений у пациентов с БП [50], содержит 10 заданий, разделенных на 4 блока. Первый блок позволяет оценить функцию памяти – 4 разнонаправленных задания с максимальным количеством за правильное выполнение в 22 балла. Второй блок оценивает функцию внимания – 2 задания, по 2 балла за верное выполнение каждого. Третий блок оценивает исполнительные функции (максимально 12 баллов): проба на динамический праксис, оценка семантической активности и проба с «игральной костью». В четвертом блоке, оценивающем зрительно-пространственные функции, представлены 5 незавершенных рисунков, пациент должен выбрать 2 или 3 фигуры из 4–6 возможных альтернатив, чтобы завершить рисунок (оценивается по 1 баллу за каждый рисунок). Максимальная сумма баллов по шкале SCOPA–COG – 43: чем выше результат, тем лучше когнитивный статус исследуемого.

Полная инструкция и тестовая книга для оценки когнитивных нарушений у пациентов с БП по приведенной шкале представлена в приложении 4.

**Шкала оценки выраженности депрессивного состояния GDS–30** применялась с целью выявления псевдодеменции, формирующейся на фоне клинически выраженной депрессии и исключения таковых пациентов из исследования [79]. Шкала представлена в виде опросника из 30 утверждений с требуемым выбором ответа в виде «да» или «нет» и закодированной балльной оценкой. Максимальное количество баллов – 30. Нормальным считается показатель до 10 баллов, проявлениям лёгкой или средней выраженности депрессии соответствует показатель от 11 до 20 баллов, более 21 баллов – показатель наличия симптомов тяжёлой депрессии, требующей медикаментозной коррекции.

## **2.8. Методы диагностики функции ходьбы, равновесия и двигательных проявлений в группе «II»**

Выраженность двигательных нарушений, в том числе нарушений ходьбы, регистрировалась на основании жалоб пациента (снижение длины шага, асимметричность шага, отставание одной ноги при ходьбе, замедленность ходьбы, трудности при поворотах и прохождении препятствий, ощущение наклона туловища вперед и наличии пробежек, нарушение инициации движения, шарканье при ходьбе, наличие семенящей походки, застывания при ходьбе, падения); данных объективного осмотра (проб на гипокинезию, оценки мышечного тонуса, теста Ромберга, характеристик ходьбы, оценке постуральных рефлексов, оценке синергий); данных функциональных шкал оценки функции ходьбы и равновесия BBS, DGI; данных III части унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS-III); результатов оценки кинематических параметров ходьбы с использованием метода «ЛА-1».

**Функциональная шкала для оценки ходьбы «Динамический индекс ходьбы» – DGI** (Dye et al., 2013; Herman et al., 2009), состоит из 8 пунктов, оцениваемых от 0 до 3 баллов (0 баллов – неспособность выполнить задание, 3 балла – норма). Максимальное количество баллов по данной шкале 24. По итоговой сумме баллов пациенты могут быть распределены в две группы: с высоким (от 0 до 18) и низким (свыше 19) риском падения. Ходьба оценивается динамически - пациент ходит по ровной поверхности, с изменением скорости, вокруг препятствия и перешагивая препятствия, поднимается и спускается по лестнице, поворачивая голову в горизонтальной и вертикальной плоскостях. Более детально шкала представлена в приложении 5.

**Функциональная шкала для оценки равновесия BBS** (Bogle Thorbahn, 1996; La Porta et al., 2012) представлена из 14 пунктов, оцениваемых от 0 до 4 баллов (0 баллов – невозможность выполнить задание, 4 балла – уверенное выполнение без потери баланса). Функция равновесия оценивается в различных исходных позициях: сидя, при пересаживании, стоя на узкой/ широкой опоре, в тандемной позиции, с открытыми/ закрытыми глазами, на одной ноге,

поворотах/ наклонах туловища и т. д. Для проведения оценки функции равновесия по данной шкале потребуется определенный реквизит: секундомер, стулья «с» и «без» подлокотника, линейка длиной 25 см и более, скамейка или стэп. По итогу функциональной оценки пациенты могут быть распределены в 3 группы: в группу *передвижение с помощью инвалидного кресла (0–20 баллов)*, группу *ходьба с дополнительной опорой (21–40 баллов)*, группу *полная независимость при ходьбе (41–56 баллов)*. Так же, возможно распределение в группы по риску падений: от 0 до 45 баллов высокий риск падений и выше 46 баллов – низкий. Подробная инструкция к данной шкале в приложении 6.

**Унифицированная рейтинговая шкала БП (UPDRS)** состоит из 4 блоков [122, 159]: I блок оценивает немоторные проявления, II блок – повседневную активность, III блок – двигательные нарушения, IV – осложнения терапии. *В данном исследовании применялась III часть шкалы.* Обследование двигательной системы включало 33 пункта: речь, выразительность лица, ригидность, пробы на гипокинезию в руках и ногах, вставание с кресла, походку, застывания при ходьбе, постуральную устойчивость, позу, общую спонтанность движений, тремор; Каждое задание оценивалось по шкале от 0 до 4 баллов, где 0 баллов – норма, а 4 балла – грубые нарушения. Максимальное количество баллов по III разделу шкалы – 132.

**Метод лазерного анализатора (метод «ЛА – 1»)** применялся с целью объективной диагностики и детальной оценки кинематических параметров ходьбы. Это метод, созданный и апробированный сотрудниками кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России совместно с сотрудниками кафедры теоретической физики ФГБОУ ВПО КГПУ им. В. П. Астафьева. Данное изобретение защищено правами интеллектуальной собственности (патент № 91837 от 10.03.2010 г.) и разрешено к применению в качестве метода объективной оценки параметров ходьбы Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС №2011/102 от 12 мая 2011 г., документ серии АА 0001037). Аппарат «ЛА-1», с помощью которого выполняется объективная оценка и анализ кинематических

параметров ходьбы представляет собой комплекс, состоящий из нескольких элементов: а) специальная обувь с замыкательными элементами; б) светоотражающая пластина с генератором инфракрасного излучения; в) лазерный дальномер с блоком управления, расположенным на штативе; г) персональный компьютер с программным обеспечением (ПО) (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Комплекс для объективной оценки кинематических параметров ходьбы «ЛА – 1»

Исследуемые параметры ходьбы преобразовываются в цифровые данные в таблице Microsoft Excel персонального компьютера, благодаря разработанному для этой цели ПО. Программа рассчитывает следующие показатели: среднее время шага (с), средняя длина шага (м), средняя скорость ходьбы (м/с), показатели вариабельности шага по времени и длине, стандартное отклонение времени и длины шага. Результаты оценки параметров ходьбы могут быть представлены в количественных показателях и графических изображениях. Нормативные показатели для вышеуказанных параметров были определены ранее исследователями Ондар В. С., Ляпин А. В. (2011 год) (таблица 1).

**Таблица 1** – Нормативные показатели кинематических параметров ходьбы здоровых лиц с использованием метода «ЛА – 1»

Показатели ЛА – 1	Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]
Длина шага (м)	0,64 [0,58; 0,67]
Время шага (с)	0,55 [0,53; 0,59]
Стандартное отклонение ДШ	0,03 [0,03; 0,04]
Стандартное отклонение ВШ	0,03 [0,02; 0,04]
Коэффициент вариабельности шага (КВШ) по длине	0,19 [0,17; 0,25]
Коэффициент вариабельности шага (КВШ) по времени	0,20 [0,14; 0,26]

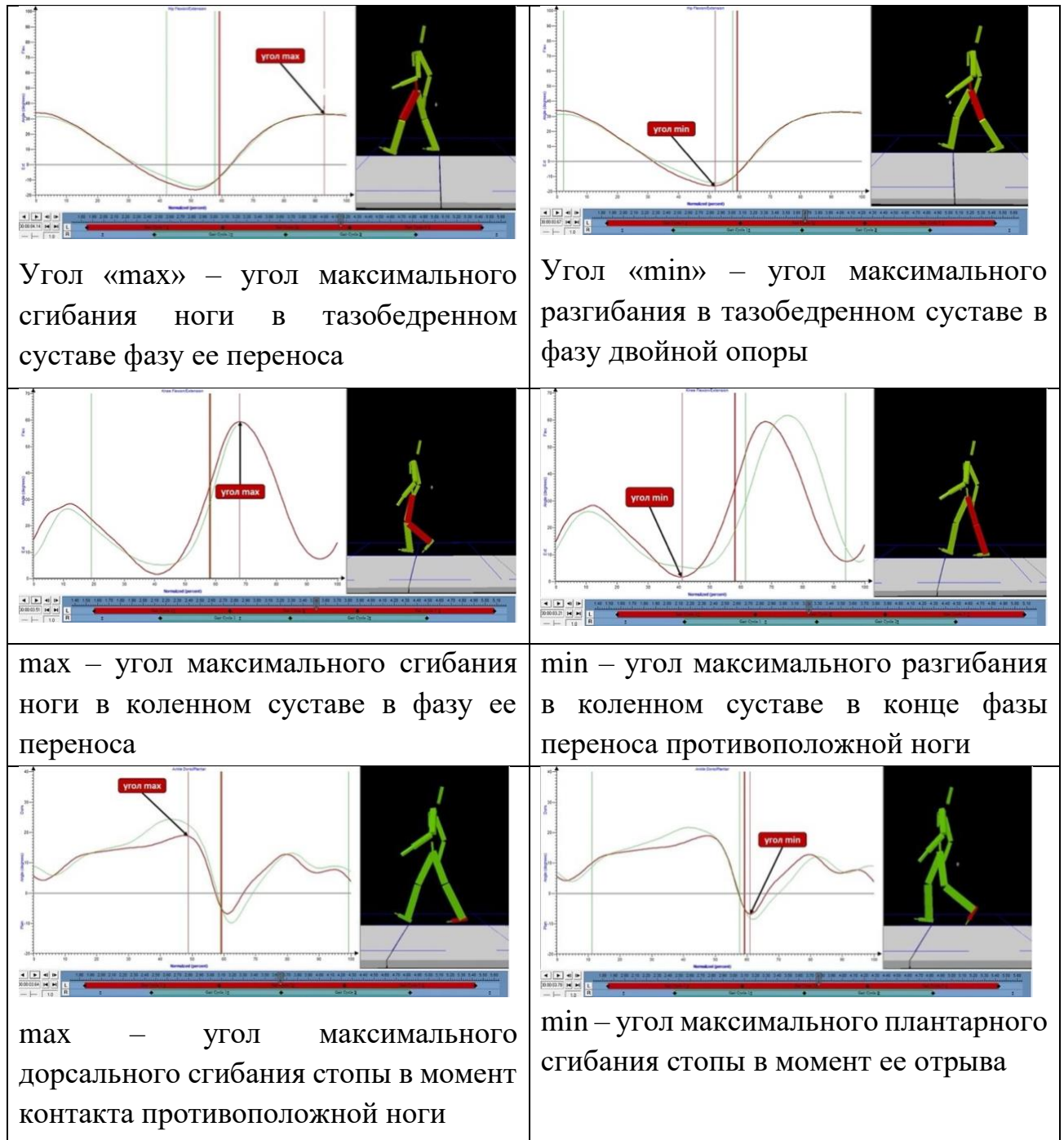
**Метод трёхмерного видеоанализа движений (ВАД)** применялся в отдельных случаях для оценки угловых и кинематических параметров ходьбы, анализа структуры цикла ходьбы. Метод ВАД является «золотым стандартом» комплексной и детальной оценки двигательных нарушений, в частности нарушений ходьбы при патологиях опорно-двигательного аппарата, центральной и периферической нервной систем. Обследование пациентов проводилось в лаборатории ВАД ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России с использованием программно-аппаратного комплекса Vicon Motion Capture Systems, который представлен из трёх силовых платформ, 12 инфракрасных видеокамер, коммутатора и компьютера с установленным программным обеспечением. Исследование проводилось в несколько этапов:

1) проводилась антропометрия регистрируемых сегментов тела для создания компьютерной модели обследуемого, которые вносились в ПО;

2) прикреплялись 46 калибровочных светоотражающих маркера на костные ориентиры обследуемого, сигналы от которых регистрировались 12 видеокамерами и передавались в компьютер;

3) обследуемые ходили по трем силовым платформам в обычном темпе (каждому обследуемому было рекомендовано пройти как минимум 10 шаговых циклов).

Во время ходьбы камеры фиксировали положение маркеров в пространстве, а платформы регистрировали реакцию опоры. Полученные данные передавались в компьютер, где на основании конкретной компьютерной модели проводилась обработка информации и формировался отчет, позволяющий проанализировать наглядно угловые (рисунок 3), линейные кинематические характеристики изучаемых движений, а также структурно оценить цикл шага (время двойной и одиночной опоры, момент отрыва ноги, момент отрыва и контакта противоположной ноги, ширину шага, длину и время двойного шага, каденс). Оценка локомоторных функций методом ВАД представлена в клиническом наблюдении (страница 100).



**Рисунок 3** – Угловые показатели нижних конечностей во время шагового цикла, оцениваемые с помощью метода трёхмерного ВАД

Метод ВАД применялся только в отдельных случаях; техническое исполнение процесса оказалось долгим и сложным для пациентов с БП. Необходимо было выделять на одного пациента от 2-х до 3-х часов.

Дополнительно в исследовании учитывались результаты метода нейровизуализации – МРТ/КТ головного мозга; метод применялся на этапе

проведения дифференциальной диагностики при наличии ЦВЗ, ЧМТ или в случае подозрения на другое нейродегенеративное заболевание. Обследование проводилось рентгенологами в специализированных медицинских учреждениях по направлению первичного поликлинического звена.

Дополнительно всем участникам исследования проводились параклинические диагностические процедуры с целью исключения обострения соматической патологии и противопоказаний к реабилитации: развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, ФЛГ.

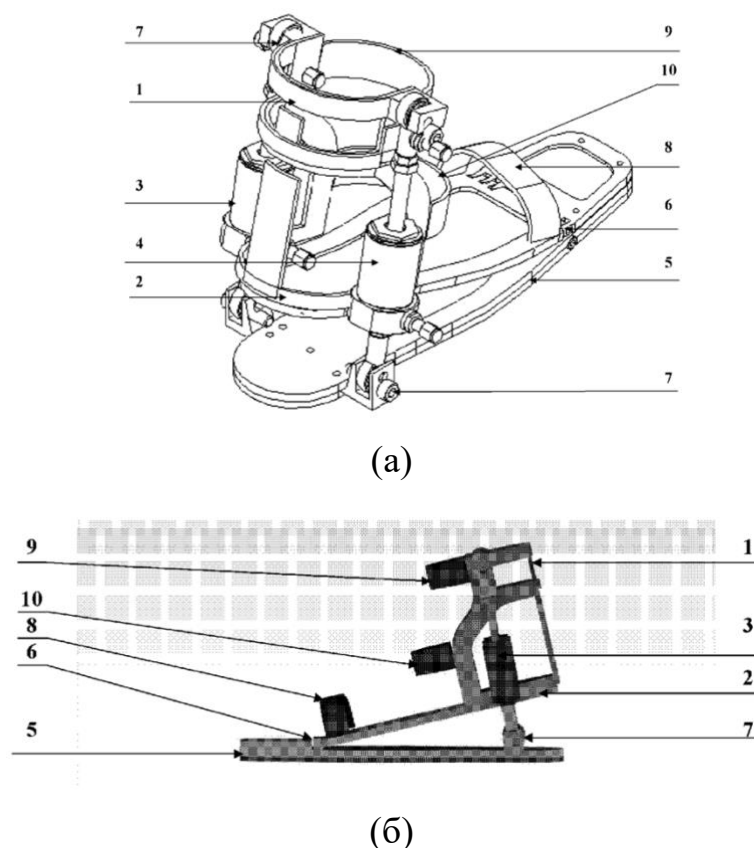
## **2.9. Методы коррекции нарушений ходьбы, используемые в группе II**

### **2.9.1. Авторский метод коррекции нарушений ходьбы при БП, основанный на стимуляции фазы переноса (метод АФП)**

Метод коррекции нарушений ходьбы, применявшийся у пациентов «II а» подгруппы, заключался в использовании реабилитационного аппарата для функциональной терапии ступни. Данный аппарат представлял собой «активирующие платформы», позволяющие механическим путем стимулировать «задний толчок» стопы в момент отрыва ступни от поверхности опоры. Чертеж аппарата представлен на рисунке 4, где 1 – упор для голени, 2 – опорная платформа, 3 – гидравлический цилиндр, 4 – пневматический цилиндр, 5 – вспомогательная платформа, 6 – шарнир между платформами, 7 – шарниры крепления цилиндров, 8 – застежки платформы, 9 – застежки упора для голени, 10 – застежки нижней части голени.

Был получен патент на изобретение «Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни» №170762. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 5 мая 2017 г. (рисунки 5, 6). Реабилитационный аппарат был разработан сотрудниками кафедры нервных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.





**Рисунок 4** – Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни: вид сбоку (а) и общий вид (б)

Особенность данной методики заключается в коррекции наиболее нарушенного параметра ходьбы при БП – фазы переноса, когда больному необходимо оттолкнуться от опоры, поднять ногу и совершить вынос ноги вперед. Благодаря пружинной основе, платформы выбрасывают стопу в начале фазы переноса, что способствует, как предполагается, активизации дополнительных механизмов регуляции ходьбы через премоторную зону и мозжечковые пути, с последующим изменением паттерна ходьбы.

Программа коррекции ходьбы с применением авторской методики, основанной на активизации фазы переноса состояла из 12–14 индивидуальных тренировок, продолжительностью 30–40 минут. Во время тренировок с использованием «активирующих платформ» (рисунок 5), пациент ходит по ровной поверхности в произвольном темпе с 2–3 минутными перерывами по необходимости (рисунок 6).



**Рисунок 5** – Фотография авторского метода коррекции нарушений ходьбы, основанного на активизации фазы переноса.



**Рисунок 6** – Занятие с использованием авторского метода коррекции нарушений ходьбы, основанного на активизации фазы переноса.

Первая тренировка являлась адаптационной и проходила в щадящем режиме, с меньшей продолжительностью занятия, под контролем инструктора. При необходимости первые 1–2 занятия пациентам позволялось использовать дополнительные средства опоры или поддержку инструктора. Постепенно пациент привыкал к ходьбе в реабилитационном аппарате и в удобном темпе ходил по свободному коридору по прямой линии, преодолевал 4 поворота и 1 препятствие с последовательным наращиванием времени тренировки. Скорость ходьбы не форсировалась и являлась комфортной для пациента.

До и после каждой тренировки пациентам измерялось АД и ЧСС. Побочных явлений во время проведения тренировок не наблюдалось. Пациенты отмечали хорошую переносимость занятий и повышение толерантности к физической нагрузке.

### 2.9.2. Метод «свободной ходьбы»

Данный метод применялся в подгруппе «II б». Пациентам данной подгруппы предлагалась дозированная свободная ходьба в течение 30–40 минут с соблюдением комфортной скорости. При необходимости пациент делал перерыв 2–3 минуты. Цикл занятий составлял 12–14 дней. Данная подгруппа являлась контрольной относительно «II а» подгруппы.

Следует отметить, что пациентам «II а» и «II б» подгрупп коррекция противопаркинсонической терапии не проводилась, все участники исследования находились на постоянной схеме противопаркинсонической терапии.

С целью исключения влияния дозозависимых эффектов противопаркинсонической терапии, весь набор исследований для оценки функции равновесия и ходьбы проводился в середине действия препаратов леводопы, исходя из индивидуальной схемы терапии пациента.

### 2.10. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка базы данных проводилась на Python в приложении Google Colaboratory, MS Excel и с использованием пакета лицензионных программ IBM SPSS Statistics Standard Grad Pack Shrinkwrap 23.0 (Program Number: 5725-B67, License Agreement (Z125-3301–14)).

Для расчета объема выборки использовалась следующая формула:

$$n = \frac{t^2 \cdot \sigma^2}{\Delta^2}$$

$t$  – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости (при уровне значимости 0,05  $t = 1,96$ );

$\sigma$  – стандартное отклонение признака, который изучается в исследовании;

$\Delta$  – предельно допустимая ошибка (5%).

Статистический анализ данных включал сравнение зависимых и независимых рядов переменных и методы описательной статистики. Вид распределения данных оценивался по критерию Шапиро – Уилка (параметрическое или непараметрическое). Нормально распределённые данные описывались с помощью среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). С учетом того, что более чем в 50 % количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, непараметрические количественные и ранговые переменные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me [P_{25}; P_{75}]$ ).

Тип исследования – проспективное исследование в параллельных группах, в связи с чем статистическую значимость различий по уровню выраженности изучаемого признака между двумя зависимыми группами анализировали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, между тремя зависимыми группами – по критерию  $\chi^2$  Фридмана, между двумя независимыми группами – по критерию Манна – Уитни, между тремя независимыми группами – по критерию Краскела – Уоллиса. Уровень статистической значимости был принят:  $p < 0,05$  (Автандилов Г.Г., 1990).

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ (L-ДОФА) ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

#### **3.1. Общая интегративная характеристика пациентов группы «I»**

В группу «I» были включены 63 пациента с уточненным диагнозом БП, находившиеся под наблюдением в кабинетах экстрапирамидной патологии Профессорской клиники КрасГМУ и ФСНКЦ ФМБА России (г. Красноярск). В данной группе пациентам с БП проводилась оценка динамики когнитивного статуса в ответ на медикаментозное лечение препаратами леводопы. Согласно критериям исследования, в данную группу были включены пациенты с 2,0–3,0 стадиями БП по модифицированной шкале Хен-Яра, умеренно-прогрессирующим темпом течения болезни, акинетико-ригидной или смешанной формами заболевания. Пациенты имели синдром когнитивных нарушений, ассоциированный с БП, подтвержденный нейропсихологическим обследованием с применением шкал MoCA, MMSE, FAB, SCOPA-COG, и постоянную схему лекарственной противопаркинсонической терапии в течение исследования.

Общее количество пациентов с БП в данной группе достигало 63 человека, из них 79 % (n=50) мужчин и 21 % (n=13) женщин.

Медиана возраста пациентов составила 68 [63; 73,5] лет, согласно классификации ВОЗ, преобладали пациенты пожилого (от 60 до 75 лет) возраста (60 %, n=38).

Медиана продолжительности заболевания (стажа БП) у исследуемых пациентов составила 5 [2; 8,5] лет.

Медиана количества лет образования – 13 [11; 15].

Согласно таблице 2, по форме заболевания преобладали пациенты со смешанной формой БП, их число достигало 49 человек (77,8 %), акинетико-ригидную форму болезни имели оставшиеся в данной подгруппе 14 (22,2 %) пациентов.

**Таблица 2** – Распределение пациентов по форме БП

Форма БП	Акинетико-ригидная	Смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная)
Количество пациентов (n)	14	49
Количество пациентов (%)	22,2 %	77,8 %

Распределение пациентов по стадиям БП согласно модифицированной шкалы Хен-Яра представлено в таблице 3, преобладали пациенты с 3,0 стадией – их число достигало 44,4 %, пациентов с 2,5 стадией – 33,3 % и со 2,0 стадией – 22,2%.

**Таблица 3** – Распределение пациентов по модифицированной шкале Хен-Яра

Стадия по шкале Хен-Яра	2,0 стадия	2,5 стадия	3,0 стадия
Количество пациентов (n)	14	21	28
Количество пациентов (%)	22,2 %	33,3 %	44,4 %

У всех участников исследования на момент включения и на протяжении всего периода наблюдения (6 месяцев) схема противопаркинсонической терапии не менялась, состояние оценивалось как компенсированное и коррекция доз принимаемых препаратов не требовалась. Схема противопаркинсонической терапии включала в себя прием препаратов леводопы в варианте монотерапии или в сочетании с противопаркинсоническими препаратами других групп.

Все участники исследования (n=63) принимали препараты L-ДОФА. Медиана суточной дозы принимаемых препаратов леводопы достигала 500 [300; 700] мг. Из общего числа пациентов 23,8% (n=15) принимали препараты леводопы в качестве монотерапии, остальные 76,2 % (n=48) пациентов принимали леводопы в составе комбинированной терапии: 32 человека (50,8 %) принимали пирибедил, средняя суточная доза составила (ССД) 135,94 мг; 9 человек (14,3 %) принимали прамипексол в средней дозе 2,08 мг/сутки; 4 человека (6,3 %) – ропинирол в средней дозе 6,5 мг/сутки; 11 человек (17,5%) принимали амантадин гидрохлорид в средней дозе 281,8 мг. Таким образом, все пациенты получали индивидуально подобранные противопаркинсонические ЛС, часть из них в виде

монотерапии препаратами леводопы, а большая часть в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами, такими как препараты амантадина и/или агонисты дофаминовых рецепторов (ропинирол, прамипексол, пирибедил).

Участники исследуемой группы в последующем были разделены на две подгруппы: в первой подгруппе оценка состояния когнитивных функций проводилась на «пике» действия препаратов леводопы и через 6 месяцев на «исходе»; во второй подгруппе, была проведена зеркальная оценка когнитивного статуса, т. е. первое НПИ проводилось в период окончания действия препаратов леводопы, а второе НПИ – через 6 месяцев на «пике» действия леводопы.

Дизайн исследования максимально минимизировал вероятность получения ложных результатов:

1) с целью нивелирования эффектов научения и зашумления соблюден интервал в 6 месяцев между исходной и конечной оценкой нейропсихологического статуса;

2) пациенты были разделены в две параллельные группы с целью проведения зеркального исследования, поскольку, конечный результат в первой группе («пик-исход») в виде снижения когнитивных функций через 6 месяцев мог быть объяснен как результатом «исхода» эффекта леводопы, так и естественным течением БП, однако, результат конечной оценки когнитивных функций во второй группе («исход-пик») мог быть обусловлен непосредственно эффектом L-ДОФА терапии.

### **3.2. Сравнительная оценка подгрупп «I а» и «I б» на сопоставимость основных показателей и противопаркинсонической терапии**

С учетом особенностей дизайна исследования необходимо было оценить подгруппы на сопоставимость по тем показателям, которые могли бы оказать влияние на когнитивные функции – это возраст, стаж БП, уровень образования, суточная доза L-ДОФА препаратов и других противопаркинсонических препаратов (таблица 4).

**Таблица 4** – Оценка сопоставимости подгрупп «I а» (пик-исход) и «I б» (исход-пик) по клинико-демографическим данным и фармакотерапии

	Подгруппа «I а» (пик-исход) Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	Подгруппа «I б» (исход-пик) Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	p-value
Возраст	68 [63,25;70,75]	69 [62;74]	0,91
Стаж БП	3 [2; 9]	5 [2; 8]	0,45
Уровень образования	13 [11; 14,75]	15 [12;15]	0,34
ССД леводопы	425 [300; 600]	500 [300; 800]	0,24
ССД прамипексола	2,25 [1,31; 3]	1,5 [1,5; 3]	1
ССД амантадина	300 [175; 300]	250 [150; 450]	0,92
ССД ропинирола	8 [8; 8]	8 [6; 12]	1
ССД пирибедила	150 [150; 150]	150 [100; 150]	0,97

*Примечание* \* – критерий статистической значимости различий между подгруппами  $p < 0,05$  (по критерию Манна – Уитни)

Из представленных в таблице 4 значений видно, что показатели не имели статически значимых различий по критерию Манна–Уитни, что свидетельствует о сопоставимости подгрупп между собой.

### 3.3. Результаты оценки состояния когнитивных функций в подгруппе «I а»

В «I а» подгруппе оценка когнитивных функций проводилась изначально на «пике» действия препаратов L–ДОФА и через 6 месяцев на «исходе».

Число пациентов, вошедших в данную подгруппу, составило 30 человек, из них 6 мужчин (20 %) и 24 женщины (80 %).

Медиана возраста пациентов составила 68 [63,25; 70,75] лет (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]).

По стадиям БП, согласно модифицированной шкале Хен-Яра, пациенты распределились следующим образом: 2,0 стадия – у 11 человек; 2,5 стадия – у 10 человек и 3,0 стадия у 9 человек.

Акинетико-ригидная форма БП отмечалась у 27 % (n=8) и смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма – у 73 % (n=22) больных.

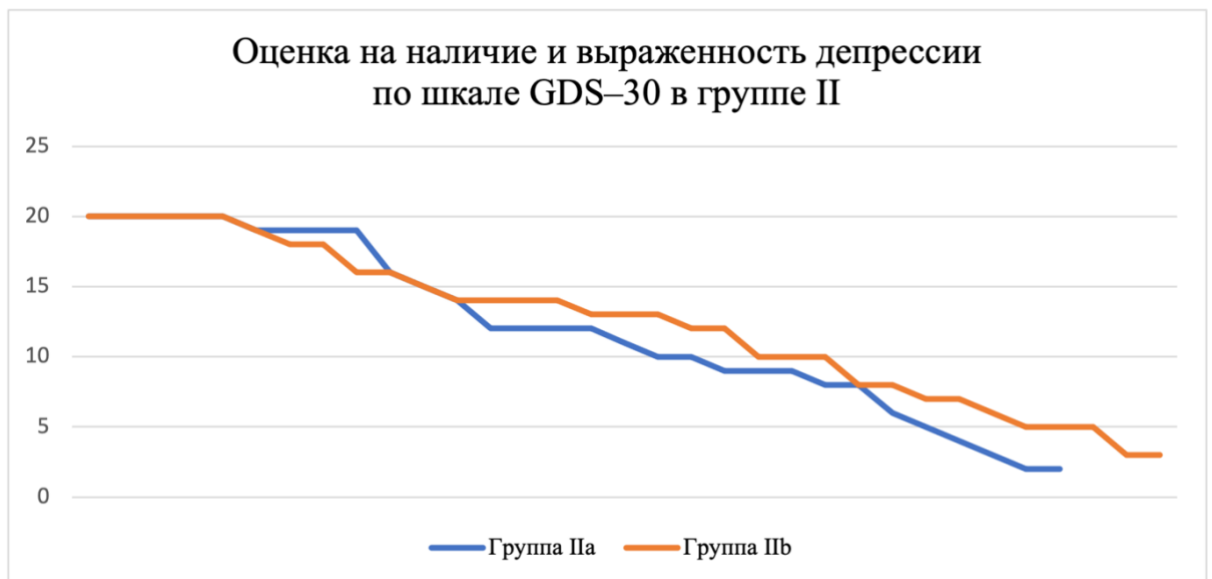
Медиана длительности заболевания (стаж БП) составила 3 [2; 9] года.

Медиана количества лет образования в данной группе была 13 [11; 14,75] лет.



Средние суточные дозировки принимаемых противопаркинсонических препаратов представлены выше в таблице 4. В качестве монотерапии препараты леводопы получали – 8 пациентов (ССД леводопы составляла 375 мг), в составе комбинированной терапии – 22 пациента (ССД леводопы у данных пациентов составляла 543,2 мг).

Первым этапом пациентам проводился скрининг на наличие и степень выраженности аффективных расстройств по шкале GDS–30 для исключения клинически выраженной депрессии (если результат равен или более 21 баллов), что являлось критерием исключения. При отсутствии клинически значимой депрессии, требующей медикаментозной коррекции, пациенты допускались к следующему этапу – тестированию когнитивного статуса. При проведении скрининга по шкале GDS–30 у пациентов «I а» подгруппы результат соответствовал значениям от 2 до 20 баллов, медиана баллов составила 12 [8,25; 19], что соответствовало критериям включения и исключения. Результаты оценки представлены более наглядно на рисунке 7.

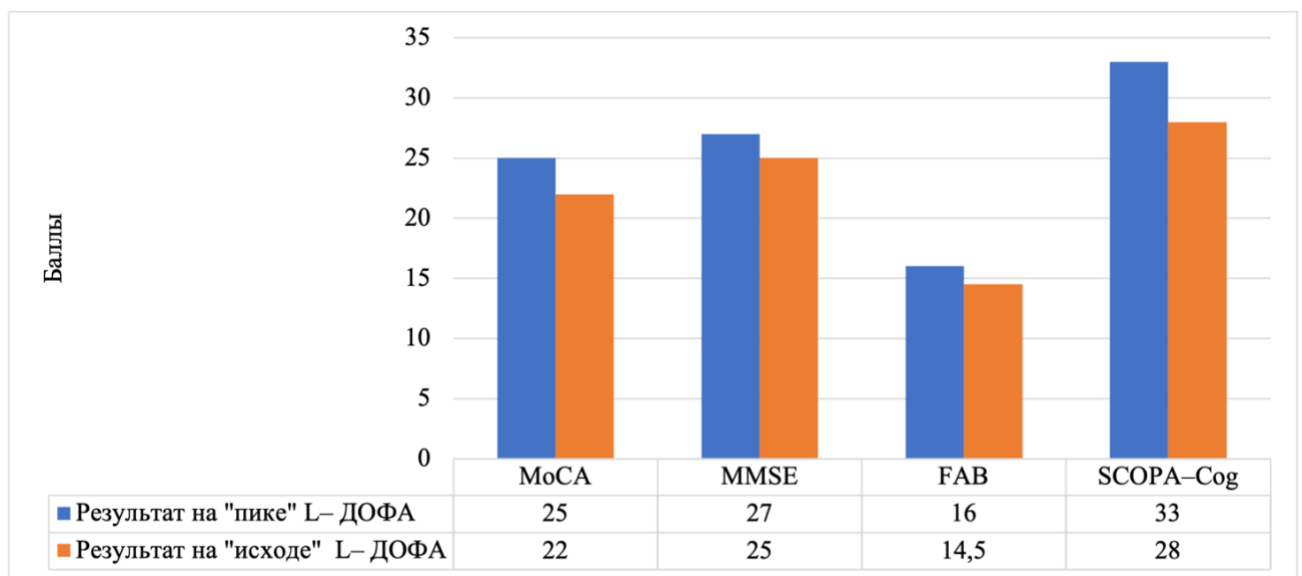


**Рисунок 7** – Результаты оценки на наличие и степень выраженности депрессии по шкале GDS–30 для пациентов группы II

Нейропсихологическая оценка пациентов проводилась с использованием набора современных диагностических шкал для оценки когнитивных функций:

МОСА, MMSE, FAB, SCOPA-COG. Оценка когнитивных функций проводилась в той последовательности, в которой перечислены шкалы выше. В среднем НПИ пациентов с применением данных шкал составляло от 40 до 60 минут.

Согласно полученным данным, в динамике, спустя 6 месяцев после первого НПИ на «пике» действия L-ДОФА препаратов, по всем представленным шкалам МоСА, MMSE, FAB, SCOPA-COG у пациентов «Ia» подгруппы отмечается статистически значимое снижение когнитивных функций на «исходе» действия препаратов леводопы (рисунок 8).



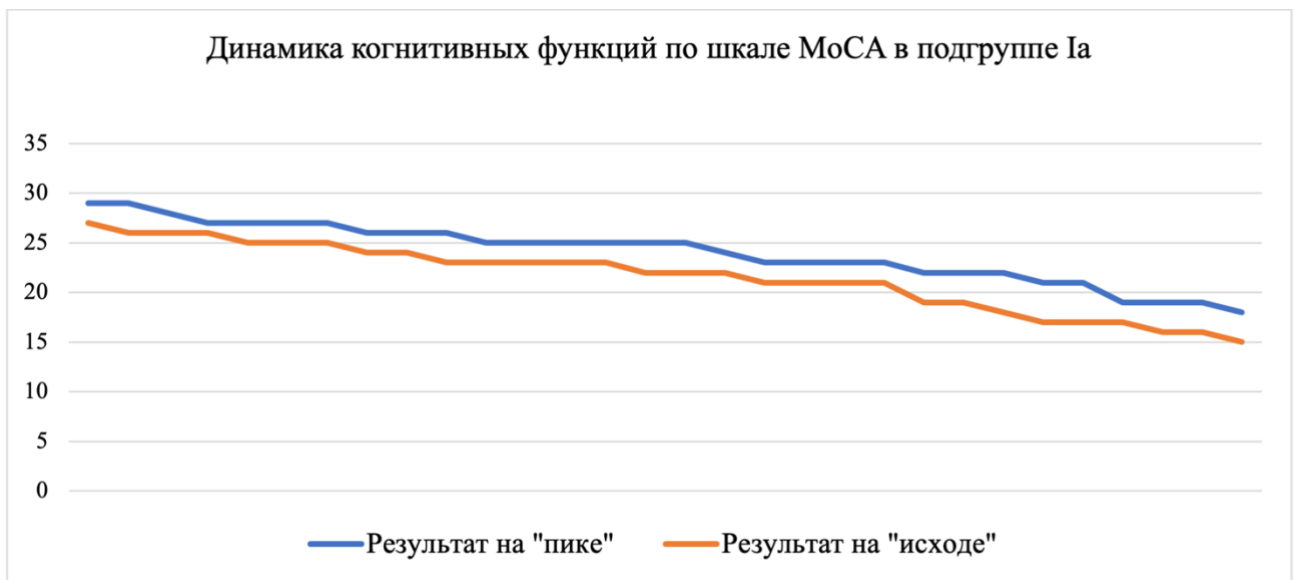
**Рисунок 8** – Результаты суммарной оценки когнитивного статуса по шкалам МоСА, MMSE, FAB, SCOPA-COG в подгруппе «Ia» на «пике» и «исходе» действия препаратов L-ДОФА, ( $p < 0,001$ ). Гистограмма построена по значениям медианы баллов по шкалам

При количественном анализе степени выраженности КР по шкале МоСА наблюдается следующая динамика (таблица 5): на «пике» действия леводопы у 10 исследуемых когнитивный статус соответствует норме и у 20 пациентов выявляются УКР, через 6 месяцев на «исходе» действия леводопы когнитивный статус соответствует норме у меньшего количества пациентов ( $n=4$ ) и УКР выявляются у большинства ( $n=26$ ).

**Таблица 5** – Оценка степени выраженности КР по шкале МоСА в подгруппе «I а»

Степень выраженности когнитивных расстройств	Баллы	МоСА на "пике" леводопы	МоСА на "исходе" леводопы
Нет нарушений	26 и более	10	4
УКР	25 и менее	20	26

Динамика когнитивного статуса на «пике» и «исходе» действия препаратов леводопы у пациентов подгруппы «I а» по шкале МоСА отражена на рисунке 9. На «исходе» действия леводопы отмечается отрицательная динамика в виде уменьшения количества баллов по шкале, что говорит о нарастании КР.

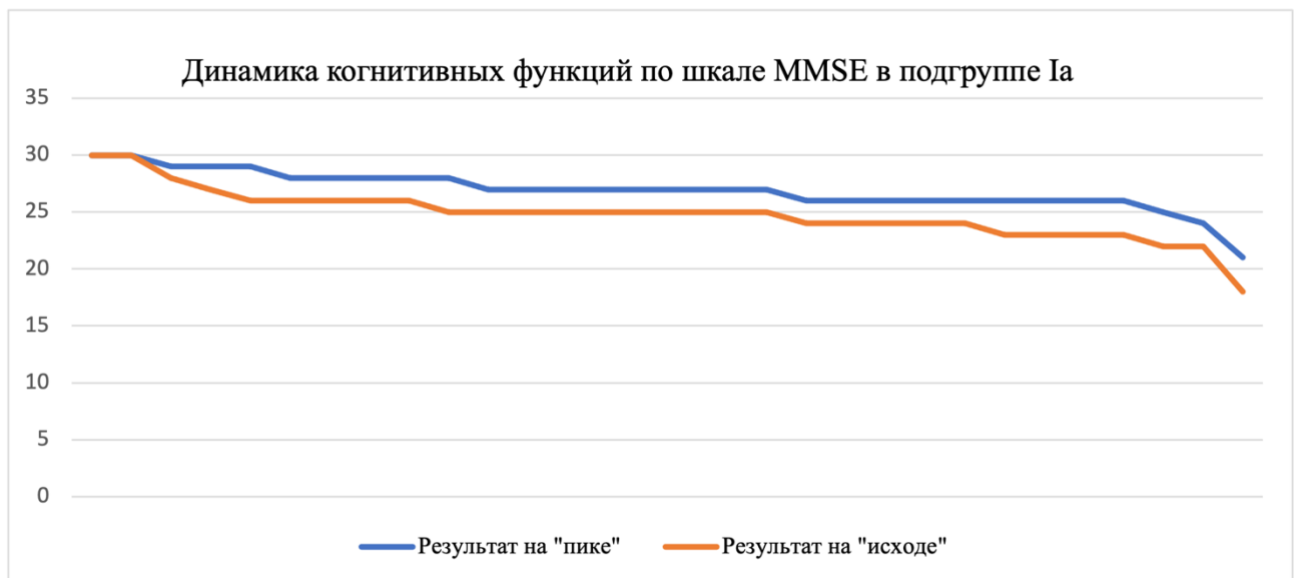
**Рисунок 9** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале МоСА в подгруппе «I а»

По степени выраженности когнитивных нарушений, согласно результатам оценки когнитивных функций по шкале MMSE, исследуемые подгруппы «I а» распределились следующим образом (таблица 6):

**Таблица 6** – Оценка степени выраженности КР по шкале MMSE в подгруппе «I а»

Выраженность когнитивных расстройств	Баллы	MMSE на "пике" леводопы	MMSE на "исходе" леводопы
Нет нарушений	28–30	10	3
Недементные КР	25–27	18	15
Легкая деменция	20–24	2	12

На «пике» действия леводопы у десяти пациентов КР не выявляются, у восемнадцати степень выраженности соответствует недементным и у двоих выявляется легкая деменция. Пациентов с умеренной и тяжелой деменцией по шкале MMSE на «пике» действия леводопы выявлено не было. При конечной оценке когнитивного статуса через 6 месяцев на «исходе» действия леводопы отмечается отрицательная динамика в виде нарастания степени выраженности КР в сторону деменции (количество пациентов с легкой деменцией увеличивается до двенадцати человек), и соответственно лиц с отсутствием нарушений и недементными КР становится меньше. Более наглядно динамика когнитивного статуса по шкале MMSE представлена на рисунке 10.



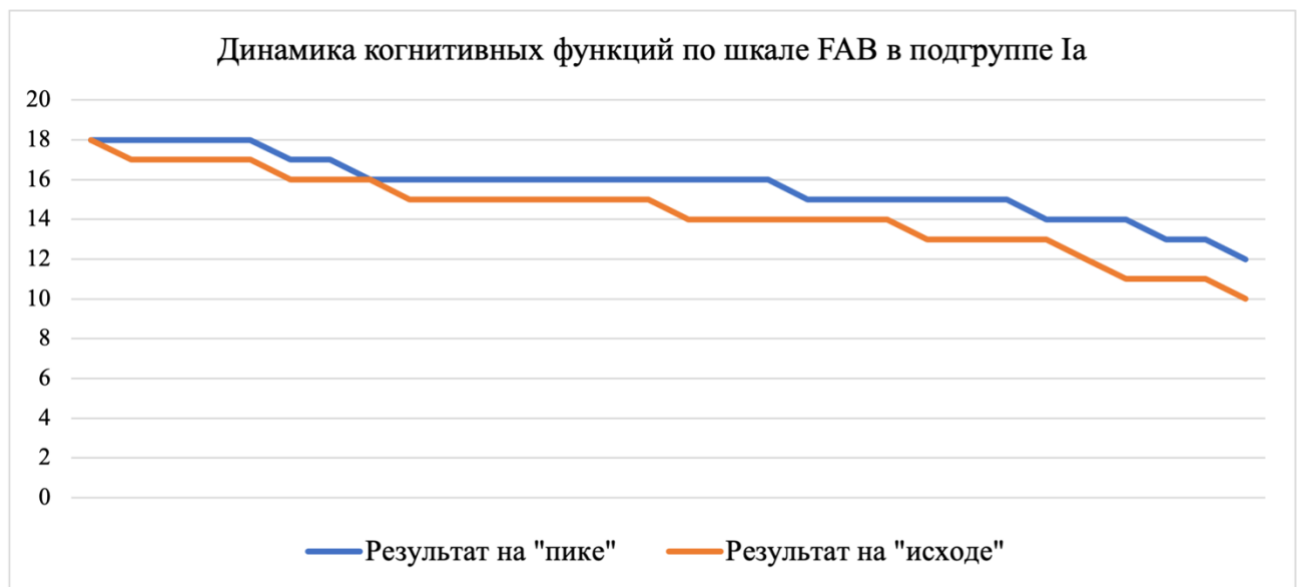
**Рисунок 10** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале MMSE в подгруппе «I а»

По шкале FAB на «пике» действия леводопы у десяти пациентов КР не выявлены, умеренные лобно-подкорковые КР выявлены у восемнадцати и выраженные лобно-подкорковые КР у двоих; через 6 месяцев на «исходе» действия леводопы наблюдается отрицательная динамика в виде нарастания степени выраженности КР до степени выраженной лобно-подкорковой дисфункции у двенадцати пациентов (таблица 7).

**Таблица 7** – Оценка степени выраженности КР по шкале FAB в подгруппе «I а»

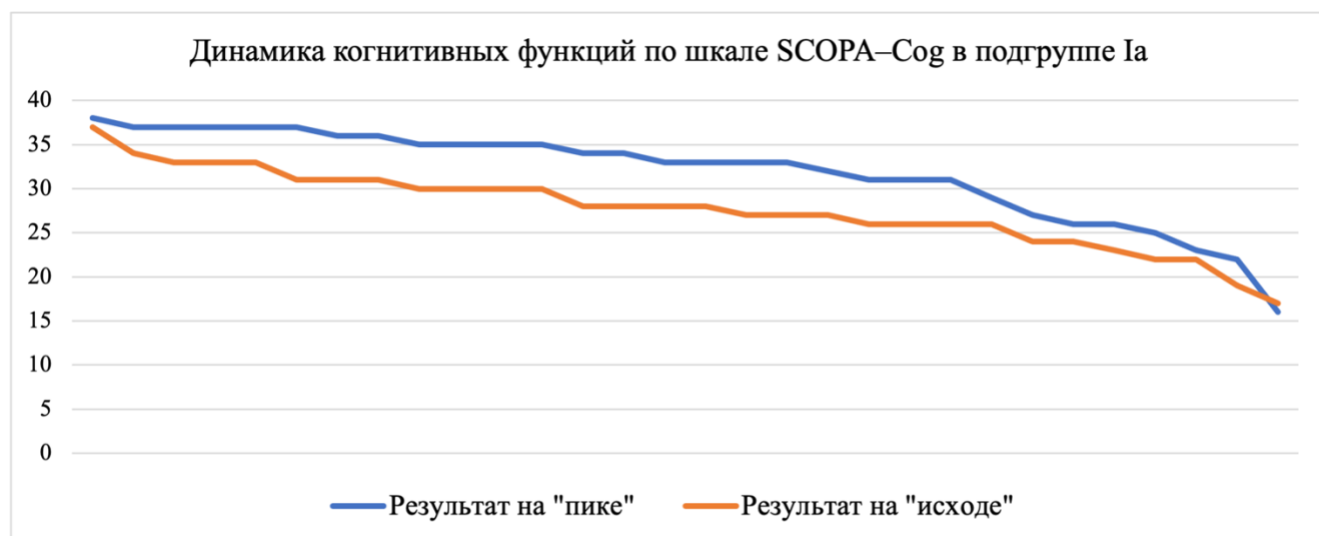
Выраженность когнитивных расстройств	Баллы	FAB на "пике" леводопы	FAB на "исходе" леводопы
Нет нарушений	16–18	10	3
УКР лобно-подкоркового типа	12–15	18	15
ВКР лобно-подкоркового типа	Менее 12	2	12

Наглядно динамика когнитивного статуса по шкале FAB пациентов подгруппы «I а» представлена на рисунке 11.

**Рисунок 11** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале FAB в подгруппе «I а»

По шкале SCOPA–COG наличие динамики когнитивных функций в подгруппе «I а» так же было подтверждено: на «пике» медиана баллов составила – 33 [29,5; 35,75], на «исходе» действия леводопы на повторной оценке через 6 месяцев – 28 [26; 30,75] баллов,  $p < 0,001$ . Динамика результатов оценки когнитивного статуса по данной шкале представлена на рисунке 12.

Данная шкала применяется для качественной оценки КР при БП и не предполагает разделения на степени выраженности по сумме баллов. По рисунку 12 видно, что результат оценки КР на «исходе» действия леводопы выявляет ухудшение когнитивного статуса. Качественная оценка по субтестам шкалы SCOPA–COG представлена в таблице 8.



**Рисунок 12** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале SCOPA–COG в подгруппе «I а»

С целью качественной оценки и выявления наиболее динамичных когнитивных доменов у пациентов подгруппы «I а» проводился анализ субтестов по всем приведенным шкалам оценки когнитивных функций, результаты представлены в таблице 8.

Как следует из представленных субтестов шкалы MoCA, повторная оценка когнитивных функций у пациентов через 6 месяцев в фазе «исхода» действия препаратов леводопы, показывает ухудшение зрительно-пространственных функций, снижение речевой активности и снижение внимания.

По шкале MMSE на «исходе» действия L–ДОФА терапии отмечается ухудшение когнитивных функций по субтестам на оценку внимания, речи, счета, письма и чтения: на «исходе» пациенты значительно хуже выполняли субтесты на оценку данных функций, на наш взгляд, преимущественно за счет снижения нейродинамических функций.

По шкале FAB в фазе «пика» действия L–ДОФА терапии когнитивный статус соответствовал норме, а в фазе «исхода» у пациентов отмечалось снижение когнитивных функций до степени УКР лобно-подкоркового типа. По шкале FAB статистически значимая отрицательная динамика на «исходе» действия леводопы

отмечалась в субтестах на усложненную реакцию выбора, динамический праксис и беглость речи.

**Таблица 8** – Результаты детальной оценки когнитивного статуса по субтестам шкал MoCA, MMSE, FAB, SCOPA-COG в подгруппе «I а» на «пике» и через 6 месяцев на «исходе» действия препаратов L-ДОФА (n = 30)

Шкалы, балл	НПИ на «пике» Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ] M ±σ	НПИ на «исходе» Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ] M ±σ	p-value
<b>MoCA</b>	25 [22; 26,75] 24,13 ± 3,14	22 [19; 24,75] 21,63 ± 3,54	0,0003 * < 0,001 **
<i>зрительно-конструктивные функции</i>	3,5 [3; 4]	2 [1;3]	<0,001 *
<i>называние (узнавание)</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,28
<i>внимание</i>	6 [5; 6]	5 [4; 6]	0,01 *
<i>речь</i>	3 [2; 3]	2 [1; 2,75]	0,0002 *
<i>абстракция</i>	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,61
<i>отсроченное воспроизведение</i>	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,34
<i>ориентация во времени и пространстве</i>	6 [6; 6]	6 [6; 6]	0,67
<b>MMSE</b>	27 [26; 28]	25 [24; 26]	<0,001 *
<i>ориентировка во времени</i>	5 [5; 5]	5 [5; 5]	0,35
<i>восприятие</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,16
<i>внимание и счет</i>	5 [4; 5]	4 [3; 4]	0,002 *
<i>память</i>	2 [1; 2,75]	1 [0; 2]	0,001 *
<i>речь, чтение и письмо</i>	8 [8; 9]	8 [7; 8] *	0,024 *
<b>FAB</b>	16 [15; 16]	14,5 [13; 15,75]	0,0004 *
<i>концептуализация</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,28
<i>беглость речи</i>	3 [2; 3]	2 [2; 3]	0,003 *
<i>динамический праксис</i>	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	0,035 *
<i>простая реакция выбора</i>	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	0,52
<i>усложненная реакция выбора</i>	3 [2; 3]	2 [1; 3]	0,002 *
<i>оценка хватательных рефлексов</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	1
<b>SCOPA-COG</b>	33 [29,5; 35,75]	28 [26; 30,75]	<0,001 *
<i>память и воспроизведение</i>	12 [11;13]	11 [9; 12]	0,003 *
<i>внимание</i>	4 [4;4]	4 [3;4]	0,052
<i>исполнительные функции</i>	10 [8,5; 10,75]	8 [7,25; 9]	0,0003 *
<i>зрительно-пространственные функции</i>	7 [6; 8,75]	6 [5; 7]	0,002 *

Примечание: \* -  $p < 0,05$  статистическая достоверность различий по правостороннему критерию Вилкоксона, оценка на «исходе» меньше, чем оценка на «пике», \*\* -  $p < 0,05$  статистическая достоверность различий по правостороннему критерию Стьюдента для связанных выборок, оценка на «исходе» меньше, чем оценка на «пике»

По данным шкалы SCOPA-COG также было выявлено статистически достоверное снижение когнитивных функций, более выраженное на «исходе» действия препаратов леводопы, чем на «пике» действия. Динамика была представлена в виде ухудшения памяти, исполнительных и зрительно-пространственных функций на «исходе» L-ДОФА терапии ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ шкал по конкретным когнитивным доменам выявил снижение когнитивных функций на «исходе» действия препаратов леводопы по субтестам не только патогномичным для лобно-подкорковой дисфункции, но и в разделах, отражающих состояние сенсорной коры, таких как зрительно-пространственные функции и память.

#### **3.4. Результаты оценки состояния когнитивных функций в подгруппе «I b»**

В подгруппе «I b» НПИ с применением комплекса шкал МОСА, MMSE, FAB, SCOPA-COG проводилось на первом визите на «исходе» дозы препаратов леводопы, и через 6 месяцев на «пике» действия. Количество исследуемых составило 33 человека.

Медиана возраста исследуемых подгруппы составила 69 [62; 74] лет (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]), из них 21 % мужчин (n=7) и 79 % женщин (n=26).

По стадиям, согласно модифицированной шкалы Хен-Яра, пациенты распределились следующим образом: 2,0 стадия была у трех, 2,5 стадия у одиннадцати и 3,0 стадия у девятнадцати человек.

По форме БП преобладали пациенты со смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формой и их число составило 82 % (n=27) больных, остальное количество пациентов пришлось на акинетико-ригидную форму – 18 % (n=6).

Стаж БП у пациентов данной подгруппы составил 5 [2; 8] лет (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]).

Количество лет образования (сумма количества лет среднего и высшего образования) для пациентов «I b» подгруппы составило – 15 [12; 15] (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]).

Пациенты получали индивидуально подобранную схему противопаркинсонической терапии, которая не менялась на протяжении всего исследования. Монотерапию препаратами леводопы получали 7 пациентов (ССД



леводопы – 550 мг), остальные 26 пациентов получали препараты леводопы в составе комбинированной схемы терапии (ССД леводопы у данных пациентов – 577,9 мг). Медикаментозная терапия пациентов подгруппы «I b» представлена в таблице 9.

**Таблица 9** – Средние суточные дозы противопаркинсонических препаратов пациентов подгруппы «I b»

Название препарата	Средние суточные дозы (мг/сут),	Количество пациентов (n)
Леводопа *	571,97 мг	n=33
Пирибедил	136,1 мг	n=18
Прамипексол	1,5 мг	n=3
Амантадин сульфат	283,3 мг	n=6
Ропинирол	8,6 мг	n=3

*Примечание: \* – без учета ДОФА-декарбоксилазы*

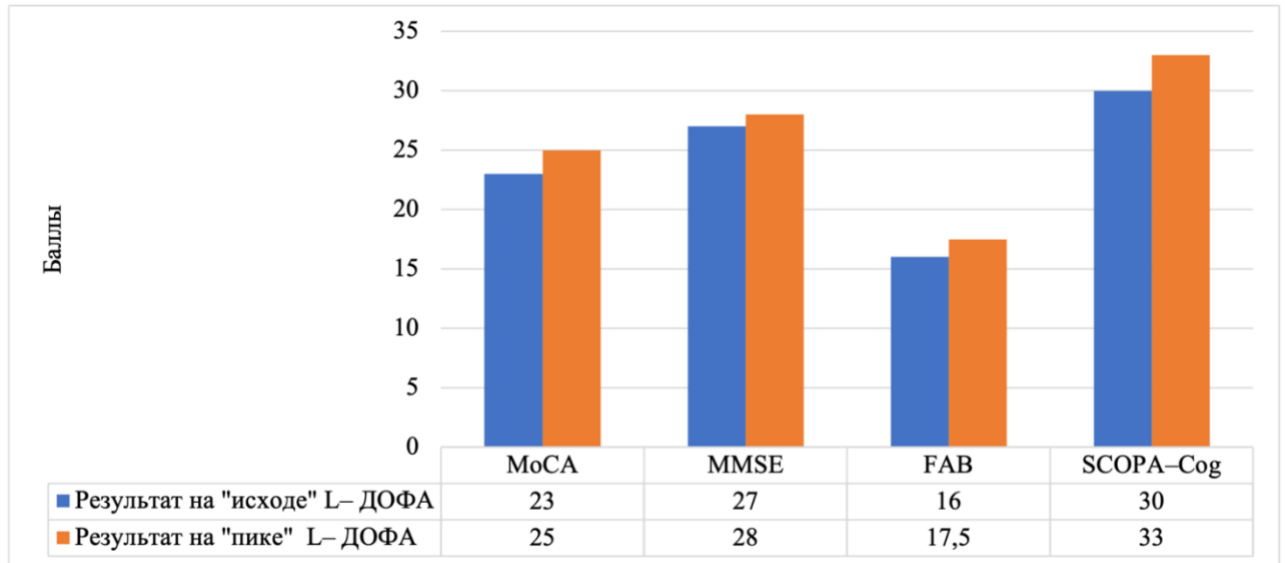
Все пациенты подгруппы «I b» прошли скрининг по шкале GDS–30 на исключение клинически выраженной депрессии. Сумма баллов по шкале составила от 3 до 20, медиана баллов – 13 [8; 16], что соответствовало критериям включения и исключения. Таким образом, все пациенты были допущены к НПИ.

Анализ результатов НПИ пациентов подгруппы «I b» на «пике» действия препаратов леводопы (спустя 6 месяцев) показал статистически достоверное улучшение когнитивных функций по всем шкалам MoCA, MMSE, FAB, SCOPA-COG (рисунок 13).

Далее проводился частотный анализ по каждой шкале так же, как и в подгруппе «I a». В подгруппе «I b» по шкале MoCA было выявлено отсутствие КР на «исходе» действия леводопы у 7 пациентов, УКР у 26; на «пике» действия леводопы через 6 месяцев число пациентов с УКР уменьшилось до 17 и у 16 исследуемых КР не обнаружены (таблица 10).

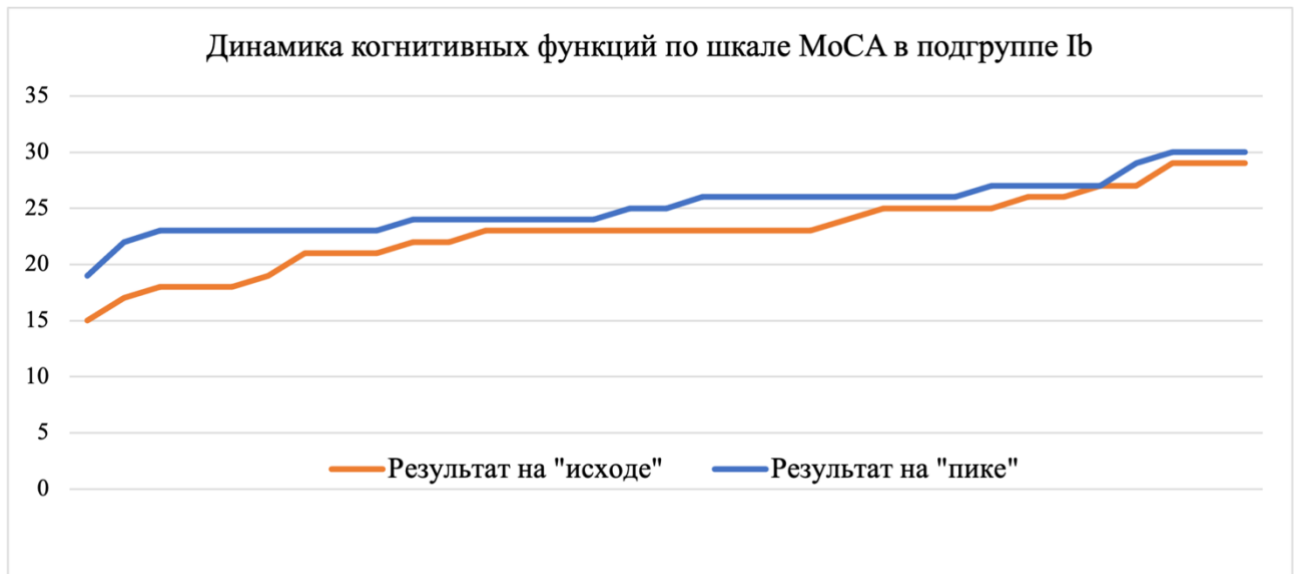
**Таблица 10** – Оценка степени выраженности КР по шкале MoCA в подгруппе «I b»

Степень выраженности когнитивных расстройств	Баллы	MoCA на "исходе" леводопы	MoCA на "пике" леводопы
Нет нарушений	26 и более	7	16
УКР	25 и менее	26	17



**Рисунок 13** – Результаты суммарной оценки когнитивного статуса по шкалам MoCA, MMSE, FAB, SCOPA-COG в подгруппе «I b» на «исходе» и «пике» действия препаратов L-ДОФА, ( $p < 0,001$ )

Таким образом, по шкале MoCA у пациентов наблюдается улучшение когнитивного статуса на «пике» действия L-ДОФА терапии через полгода, несмотря на прогрессирующий характер нейродегенеративного процесса. Более наглядно колебания КР (флуктуация) представлены на рисунке 14.



**Рисунок 14** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале MoCA в подгруппе «I b»

По рисунку 14 видно, что на НПИ через 6 месяцев на «пике» действия леводопы, несмотря на возможное ухудшение когнитивного статуса за счет

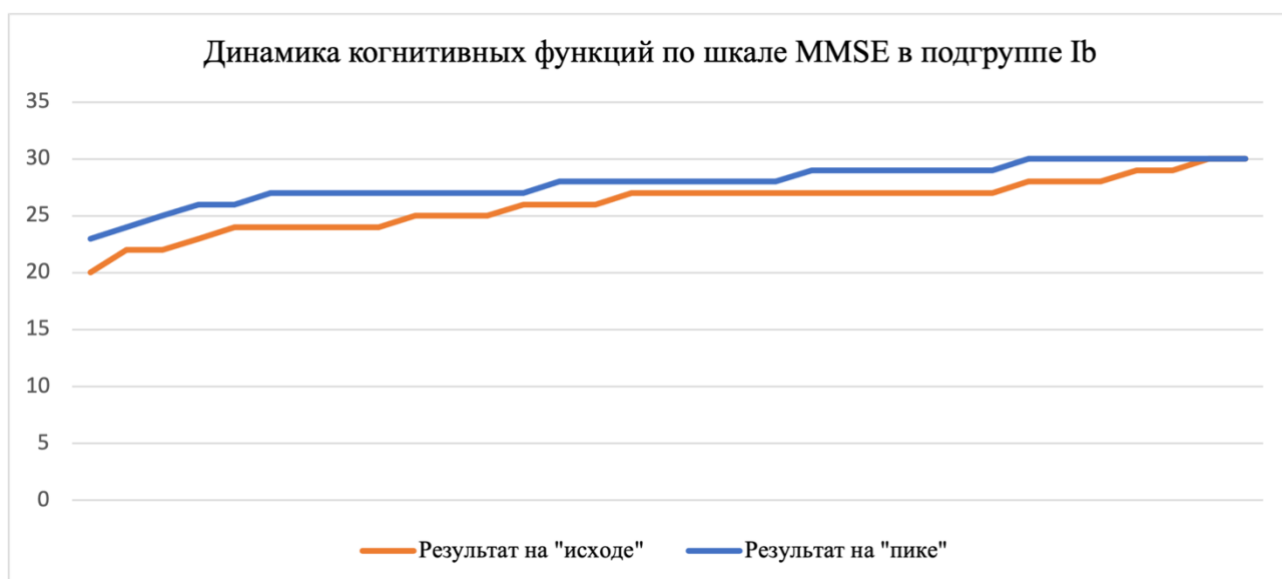
естественного течения нейродегенеративного процесса, пациенты демонстрируют результат лучше, чем на «исходе» действия леводопы.

Степень выраженности КР по шкале MMSE исследуемых подгруппы «I b» представлена в таблице 11.

**Таблица 11** – Оценка степени выраженности КР по шкале MMSE в подгруппе «I b»

Выраженность когнитивных расстройств	Баллы	MMSE на "исходе" леводопы	MMSE на "пике" леводопы
Нет нарушений	28–30	7	20
Недементные КР	25–27	17	11
Легкая деменция	20–24	9	2

По таблице 11 видно, что через 6 месяцев на «пике» действия леводопы степень выраженности КР уменьшается: у 20 исследуемых выявляется норма, у 11 – недементные КР и у двоих – деменция легкой степени. Другими словами, отмечается положительная динамика в виде улучшения когнитивного статуса и переход пациентов из группы «легкая деменция» в группу «недементные КР» и из группы «недементные КР» в группу «нет КР», динамика когнитивного статуса отражена на рисунке 15.



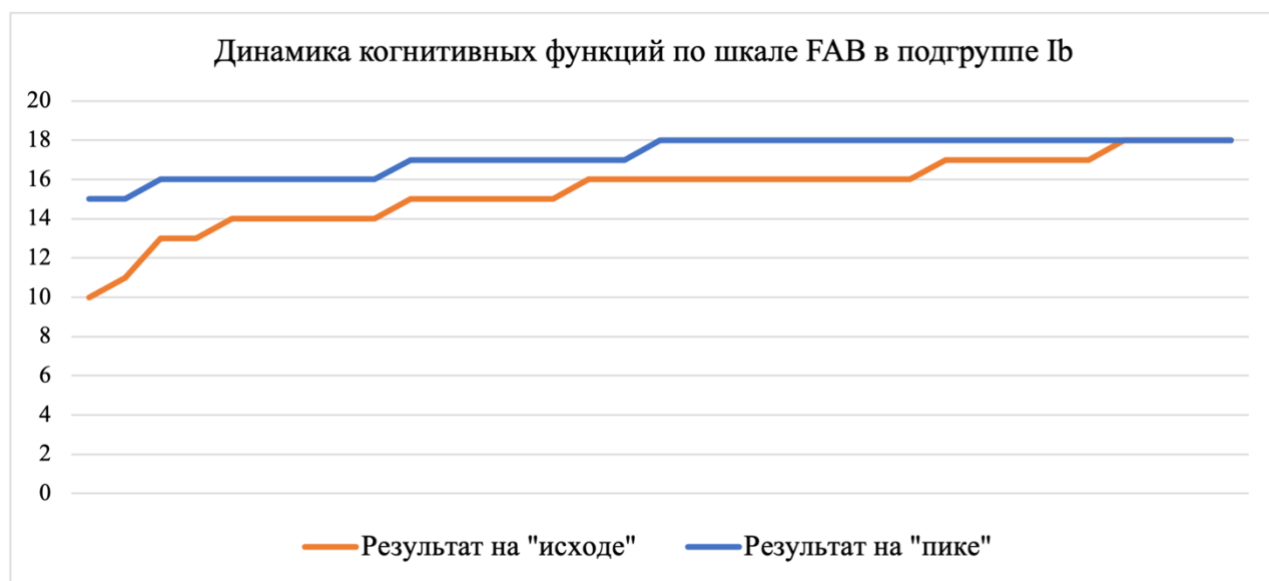
**Рисунок 15** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале MMSE в подгруппе «I b»

В таблице 12 представлены результаты оценки КР по шкале FAB: на «исходе» действия L-ДОФА препаратов у двух пациентов с БП выявлены ВКР лобно-подкоркового типа, у 12 –УКР лобно-подкоркового типа и 19 исследуемых КР не выявлены. На «пике» действия L-ДОФА препаратов отмечается улучшение когнитивного статуса и снижение степени выраженности лобно-подкорковых нарушений: количество пациентов с УКР уменьшилось до двух пациентов, норма выявлена у тридцати одного.

**Таблица 12** – Оценка степени выраженности КР по шкале FAB в подгруппе «I b»

Выраженность когнитивных расстройств	Баллы	FAB на "исходе" леводопы	FAB на "пике" леводопы
Нет нарушений	16–18	19	31
УКР лобно-подкоркового типа	12–15	12	2
ВКР лобно-подкоркового типа	Менее 12	2	0

Наглядно результаты оценки когнитивных нарушений у пациентов с БП подгруппы «I b» по шкале FAB представлены на рисунке 16.



**Рисунок 16** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале FAB в подгруппе «I b»

Положительная динамика когнитивного статуса пациентов подгруппы «I b» на «пике» действия L- ДОФА терапии подтверждается так же результатами шкалы SCOPA–COG: на «исходе» действия леводопы медиана баллов составила –

30 [26; 31,25], на повторной оценке на «пике» леводопы через 6 месяцев – 33 [31; 36] баллов. Наглядно улучшение когнитивного статуса видно на рисунке 17.



**Рисунок 17** – Результаты оценки когнитивных функций по шкале SCOPA-COG в подгруппе «I b»

В таблице 13 представлены более детальные результаты оценки когнитивных функций по субтестам, что позволяет установить наиболее «динамичные» когнитивные домены, подверженные влиянию дофаминергической терапии. Как представлено в таблице 13, по всем шкалам оценки когнитивных функций в динамике через 6 месяцев было получено статистически значимое улучшение когнитивного статуса на «пике» действия препаратов L-ДОФА,  $p < 0,001$ .

Исходя из представленных результатов, по шкале MoCA пациенты «I b» подгруппы на «исходе» действия L-ДОФА терапии демонстрировали УКР (23 [21; 25]), в динамике через 6 месяцев, на «пике» действия L-ДОФА терапии, результат увеличился на 2 балла и составил 25 [23,75; 26] баллов (норма). При этом наиболее «динамичными» по шкале MoCA оказались субтесты на оценку зрительно-пространственных функций, речи, внимания и отсроченного воспроизведения, последнее характеризует функцию памяти. Таким образом, по данной шкале положительные изменения представлены в виде расширения речевой активности, улучшения внимания, увеличения объема отсроченного воспроизведения, улучшения оптико-пространственных функций.

**Таблица 13** – Результаты детальной оценки когнитивного статуса по субтестам шкал МоСА, MMSE, FAB, SCOPA–COG в подгруппе «I b» на «исходе» и через 6 месяцев на «пике» действия препаратов L– ДОФА, n = 33

Шкалы, балл	«Исход» (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	«Пик» (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	p-value
<b>МоСА</b>	23 [21; 25]	25 [23,75; 26]	<0,001*
<i>зрительно-конструктивные функции</i>	3 [2; 3]	4 [2; 5]	0,004*
<i>называние (узнавание)</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,28
<i>внимание</i>	6 [5;6]	6 [5; 6]	0,007*
<i>речь</i>	2 [1;3]	2,5 [2; 3]	0,01*
<i>абстракция</i>	2 [2;2]	2 [2; 2]	0,07
<i>отсроченное воспроизведение</i>	2 [1;3]	2,5 [2; 4]	0,025*
<i>ориентация во времени и пространстве</i>	6 [6;6]	6 [6; 6]	1
<b>MMSE</b>	27 [24; 27]	28 [27; 29]	<0,001*
<i>ориентировка во времени</i>	5 [5; 5]	5 [5; 5]	0,159
<i>восприятие</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	1
<i>внимание и счет</i>	4 [3; 5]	5 [4; 5]	0,002*
<i>память</i>	2 [1; 2,25]	2 [2; 3]	0,047*
<i>речь, чтение и письмо</i>	8 [7; 8]	9 [8; 9]	<0,001*
<b>FAB</b>	16 [14; 16,25]	17,5 [16; 18]	<0,001*
<i>концептуализация</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,042*
<i>беглость речи</i>	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,0002*
<i>динамический праксис</i>	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,0015*
<i>простая реакция выбора</i>	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,01*
<i>усложненная реакция выбора</i>	3 [2; 3]	3 [3; 3]	0,002*
<i>оценка хватательных рефлексов</i>	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,079
<b>SCOPA-COG</b>	30 [26; 31,25]	33 [31; 36]	0,0006*
<i>память и воспроизведение</i>	12 [10;15]	14,5 [13; 17]	0,0004*
<i>внимание</i>	4 [3; 4]	4 [4; 4]	0,014*
<i>исполнительные функции</i>	9 [8;10]	10 [9;11]	0,015*
<i>зрительно-пространственные функции</i>	4,5 [4; 5]	5 [4; 5]	0,006*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  статистическая достоверность различий по левостороннему критерию Вилкоксона, оценка на «пике» больше, чем оценка на «исходе»

По шкале MMSE также отмечалось статистически высоко значимое улучшение когнитивных функций на «пике» действия препаратов леводопы. Детальная оценка субтестов после повторной оценки когнитивных функций показала положительную динамику при выполнении заданий на внимание,

серийный счет, речь, чтение и письмо – т. е. отмечалось улучшение процессов программирования и контроля, увеличение речевой активности.

По шкале FAB пациенты демонстрировали статистически значимое по всем субтестам, кроме оценки хватательных рефлексов. Отмечалось улучшение концептуализации, беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора, что свидетельствует об улучшении процессов регуляции и контроля, опосредованных работой лобно-подкорковых отделов головного мозга.

По шкале SCOPA–COG на «пике» действия препаратов леводопы отмечались положительные изменения по всем субтестам, что говорит о том, что данная шкала оказалась наиболее специфичной для оценки динамики когнитивных функций у пациентов с БП. При повторной оценке когнитивного статуса, спустя 6 месяцев, были выявлены положительные изменения при выполнении субтестов на оценку исполнительных, зрительно-пространственных функций, функции внимания и памяти.

Таким образом, развернутая нейропсихологическая оценка когнитивных функций с применением набора диагностических шкал MoCA, MMSE, FAB, SCOPA–COG у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра, на фоне «пика» действия леводопы и в период «исхода» с интервалом в 6 месяцев выявила зависимость отдельных когнитивных доменов от L–ДОФА терапии. Согласно полученным результатам, в подгруппе «I а» (пик-исход) отмечалось нарастание когнитивного дефицита в период исхода действия леводопы, что может быть объяснено как естественным течением нейродегенеративного процесса, так и истинно влиянием L–ДОФА терапии на когнитивный статус пациента с БП. Однако, результаты нейропсихологического обследования в подгруппе «I б» («исход-пик») в виде улучшения когнитивного статуса и меньшей выраженности когнитивной дисфункции на «пике» действия L–ДОФА терапии спустя 6 месяцев, с учетом прогрессирующего течения самой болезни, являются подтверждающим фактом влияния L–ДОФА терапии на когнитивные функции пациентов с БП.

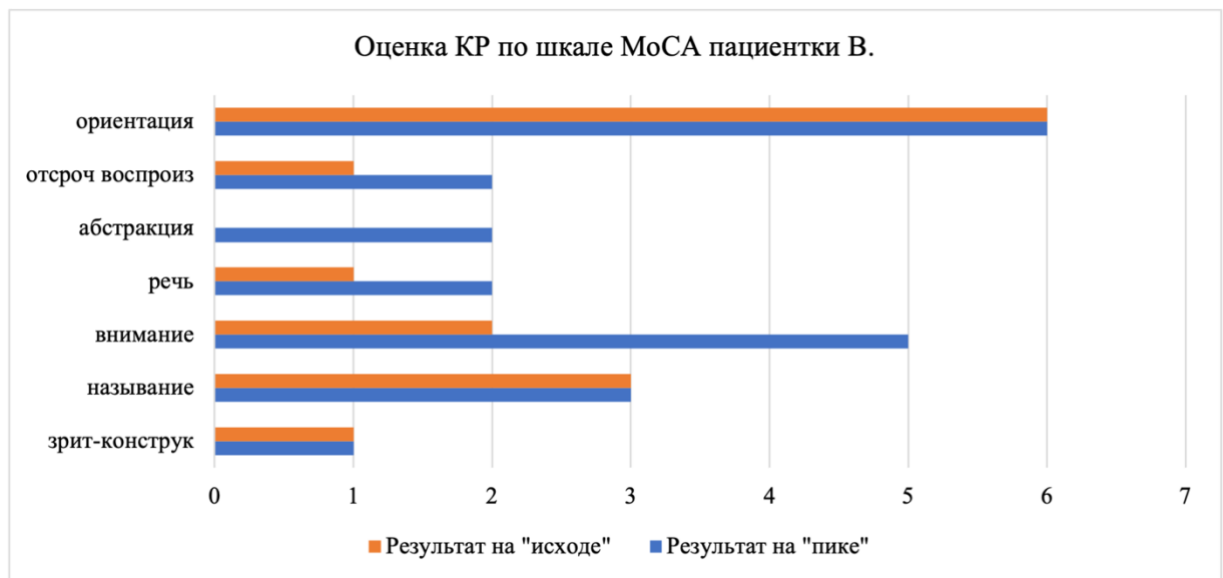
Полученные данные можно демонстрировать типичным клиническим примером. Пациентка В., 81 лет, пенсионер, длительно наблюдается в кабинете ЭПП г. Красноярска с диагнозом «Болезнь Паркинсона, 2,5 стадия по Хен-Яру, смешанная форма, умеренно-прогрессирующее течение, с наличием аксиальной ригидности, преобладанием левостороннего гемипаркинсонизма, легкой постуральной неустойчивости, умеренных когнитивных нарушений лобно-подкоркового типа». Обратилась на очередной визит с жалобами на дрожание рук в состоянии покоя, общую замедленность и скованность движений, шаркающую походку, снижение внимания и памяти, нарушение счета, иногда ориентации, снижение обоняния. Из анамнеза болезни известно, что впервые тремор и замедленность левой руки отметила около 5 лет назад, через 2 года стала отмечать замедленность и чуть менее выраженный тремор в правых конечностях. Снижение когнитивных функций стала отмечать в течение последнего года. Стаж болезни – 5 лет, а диагноз был выставлен спустя 3 года после дебюта болезни. На момент обращения схема противопаркинсонической терапии состояла из комбинации пирибедила (150 мг/сутки) с препаратами леводопы (леводопа+бенсеразид 250 мг по ½ таблетки 3 приема). В анамнезе жизни кардиальная патология в виде «Гипертонической болезни, стадия 2, риск 3; Ишемическая болезнь сердца. Сердечная недостаточность II А; Хронический бронхит»; и операции – резекция правой молочной железы по поводу онкологического заболевания, аппендэктомия. ЧМТ, ОНМК, нейроинфекции не переносила.

В неврологическом статусе на момент обращения: Глазные щели D=S, зрачки D=S, Зрачковые реакции удовлетворительные. Движения глаз безболезненные, несколько замедленные. Нистагма, диплопии - нет. Легкая слабость конвергенции. Тригеминальные точки безболезненные. Чувствительных расстройств - нет. Нгс симметричны. Легкая гипомимия. Язык по средней линии. Мягкое небо подвижно, язычок по средней линии, глоточные рефлексы сохранены. Глотание в норме. Голос монотонный. Сухожильные рефлексы высокие, без четкой разницы. Патологических рефлексов – нет. Мышечный тонус умеренно повышен по экстрапирамидному типу, больше слева. Аксиальная ригидность умеренная. Мышечная сила сохранена. Гипокинезия умеренная, больше слева. Чувствительных расстройств - нет.



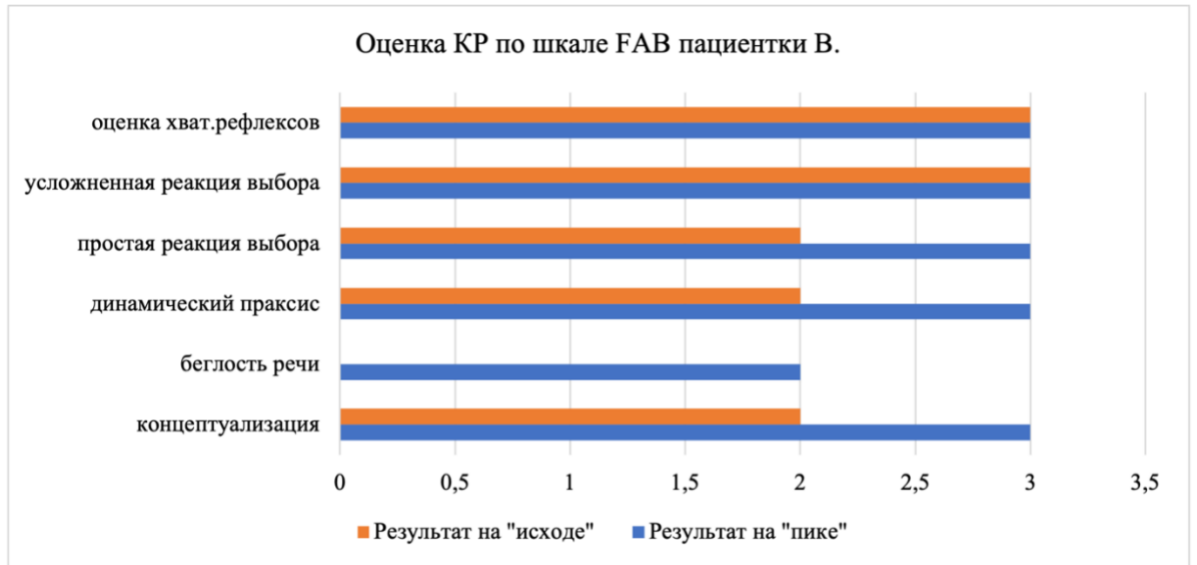
Пальценосовая (ПНП), коленно-пяточная проба (КПП) – норма. Тремор покоя пальцев рук низкочастотный, крупно-среднеамплитудный, более выражен слева. В позе Ромберга легкая шаткость. Ходьба: ахейрокинез с двух сторон, длина шага снижена, больше слева. Умеренная «поза просителя». Синергии нарушены в пробах. Менингеальные см (-). См натяжения (-). Легкая постуральная неустойчивость в пробе Тевенара.

Данная пациентка была распределена в группу «I b» (исход-пик). Таким образом, первое НПИ с применением набора шкал MoCA, FAB, MMSE, SCOPA-COG было проведено на «исходе» действия леводопы, и через 6 месяцев на «пике» действия леводопы. По шкале MoCA на «исходе» действия леводопы сумма баллов составила 14, на втором тестировании в состоянии «пика» – 21 балл. Подробно результаты представлены на рисунке 18.



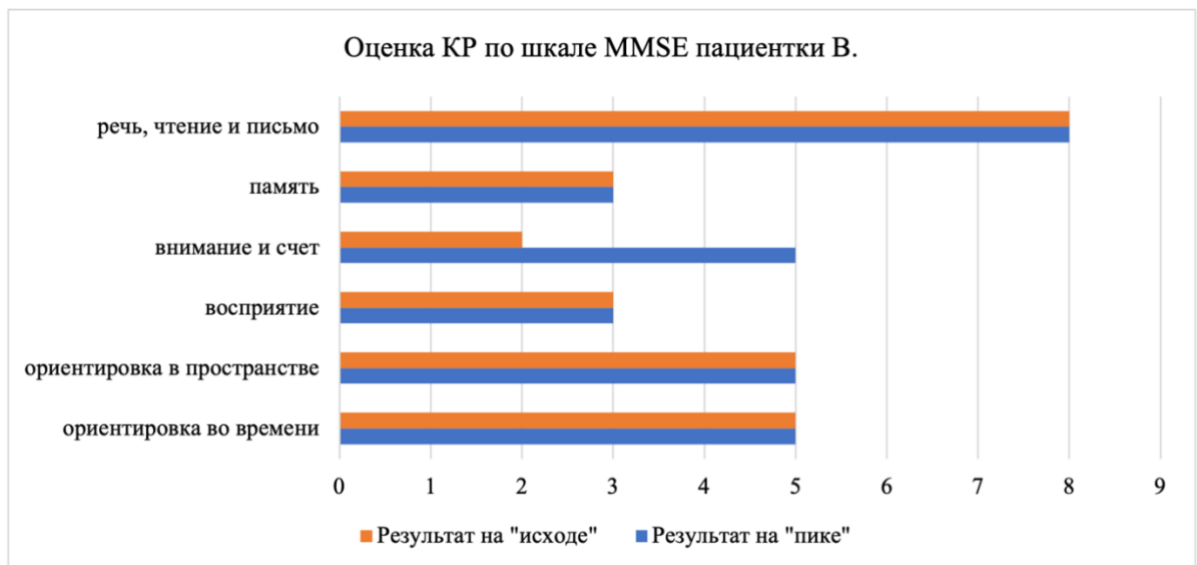
**Рисунок 18** – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «I b» по шкале MoCA на «исходе» и «пике» действия препаратов L-ДОФА

По батарее лобной дисфункции FAB сумма баллов первого тестирования в состоянии «исхода» действия леводопы составила 12 баллов, и на «пике» – 17 баллов, изменения были за счёт улучшения беглости речи, концептуализации, динамического праксиса и простой реакции выбора. Подробно результат представлен на рисунке 19.



**Рисунок 19** – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «I b» по шкале FAB на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА

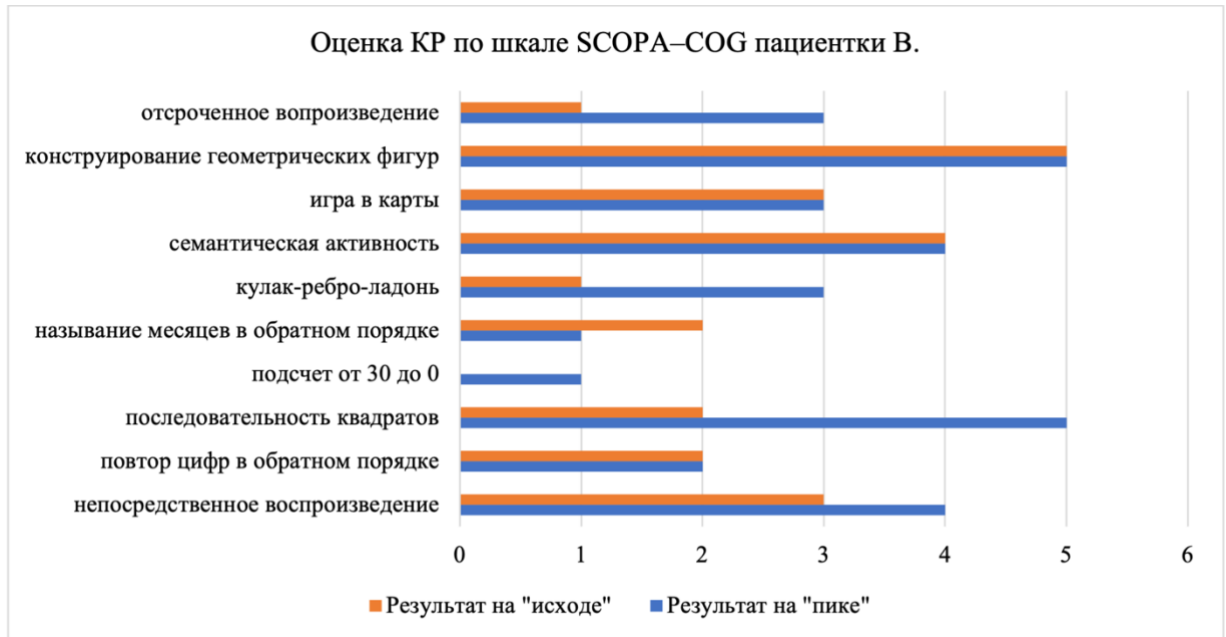
Сумма баллов по шкале MMSE на «исходе» составила 26 баллов, на «пике» действия леводопы 29 баллов, результаты субтестов представлены на рисунке 20. По шкале MMSE увеличение количества баллов на «пике» действия леводопы было достигнуто только за счет улучшения функций внимания и счета.



**Рисунок 20** – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «I b» по шкале MMSE на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА

По шкале SCOPA–COG результат первого тестирования на «исходе» леводопы составил 23 балла, и на «пике» – 31 балл. На «пике» действия леводопы пациентка

лучше выполняла тесты на непосредственное и отсроченное воспроизведение, внимание и исполнительные функции. На рисунке 21 представлены результаты субтестов по данной шкале.



**Рисунок 21** – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «Ib» по шкале SCOPA–COG на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА

Таким образом, представленный клинический пример пациента подгруппы «I b», подтверждает, что, несмотря на течение нейродегенеративного процесса, на «пике» действия леводопы через 6 месяцев после исходного НПИ, когнитивный статус пациента в целом может улучшиться. Данное улучшение когнитивных функций обусловлено динамикой исполнительных функций, внимания, памяти и оптико-пространственных функций. Остается неясным, улучшились ли сенсорные функции опосредованно в результате активизации лобно-подкорковых взаимоотношений или независимо.

В целом, по нашему мнению, задача установления динамики состояния когнитивных функций в ответ на L–ДОФА терапию выполнена. В практическом аспекте необходим учет времени приема L–ДОФА препаратов при оценке когнитивных функций у пациентов с БП. С нашей точки зрения, целесообразным является проведение нейропсихологического обследования на «пике» дозы препаратов леводопы (через 60 минут от приема препаратов леводопы).

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ НАРУШЕНИЙ ХОДЬБЫ ПРИ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

### 4.1. Общая интегративная характеристика пациентов группы «П» до курса нелекарственной коррекции нарушений ходьбы

Согласно дизайну исследования, в группу «П» были включены пациенты с уточненным диагнозом БП, имеющие умеренно-прогредиентный темп течения болезни, 2,0–3,0 стадии по модифицированной шкале Хен–Яра, акинетико-ригидную или смешанную формы заболевания. Одной из основных жалоб являлось нарушение функции ходьбы. В последующем данная группа пациентов была разделена на две подгруппы: в одной подгруппе пациенты проходили курс коррекции ходьбы с применением оригинальной методики, направленной на активизацию наиболее измененной фазы ходьбы при БП – фазы «заднего толчка» (основная подгруппа «П а»), а вторая группа пациентов – методом «свободной ходьбы» (подгруппа «П б»). Распределение пациентов в реабилитационные подгруппы проводилось методом слепого конверта.

Число пациентов с БП, вошедших в общую группу с целью коррекции нарушений ходьбы, достигало 60 человек в возрасте от 39 до 84 лет. Медиана возраста для общего числа пациентов составила 65 [54; 72] лет, из них 25% мужчин (n=15) и 75% женщин (n=45). Согласно классификации ВОЗ, распределение пациентов по возрасту соответствовало молодому (18–44 лет) – 3,3% (n=2), среднему (45–59 лет) – 28,3% (n=17), пожилому (60–74 лет) – 53,3% (n=32), старческому (75–90 лет) – 15% (n=9). Для исследования были сформированы три возрастные группы: группа 1 (<60), группа 2 (60 ≤ возраст ≤ 74), группа 3 (≥ 75). Количественное распределение пациентов по возрастным группам представлено в таблице 14.

Медиана стажа БП составила 5 [3; 7] лет (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]).

По форме заболевания преобладали пациенты со смешанной формой БП, их число достигало 47 человек (78,3%), 13 наблюдаемых (21,7%) имели акинетико-ригидную форму.

**Таблица 14** – Распределение пациентов по возрастным группам исследования

Возрастные группы	группа 1 (возраст < 60)	группа 2 (60 ≤ возраст ≤ 74),	группа 3 (возраст ≥ 75)
Количество пациентов (n)	19	32	9
Количество пациентов (%)	31,6%	53,3%	15%

Согласно установленным критериям включения, в исследование были набраны пациенты с БП, имеющие 2,0, 2,5, 3,0 стадии по модифицированной шкале Хен-Яра (таблица 15). Преобладали пациенты с 2,5 и 3,0 стадиями БП.

**Таблица 15** – Распределение пациентов по модифицированной шкале Хен-Яра

Стадия по модифицированной шкале Хен-Яра	2,0 ст.	2,5 ст.	3,0 ст.
Количество пациентов (n)	9	29	22
Количество пациентов (%)	15 %	48,3%	36,7 %

Все пациенты (n=60) на момент включения в исследование находились в состоянии относительной компенсации и имели индивидуально адекватно подобранную схему терапии, которая была представлена монотерапией препаратами леводопы либо комбинированной схемой терапии. Состояние относительной компенсации пациентами расценивалось как удовлетворительное и достаточное для ежедневного функционирования при сохранности некоторых моторных и немоторных проявлений БП. Адекватно подобранной противопаркинсонической терапией считался прием минимальной терапевтической дозировки противопаркинсонических препаратов при наличии достаточного клинического эффекта и отсутствии побочных явлений. Из общего числа пациентов группы «П» (n=60) монотерапию препаратами леводопы получали 9 человек (15%), остальные 51 человек (85%) принимали комбинированную схему лечения, представленную из комбинации препаратов леводопы с

противопаркинсоническими средствами других групп. У пациентов с БП, принимавших препараты леводопы в монотерапии, медиана дозы L-ДОФА терапии составила 500 [300; 737,5] мг/сутки; в составе комбинированной терапии 500 [300; 700] мг/сутки. Из общего числа (n=60) пациентов в составе комбинированной схемы лечения 40 % (n=23) принимали пирибедил в дозе 50 – 200 мг/сутки; 13,7 % (n=8) принимали прамипексол от 0,5 до 4,0 мг/сутки, 19,3 % (n=11) принимали прамипексол ПД в дозе 0,750 – 3 мг/сутки; 35 % (n=22) принимали амантадин сульфат в средней дозе 100 – 400 мг/сутки.

Несмотря на индивидуальные различия в объеме получаемой терапии, все пациенты были компенсированы до начала реабилитационного лечения и имели возможность самостоятельного передвижения без применения средств дополнительной опоры.

Таким образом, все пациенты получали индивидуально подобранные противопаркинсонические ЛС, и согласно критериям, в течение 1 мес до включения в исследование и в течение всего периода исследования данная терапия оставалась стабильной.

#### **4.2. Результаты оценки функции ходьбы, равновесия и двигательных проявлений у пациентов группы «П» до курса нелекарственной коррекции нарушений ходьбы**

Объективная оценка кинематических параметров ходьбы пациентов с БП 2,0, 2,5, 3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра проводилась с помощью метода «ЛА-1», подробно данный метод описан в разделе 2.8.

Первым этапом была проведена сравнительная оценка кинематических параметров ходьбы пациентов с БП группы «П» (n=60) до курса коррекции нарушений ходьбы, установленных с использованием метода «ЛА-1» и нормативных показателей здоровых лиц. Результаты приведены в таблице 16.

**Таблица 16** – Сравнение результатов оценки кинематических параметров ходьбы с применением комплекса «ЛА-1» здоровых лиц и пациентов группы II до курса коррекции нарушений ходьбы, (Me [P25; P75])

Показатели «ЛА – 1»	Здоровые (n=30)	Группа II до курса коррекции нарушений ходьбы (n=60)	p-value
Длина шага (м)	0,63 [0,58; 0,67]	0,49 [0,41; 0,57]	<0,001
Время шага (с)	0,54 [0,52; 0,59]	0,61 [0,55; 0,69]	<0,001
Станд Откл ДШ	0,03 [0,02; 0,03]	0,04 [0,03; 0,05]	0,024
Станд Откл ВШ	0,02 [0,02; 0,04]	0,05 [0,03; 0,06]	<0,001
КВШ по длине	0,19 [0,17; 0,25]	0,38 [0,28; 0,52]	<0,001
КВШ по времени	0,20 [0,14; 0,26]	0,29 [0,24; 0,42]	<0,001
Скорость ходьбы (м/с)	1,14 [1,03; 1,27]	0,76 [0,59; 0,93]	<0,001

*Примечание* – критерий статистической значимости различий между группами,  $p < 0,05$  (по критерию Манна – Уитни для несвязанных групп)

Исходя из вышеприведенных результатов сравнительной оценки кинематических параметров ходьбы по методу «ЛА-1» видно, что параметры ходьбы пациентов с БП статистически значимо отличаются от нормативных параметров ходьбы здоровых лиц по всем параметрам ( $p < 0,05$ ).

Учитывая большой разброс участников исследования по возрасту (от 39 до 84 лет), необходимо было оценить вероятность наличия различий в параметрах ходьбы у пациентов с БП между разными возрастными группами. В связи с чем пациенты с БП 2,0, 2,5, 3,0 стадий по модифицированной шкале Хен-Яра (группы II) были разделены на 3 возрастные группы (таблица 14) и между группами было проведено множественное сравнение кинематических показателей ходьбы, полученных с помощью метода «ЛА-1».

Для множественного сравнения применялся критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в таблице 17. Сравнение параметров ходьбы «ЛА-1» между тремя возрастными группами пациентов с БП по большинству параметров достоверной разницы не выявил. Для парного сравнения двух возрастных группы далее был проведен парный анализ между возрастными группами «1 и 2», «2 и 3», «1 и 3» по критерию Манна–Уитни.

**Таблица 17** – Сравнение кинематических параметров ходьбы пациентов группы II в разных возрастных группах с применением комплекса «ЛА-1», (Ме [P25; P75])

До курса коррекции нарушений ходьбы							
Показатели «ЛА – 1»	Возрастная группа 1 (n=19)	Возрастная группа 2 (n=32)	Возрастная группа 3 (n=9)	Критерий Манна–Уитни			Критерий Краскела– Уоллиса  P
				p <sup>1,2</sup>	p <sup>2,3</sup>	p <sup>1,3</sup>	
Длина шага (м)	0,52 [0,44; 0,61]	0,50 [0,41; 0,57]	0,34 [0,38; 0,42]	0,55	0,03 *	0,04 *	0,07
Время шага (с)	0,65 [0,59; 0,71]	0,60 [0,54; 0,63]	0,68 [0,60; 0,72]	0,04 *	0,09	0,69	0,06
Станд Откл ДШ	0,05 [0,04; 0,06]	0,04 [0,03; 0,05]	0,03 [0,03; 0,04]	0,13	0,20	0,03 *	0,07
Станд Откл ВШ	0,05 [0,04; 0,07]	0,04 [0,03; 0,05]	0,05 [0,03; 0,06]	0,02 *	0,09	0,62	0,04*
КВШ по длине	0,40 [0,35; 0,67]	0,36 [0,28; 0,53]	0,33 [0,28; 0,46]	0,19	0,66	0,22	0,31
КВШ по времени	0,35 [0,28; 0,53]	0,26 [0,21; 0,35]	0,30 [0,26; 0,41]	0,01 *	0,14	0,32	0,02 *
Скорость ходьбы (м/с)	0,72 [0,59; 0,91]	0,82 [0,64; 1,03]	0,60 [0,52; 0,74]	0,49	0,02 *	0,07	0,05

*Примечание \** – критерий статистической значимости различий между группами  $p < 0.05$  (по критериям Манна – Уитни в парных сравнениях и критерию Краскела – Уоллиса)

Между первой и второй возрастной группой была выявлена разница показателей ВШ, Станд Откл ВШ и КВШ по времени; между второй и третьей группой значимые различия выявлены по ДШ и скорости ходьбы; между первой и третьей группой различия были по ДШ и Станд Откл ДШ. На основании данного сравнительного анализа мы выявили, что ряд параметров (не все) ходьбы пациентов с БП могут иметь отличия в зависимости от возрастной группы.

Далее был проведен сравнительный анализ параметров ходьбы пациентов группы «II» по стадиям 2,0, 2,5, 3,0 модифицированной шкалы Хен-Яра (таблица 18). При множественном сравнении статистически значимое различие между тремя стадиями было выявлено только по ДШ ( $p < 0,05$ ). При парном сравнении по критерию Манна–Уитни различия были: по ДШ между стадиями 2,5 и 3,0, по ДШ и скорости ходьбы между стадиями 2,0 и 3,0. Такие показатели равномерности шага, как коэффициент вариабельности шага по времени и длине, стандартное отклонение ВШ и ДШ достоверно не отличались между стадиями.



**Таблица 18** – Результаты оценки кинематических параметров ходьбы пациентов группы II до курса коррекции нарушений ходьбы с помощью метода «ЛА–1», в зависимости от стадии БП по модифицированной шкале Хен-Яра, n = 60 (Me [P25; P75])

Показатель и «ЛА – 1»	Норма (цит. Субочева С.А.)	2,0 ст. <sup>(1)</sup> (n=9)	2,5 ст. <sup>(2)</sup> (n=29)	3,0 ст. <sup>(3)</sup> (n=22)	p <sup>1,2</sup>	p <sup>2,3</sup>	p <sup>1,3</sup>	p
Длина шага (м)	0,63 [0,58; 0,67]	0,54 [0,51; 0,63]	0,52 [0,42; 0,58]	0,41 [0,35; 0,49]	0,204	0,02 *	0,005*	0,008*
Время шага (с)	0,54 [0,52; 0,59]	0,63 [0,56; 0,65]	0,62 [0,55; 0,71]	0,60 [0,55; 0,66]	1	0,54	1	0,87
Станд Откл ДШ	0,03 [0,02; 0,03]	0,05 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,05]	0,04 [0,03; 0,05]	0,55	0,63	0,47	0,69
Станд Откл ВШ	0,023 [0,02; 0,04]	0,05 [0,04; 0,07]	0,04 [0,03; 0,06]	0,05 [0,03; 0,07]	0,37	0,35	0,78	0,51
КВШ по длине	0,19 [0,17; 0,24]	0,38 [0,27; 0,46]	0,43 [0,30; 0,51]	0,38 [0,28; 0,58]	0,45	0,99	0,59	0,76
КВШ по времени	0,20 [0,14; 0,26]	0,29 [0,27; 0,33]	0,28 [0,21; 0,44]	0,33 [0,24; 0,49]	0,89	0,50	0,59	0,75
Скорость ходьбы (м/с)	1,14 [1,03; 1,27]	0,86 [0,79; 1,12]	0,82 [0,60; 0,92]	0,72 [0,50; 0,83]	0,24	0,19	0,047*	0,11

*Примечание* \* – критерий статистической значимости различий между стадиями  $p < 0.05$  (по критерию Манна – Уитни ( $p^{1,2}$ ,  $p^{2,3}$ ,  $p^{1,3}$ ) и по критерию Краскела – Уоллиса ( $p$ ))

Таким образом, метод «ЛА–1» объективизировал наличие нарушений кинематических параметров ходьбы у пациентов с БП 2,0–3,0 стадий по модифицированной шкале Хен-Яра, преимущественно в виде уменьшения длины шага и скорости ходьбы, данные изменения кинематических параметров ходьбы соответствуют стереотипу ходьбы пациента с БП.

Результаты оценки моторных проявлений, функции ходьбы и равновесия по функциональным шкалам UPDRS –III, DGI, BBS представлены в таблице 19. Был проведен так же сравнительный анализ наличия различий между пациентами разных стадий БП по данным шкалам. При множественном сравнении наличия различий в зависимости от стадии БП было выявлено, что степень выраженности моторных проявлений и нарушений равновесия между стадиями значимо отличаются по шкалам UPDRS– III и BBS. При парном сравнении различия были выявлены у пациентов с 2,0 и 3,0 стадиями по моторным проявлениям (шкала

UPDRS–III), у пациентов со 2,0 и 2,5 стадиями по нарушениям равновесия (шкала BBS), у пациентов с 2,5 и 3,0 стадиями по динамическому индексу ходьбы и нарушениям равновесия (шкалы DGI, BBS),  $p < 0,05$

**Таблица 19** – Показатели функциональных шкал UPDRS–III, DGI, BBS группы II до курса коррекции нарушений ходьбы, распределенных по стадиям модифицированной шкалы Хен-Яра,  $n=60$  (Me [P25; P75])

Шкалы	2,0 ст. <sup>(1)</sup> (n=9)	2,5 ст. <sup>(2)</sup> (n=29)	3,0 ст. <sup>(3)</sup> (n=22)	Критерий Манна-Уитни			Критерий Краскела-Уоллиса
				$p^{1,2}$	$p^{1,3}$	$p^{2,3}$	$p$
UPDRS III (баллы)	26 [17; 48]	30 [24; 41]	41 [38,25; 48,5]	0,38	0,002*	0,07	0,007 *
DGI (баллы)	20 [19; 20]	19 [16; 19]	16,5 [14,25; 19]	0,05	0,26	0,04 *	0,059
BBS (баллы)	49 [46; 51]	42 [40; 45]	42,5 [35; 44,75]	0,006*	0,41	0,003 *	0,007 *

*Примечание* \* – критерий статистической значимости различий между стадиями (по критерию Манна – Уитни и критерию Краскела – Уоллиса),  $p < 0,05$

У пациентов со 2,0 и 2,5 стадиями БП по шкале Хен-Яра по III разделу шкалы UPDRS отмечаются легкие моторные проявления болезни, при этом у пациентов с развернутой стадией (3,0 стадией БП по шкале Хен-Яра) выраженность моторных проявлений нарастает и достигает степени умеренного паркинсонизма ( $p = 0,007$ ).

По результатам функциональной оценки ходьбы с применением шкалы DGI, пациенты с 2,0 и 2,5 стадиями по сумме баллов соответствовали группе с низким риском падений ( $>19$  баллов), в то время как больные с 3,0 стадией распределились в группу с высоким риском падений ( $<18$  баллов). Полученный результат статистически значимо отличался от нормы по шкале DGI (норма – 24 балла [24; 24] ( $p < 0,05$ )).

Функциональная оценка равновесия по шкале BBS выявила, что пациенты, всех трех сравниваемых стадий БП по медиане суммы баллов, соответствовали группе с «полной независимостью при ходьбе» ( $>41$  балла). Полученные значения отличались от нормы (норма – 56 баллов [56; 56] ( $p < 0,05$ )).

По мере возрастания стадии БП по шкале Хен-Яра наблюдается динамика нарастания степени выраженности моторных проявлений, нарастание риска падений и нарушений равновесия.

### **4.3. Сравнительная оценка сопоставимости подгрупп «II а» и «II б» по показателям объективной оценки кинематических параметров ходьбы методом «ЛА – 1» и функциональных шкал до курса нелекарственной коррекции нарушений ходьбы**

Пациенты группы «II» (n=60) были рандомизированы в две подгруппы – основную «II а» (n=40, метод АФП) и контрольную «II б» (n=20, метод «свободной ходьбы»). Был проведен сравнительный анализ объективных показателей ходьбы (полученных с помощью метода «ЛА – 1») и данных функциональных шкал UPDRS–III, DGI, BBS, между основной и контрольной подгруппами для оценки сопоставимости подгрупп (таблица 20).

**Таблица 20** – Показатели метода «ЛА – 1» и функциональных шкал до коррекции нарушений ходьбы в основной («II а») и контрольной подгруппах («II б»)

Показатели «ЛА – 1»	Основная группа «II а» (Метод АФП)	Контрольная группа «II б» (свободная ходьба)	p-value
Длина шага (м)	0,48 [0,41; 0,57]	0,51 [0,39; 0,58]	0,95
Время шага (с)	0,63 [0,56; 0,69]	0,60 [0,54; 0,69]	0,50
Станд Откл ДШ	0,04 [0,03; 0,05]	0,04 [0,03; 0,05]	0,64
Станд Откл ВШ	0,04 [0,03; 0,07]	0,05 [0,04; 0,06]	0,59
КВШ по длине	0,38 [0,30; 0,53]	0,39 [0,28; 0,50]	0,96
КВШ по времени	0,30 [0,22; 0,44]	0,28 [0,25; 0,34]	0,93
Скорость ходьбы (м/с)	0,78 [0,59; 0,92]	0,76 [0,59; 1,03]	0,60
Шкалы			
UPDRS III (баллы)	37,5 [28,5; 47,3]	37,5 [28,75; 41,75]	0,63
DGI (баллы)	19,0 [15,75; 20]	18,5 [16; 20]	0,94
BBS (баллы)	43,5 [39,75; 47]	42 [40; 45,5]	0,53

*Примечание* \* – критерий статистической значимости различий между подгруппами (по критерию Манна – Уитни),  $p < 0,05$

Как следует из таблицы 20, подгруппы «II а» и «II б» до курса коррекции нарушений ходьбы были сопоставимы по приведенным в таблице параметрам ходьбы и данным функциональных шкал UPDRS–III, DGI, BBS.

#### **4.4. Результаты нелекарственной коррекции нарушений ходьбы с применением авторского метода, основанного на активизации фазы переноса, у пациентов подгруппы «II а»**

В основную подгруппу «II а» были включены пациенты со 2,0–3,0 стадиями БП по модифицированной шкале Хен-Яра в количестве 40 человек, из них со 2,0 стадией – 6 человек; 2,5 стадией 19 человек; 3,0 стадия у 15 человек. Распределение по полу: 12 (30%) мужчин и 28 (70%) женщин.

Медиана возраста больных данной подгруппы составила 63 [54;71] года. Среди больных основной подгруппы 78% (n=31) имели смешанную (акинетико-ригидно-дрожательную) форму заболевания и 22% (n=9) акинетико-ригидную. Стаж БП в описываемой подгруппе составил – 5 [3;7] лет (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>]).

Коррекция нарушений ходьбы в данной подгруппе проводилась с помощью авторского метода АФП, более подробно суть данного метода описана в разделе 2.9.1. Необходимо отметить, что пациенты с первой тренировки ходьбы с использованием метода АФП отмечали эффект «растормаживания» ходьбы, который сохранялся на протяжении нескольких часов.

Пациентам основной подгруппы до и после курса коррекции нарушений ходьбы проводилась объективная оценка кинематических параметров ходьбы на «ЛА–1», а также оценка функции равновесия, риска падений и моторного дефицита по функциональным шкалам BBS, DGI, UPDRS–III. Подробно данные методы диагностики были описаны в разделе 2.8.

Результат объективной оценки динамики нарушений ходьбы по методу «ЛА–1» пациентов основной подгруппы до и после курса коррекции нарушений ходьбы с использованием метода АФП представлен в таблице 21.

**Таблица 21** – Результаты «ЛА-1», функциональных шкал BBS, DGI и UPDRS–III до и после применения авторского метода АФП у пациентов подгруппы «II а», (n = 40)

Показатели «ЛА – 1»	До (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	После (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	p-value
Длина шага (м)	0,48 [0,41; 0,57]	0,55 [0,49; 0,63]	<0,001*
Время шага (с)	0,63 [0,56; 0,69]	0,60 [0,54; 0,66]	0,01**
Станд Откл ДШ	0,04 [0,03; 0,05]	0,04 [0,03; 0,06]	0,984
Станд Откл ВШ	0,04 [0,03; 0,07]	0,03 [0,02; 0,05]	0,007**
КВШ по длине	0,38 [0,30; 0,53]	0,32 [0,22; 0,41]	0,014**
КВШ по времени	0,30 [0,22; 0,44]	0,22 [0,15; 0,33]	0,002**
Скорость ходьбы (м/с)	0,78 [0,59; 0,92]	0,89 [0,76; 1,19]	<0,001*
Шкалы	До (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	После (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	p-value
BBS (баллы)	43,5 [39,75; 47]	50 [46,75; 53]	<0,001*
DGI (баллы)	19,0 [15,75; 20]	22 [20; 23]	<0,001*
UPDRS III (баллы)	37,5 [28,5; 47,3]	25,5 [15; 36]	<0,001**

*Примечание* \* –  $p < 0,05$  статистическая достоверность различий по левостороннему критерию Вилкоксона, оценка «до» меньше, чем оценка «после»; \*\* –  $p < 0,05$  статистическая достоверность различий по правостороннему критерию Вилкоксона, оценка «до» больше, чем оценка «после»

Полученные параметры ходьбы пациентов до начала тренировок ходьбы отражают характерные для БП особенности ходьбы: короткий шаг, низкая скорость ходьбы, высокая вариабельность шага. После курса коррекции патологического стереотипа ходьбы с применением авторского метода, стимулирующего фазу переноса, у пациентов с БП 2.0–3.0 стадий по Хен-Яра, отмечалась статистически достоверная положительная динамика следующих параметров ходьбы по «ЛА-1» ( $p < 0,05$ ): зарегистрировано значительное увеличение длины шага и скорости ходьбы при уменьшении времени шага; достоверно снизились показатели вариабельности шага по времени и длине, что, вероятно, является подтверждением снижения асимметричности проявлений паркинсонизма в нижних конечностях после курса коррекции патологического стереотипа ходьбы с применением авторского метода.

Положительная динамика у пациентов после курса немедикаментозной коррекции ходьбы с использованием метода АФП была подтверждена данными всех функциональных шкал UPDRS–III, BBS, DGI ( $p < 0,001$ ) (таблица 21).

По шкале оценки моторного дефицита UPDRS–III до курса коррекции медиана баллов составила 37,5 [28,5; 47,3] баллов, что соответствует умеренному двигательному дефициту. После курса немедикаментозной коррекции ходьбы выраженность моторных проявлений болезни статистически высоко значимо уменьшилась и приблизилась к легкому дефициту – 25,5 [15; 36] ( $p < 0,001$ ).

По шкале BBS до начала курса немедикаментозной коррекции ходьбы 67,5% пациентов соответствовали группе с высоким риском падений (<45 баллов), а после курса тренировок ходьбы у пациентов наблюдалась положительная динамика и снижение риска падений (>46 баллов), так высокий риск падений сохранялся только у 25% пациентов (таблица 22).

**Таблица 22** – Результат оценки функции равновесия по шкале BBS в подгруппе «II а» до и после курса тренировок авторским методом АФП (количественный анализ)

Распределение в группы по шкале BBS	Баллы	До метода АФП	После метода АФП
Ходьба с дополнительной опорой	от 21 до 40	n=12 (30%)	n=5 (12,5%)
Полная независимость при передвижении	от 41 до 56	n=28 (70%)	n=35 (87,5%)
Высокий риск падений	от 0 до 45	n=27 (67,5%)	n=10 (25%)
Низкий риск падений	от 46 до 54	n=13 (32,5%)	n=30 (75%)

По шкале DGI до курса немедикаментозной коррекции ходьбы методом АФП высокий риск падений при ходьбе отмечался у 55% (n=22) пациентов и низкий риск у 45% (n=18). По завершению курса занятий с применением авторской методики риск падений снизился и в группу с низким риском падения были классифицированы 82,5% пациентов с БП (таблица 23), высокий риск падений сохранялся лишь у 17,5 % пациентов.

**Таблица 23** – Результат оценки функции ходьбы по шкале DGI в подгруппе «II а» до и после курса тренировок авторским методом АФП (количественный анализ)

Распределение в группы по шкале DGI	Баллы	До метода АФП	После метода АФП
Высокий риск падений	от 0 до 18	n=22 (55%)	n=7 (17,5%)
Низкий риск падений	Свыше 19	n=18 (45%)	n=33 (82,5%)

Дополнительно была проведена оценка результатов кинематических параметров ходьбы по методу «ЛА-1» и результатов функциональных шкал в зависимости от стадии БП по модифицированной шкале Хен-Яра для установления наличия или отсутствия разницы эффекта в зависимости от стадии болезни (таблица 24).

Согласно приведенным в таблице 24 данным, при сравнительной оценке результатов с учетом стадии БП, статистически достоверное увеличение скорости ходьбы было выявлено при всех трёх стадиях болезни, но более значимое увеличение скорости ходьбы и длины шага отмечалось у пациентов со стадиями 2,5 и 3,0; у пациентов со стадией 2,5 установлено статистически значимое уменьшение в том числе времени шага, стандартного отклонения времени и КВШ по времени и длине; у пациентов со стадией 3,0 выявлено так же уменьшение КВШ по длине. Таким образом, по полученным результатам наблюдалась разница полученного эффекта в зависимости от стадии БП и большая динамика была представлена в группе пациентов со стадией 2,5 по шкале Хен-Яра.

По данным шкал BBS, UPDRS-III, DGI статистически значимое уменьшение двигательных нарушений, риска падений и увеличение баланса отмечалось при всех трех стадиях БП (2,0, 2,5, 3,0) по модифицированной шкале Хен-Яра, статистически более значимо у пациентов с 2,5 и 3,0 стадиями ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 24** – Результаты оценки показателей ходьбы по «ЛА-1», шкалам BBS, DGI и UPDRS-III пациентов подгруппы «II а» до и после курса коррекции нарушений ходьбы (n = 40), основанной на АФП, в зависимости от стадии БП, (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>])

Показатели «ЛА – 1»	До 2,0 ст. (n=6)	После 2,0 ст. (n=6)	До 2,5 ст. (n=19)	После 2,5 ст. (n=19)	До 3,0 ст. (n=15)	После 3,0 ст. (n=15)
ДШ (м)	0,53 [0,47; 0,58]	0,64 [0,55; 0,66]	0,54 [0,42; 0,59]	0,61 [0,51; 0,63]	0,41 [0,36; 0,48]	0,51 [0,44; 0,56]
p-value	0,08		<0,001*		<0,001*	
ВШ (с)	0,63 [0,60; 0,71]	0,59 [0,55; 0,70]	0,61 [0,55; 0,69]	0,59 [0,53; 0,63]	0,64 [0,58; 0,67]	0,62 [0,56; 0,68]
p-value	0,11		0,005*		0,49	
Ст Откл ДШ	0,05 [0,03; 0,05]	0,04 [0,04; 0,06]	0,05 [0,03; 0,05]	0,04 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]	0,03 [0,03; 0,05]
p-value	0,44		0,89		0,52	
Ст Откл ВШ	0,04 [0,03; 0,07]	0,03 [0,02; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]	0,03 [0,02; 0,04]	0,05 [0,03; 0,07]	0,04 [0,02; 0,06]
p-value	0,56		0,04*		0,14	
КВШ по ДШ	0,35 [0,26; 0,44]	0,33 [0,31; 0,38]	0,44 [0,30; 0,52]	0,32 [0,21; 0,41]	0,38 [0,28; 0,62]	0,27 [0,20; 0,40]
p-value	0,84		0,04*		0,04*	
КВШ по ВШ	0,27 [0,25; 0,34]	0,16 [0,14; 0,23]	0,30 [0,21; 0,46]	0,22 [0,16; 0,28]	0,35 [0,23; 0,39]	0,24 [0,18; 0,39]
p-value	0,08		0,008*		0,14	
Скорость ходьбы (м/с)	0,84 [0,64; 0,97]	1,02 [0,87; 1,17]	0,82 [0,63; 0,97]	0,98 [0,80; 1,20]	0,70 [0,50; 0,82]	0,80 [0,65; 0,89]
p-value	0,047*		<0,001*		0,004*	
Шкалы	До 2,0 ст. (n=6)	После 2,0 ст. (n=6)	До 2,5 ст. (n=19)	После 2,5 ст. (n=19)	До 3,0 ст. (n=15)	После 3,0 ст. (n=15)
BBS (баллы)	48,5 [46; 51,75]	54 [52,5; 54,75]	43 [41; 46]	51 [47; 52]	43 [35; 44,5]	48 [45,5; 50]
p-value	0,02*		<0,001*		<0,001*	
DGI (баллы)	19,5 [19; 20]	23,5 [23; 24]	18 [16; 19,5]	22 [20; 23]	19 [14,5; 19,5]	22 [18,5; 23]
p-value	0,02*		<0,001*		<0,001*	
UPDRS-III (баллы)	37 [25,25; 52,5]	25,5 [15,25; 41,75]	30 [26,5; 41,5]	20 [12,5; 29]	41 [37,5; 51]	34 [23; 37,5]
p-value	0,02*		<0,001*		<0,001*	

*Примечание \** –  $p < 0,05$  критерий статистической значимости различий для связанных групп до и после авторской методики коррекции нарушений ходьбы (по критерию Вилкоксона)



Результат оптимизации функции ходьбы у пациентов с БП при использовании авторской методики АФП может быть продемонстрирован следующим клиническим примером:

Пациентка К., 55 лет, диагноз «Болезнь Паркинсона, ранний дебют, 2,0 стадия по шкале Хен-Яра, акинетико-ригидно-дрожательная форма, умеренно-прогредиентное течение, с наличием аксиальной ригидности, преобладанием правостороннего гемипаркинсонизма». На момент обращения предъявляла жалобы на тремор и замедленность движений в правых конечностях, замедление темпа ходьбы. Из анамнеза известно, что болеет в течение трех лет. Соматический статус не отягощен. Наследственный анамнез: у матери тремор рук, установлен эссенциальный тремор. Схема противопаркинсонической терапии представлена комбинацией пирибедила в дозе 150 мг/сутки, амантадина гидрохлорида 200 мг/сутки и препаратами леводопы в дозе 150 мг/сутки. Обследования и занятия проводились в конце времени полувыведения препаратов леводопы. При осмотре в неврологическом статусе: Глазные щели D=S, зрачки D=S, Зрачковые реакции удовлетворительные. Движения глаз безболезненные, несколько замедленные. Нистагма, диплопии - нет. Легкая слабость конвергенции. Тригеминальные точки безболезненные. Чувствительных расстройств - нет. НГС симметричны. Язык по средней линии. Мягкое небо подвижно, язычок по средней линии, глоточные рефлексы сохранены. Глотание в норме. Голос монотонный. Сухожильные рефлексы оживлены, без чёткой разницы сторон. Патологических – нет. Мышечный тонус выражено повышен по экстрапирамидному типу, больше справа. Аксиальная ригидность выраженная. Мышечная сила сохранена. Гипокинезия, больше справа. Чувствительных расстройств - нет. ПНП, КПП - норма. Тремор покоя пальцев рук - низкочастотный, крупно-среднеамплитудный, более выражен справа. Постуральный тремор рук. В позе Ромберга шаткость. Ходьба: ахейрокинез, длина шага снижена, шаркает, изменения в большей степени выражены в правой ноге. Умеренная «поза просителя». Синергии нарушены в пробах. Менингеальные см (-). См натяжения (-).

Пациентка была отобрана путем слепого рандомизирования в основную подгруппу, где осуществлялся курс коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП. Курс коррекции нарушений ходьбы состоял из 12 занятий, продолжительность которых составляла от 30–60 минут по нарастающей программе с кратковременными перерывами по 5 минут. Стоит отметить, что уже после первого занятия с корректирующими платформами, пациентка отмечала улучшение походки в виде увеличения скорости ходьбы и длины шага.

До и после курса тренировок пациентка проходила комплексную программу оценки двигательных нарушений, нарушений и ходьбы и равновесия с применением функциональных шкал (UPDRS–III, BBS, DGI) и инструментальных методов (метод ходьбы «ЛА – 1», трехмерный видеоанализ движения (Vicon Motion Capture Systems)). В таблице 25, представленной ниже, приведены результаты комплексной оценки функции ходьбы, равновесия, двигательных расстройств до и после курса.

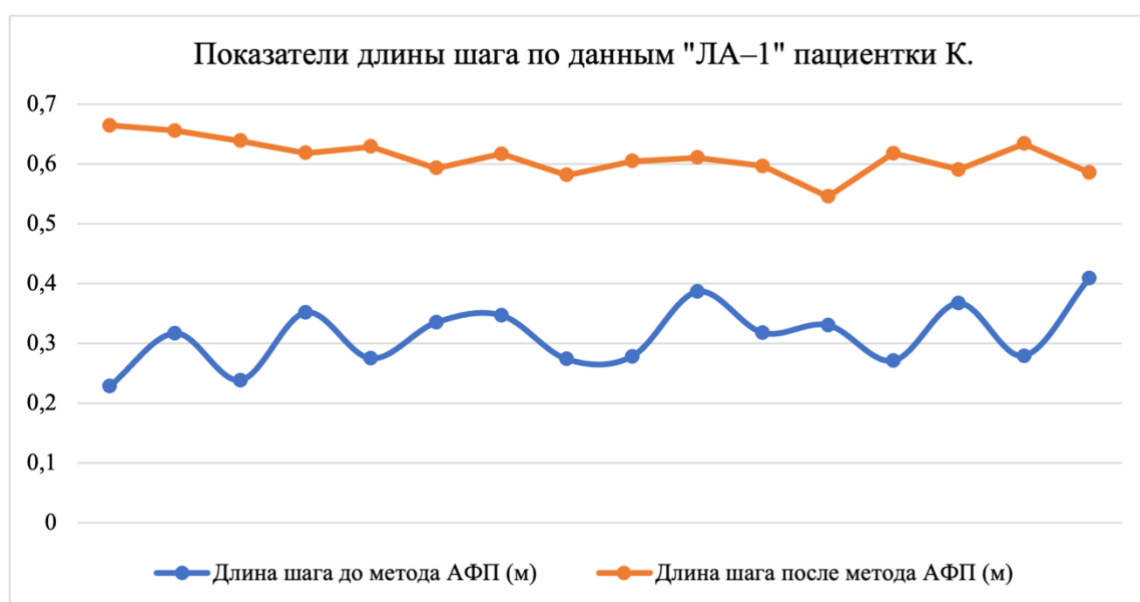
**Таблица 25** – Результаты оценки функции кинематических параметров ходьбы с применением метода «ЛА – 1» у пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП

Показатели «ЛА – 1»	До метода АФП	После метода АФП
Длина шага (м)	0,33	0,61
Время шага (с)	0,55	0,70
Станд Откл ДШ	0,09	0,02
Станд Откл ВШ	0,13	0,02
КВШ по длине	1,28	0,19
КВШ по времени	1,01	0,12
Скорость ходьбы (м/с)	0,60	0,87
Шкалы	До метода АФП	После метода АФП
BBS (баллы)	46	51
DGI (баллы)	17	21
UPDRS III (баллы)	33	27

До начала курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП у пациентки отмечалось уменьшение длины и времени шага, высокие показатели вариабельности шага по времени и длине, высокий риск падения и умеренные

моторные нарушения, характерные для БП. После курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП по данным «ЛА-1» отмечалось значительное увеличение длины шага (~ 2 раза), скорости ходьбы, снижение показателей асимметричности и вариабельности шага, что свидетельствует об эффективности ходьбы в платформах, активирующих фазу переноса.

На рисунке 22 наглядно представлены графические характеристики сопоставления показателей длины шага, полученные в результате оценки кинематических параметров ходьбы с применением «ЛА-1».



**Рисунок 22** – Сравнительная гистограмма значений длины шага пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП.

Таким образом, целенаправленное воздействие на наиболее измененный компонент патологического стереотипа ходьбы при БП (фазу переноса) значительно улучшило ходьбу пациентки. Пациентка отмечала, что походка стала более физиологичной как до болезни, увеличилась скорость ходьбы и длина шага, ходьба стала более уверенной. Во время курса занятий в «активирующих платформах» пациентка отмечала также уменьшение моторных проявлений болезни в виде уменьшения скованности и замедленности движений, данные

положительные изменения были подтверждены результатами функциональных шкал UPDRS–III, BBS, DGI (таблица 25).

С целью детальной оценки параметров ходьбы на фоне целенаправленной коррекции патологического стереотипа ходьбы при БП с применением оригинальной методики, пациентке К., представленной в данном клиническом примере, был проведен также анализ угловых показателей в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах с помощью трехмерного ВАД (таблица 26). Анализ угловых параметров до начала тренировок ходьбы выявил у пациентки уменьшение амплитуды сгибания и разгибания во всех трех суставах нижних конечностей, более выраженное в голеностопном суставе, что, по нашему мнению, связано с синдромом гипокинезии в перечисленных суставах. Так же наиболее выраженные изменения угловых параметров были представлены в виде недостаточного разгибания в тазобедренных суставах в фазу двойной опоры и значительным уменьшением угла максимального плантарного сгибания в момент отрыва стопы («the foot of moment»).

На первый взгляд, согласно полученным данным, целый ряд угловых параметров ходьбы не улучшаются до нормы, а, наоборот, ухудшаются. В частности, уменьшается угол максимального сгибания ноги в тазобедренном суставе в фазу ее переноса и угол максимального разгибания в коленном суставе в конце фазы переноса противоположной ноги, не увеличивается амплитуда движений в момент сгибания и разгибания в суставах. И только «ключевые» для БП угловые параметры ходьбы в виде угла максимального разгибания в тазобедренном суставе в фазу двойной опоры и угла максимального плантарного сгибания стопы в момент ее отрыва подвергаются существенным изменениям в сторону улучшения до показателей нормы. Воздействие именно на эти параметры ходьбы позволяют мотоскопически изменить ходьбу пациента с БП практически до состояния ходьбы клинически здорового человека.

**Таблица 26** – Результат оценки угловых показателей с помощью трехмерного ВАД пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП.

Тазобедренный сустав	Норма		До		После	
	Правая	Левая	Правая	Левая	Правая	Левая
Сторона						
Δ - амплитуда сгибания / разгибания тазобедренного сустава	41,35	44,12	34,97	33,77	34,00	31,94
Мах - угол максимального сгибания ноги в тазобедренном суставе фазу ее переноса	25,54	26,39	25,16	24,42	14,91	12,54
Min - угол максимального разгибания в тазобедренном суставе в фазу двойной опоры	-15,17	-17,90	-9,44	-9,52	-18,52	-19,32
Коленный сустав	Норма		До		После	
	Правая	Левая	Правая	Левая	Правая	Левая
Сторона						
Δ – амплитуда сгибания / разгибания коленного сустава	56,52	60,40	50,17	50,94	50,30	49,81
Мах – угол максимального сгибания ноги в коленном суставе в фазу ее переноса	57,82	58,86	52,85	52,55	44,16	46,22
Min – угол максимального разгибания в коленном суставе в конце фазы переноса противоположной ноги	1,20	-1,72	2,82	2,58	-5,82	-3,81
Голеностопный сустав	Норма		До		После	
	Правая	Левая	Правая	Левая	Правая	Левая
Сторона						
Δ – амплитуда сгибания / разгибания голеностопного сустава	36,49	35,38	17,88	19,61	16,28	19,25
Мах – угол максимального дорсального сгибания стопы в момент контакта противоположной ноги	18,46	17,03	18,39	18,83	12,84	14,69
Min – угол максимального плантарного сгибания стопы в момент ее отрыва	-18,03	-18,36	0,47	-1,03	-4,18	-5,17

С помощью трехмерного ВАД был проведен также анализ структуры цикла шага до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП (таблица 27).

**Таблица 27** – Анализ цикла ходьбы с помощью трехмерного ВАД пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП.

До метода АФП	Левая	Правая	Левая и правая
Темп ходьбы (шаги/минуту)	89,6 ± 3,32	89,0 ± 4,89	89,3 ± 4,12
Время двойной опоры (сек)	0,42 ± 0,031	0,39 ± 0,036	0,41 ± 0,035
Момент отрыва ноги (%)	65,4 ± 2,40	64,3 ± 1,08	64,9 ± 1,98
Индекс хромоты	1,00 ± 0,074	1,00 ± 0,026	1,00 ± 0,057
Момент контакта противоположной ноги (%)	50,0 ± 2,52	49,8 ± 0,90	49,9 ± 1,94
Момент отрыва противоположной ноги (%)	15,5 ± 1,02	14,5 ± 0,79	15,0 ± 1,06
Время одиночной опоры (сек)	0,46 ± 0,035	0,48 ± 0,019	0,47 ± 0,030
Ширина шага (м)	0,13 ± 0,0041	0,14 ± 0,0054	0,13 ± 0,0059
Длина двойного шага (м)	0,86 ± 0,030	0,87 ± 0,035	0,87 ± 0,034
Время двойного шага (сек)	1,34 ± 0,052	1,36 ± 0,077	1,35 ± 0,065
После метода АФП	Левая	Правая	Левая и правая
Темп ходьбы (шаги/минуту)	99,4 ± 1,67	98,9 ± 4,68	99,2 ± 3,35
Время двойной опоры (сек)	0,33 ± 0,021	0,34 ± 0,035	0,33 ± 0,028
Момент отрыва ноги (%)	63,0 ± 2,43	63,8 ± 1,81	63,3 ± 2,20
Индекс хромоты	0,98 ± 0,076	1,00 ± 0,046	0,99 ± 0,065
Момент контакта противоположной ноги (%)	49,6 ± 2,04	49,9 ± 1,91	49,7 ± 1,97
Момент отрыва противоположной ноги (%)	13,8 ± 1,60	13,7 ± 1,07	13,7 ± 1,39
Время одиночной опоры (сек)	0,43 ± 0,033	0,44 ± 0,026	0,44 ± 0,031
Ширина шага (м)	0,14 ± 0,0060	0,15 ± 0,0060	0,14 ± 0,0067
Длина двойного шага (м)	0,93 ± 0,043	0,90 ± 0,046	0,92 ± 0,046
Время двойного шага (сек)	1,21 ± 0,022	1,22 ± 0,062	1,21 ± 0,044

Согласно представленным данным, на фоне применения авторской методики коррекции нарушений ходьбы мы видим объективную основу для принципиального изменения структуры шага. В частности, после прохождения курса коррекции нарушений ходьбы нарастает темп ходьбы, уменьшается время двойной и одиночной опоры за счет активизации и уменьшения момента отрыва ноги (в т. ч. противоположной), увеличение длины двойного шага при уменьшении временных затрат и увеличение базы (ширины) шага.

Таким образом, авторский метод коррекции патологического стереотипа ходьбы, основанный на стимуляции фазы переноса, достоверно улучшает кинематические и угловые параметры ходьбы, путем воздействия на наиболее измененные компоненты цикла шага у пациентов с БП.

#### 4.4.1. Результаты катанестического исследования в подгруппе «II а»

Ряду пациентов «II а» подгруппы (n=20) проводилась оценка кинематических параметров ходьбы с использованием метода «ЛА-1» и оценка функции ходьбы и равновесия, выраженности двигательных нарушений по функциональным шкалам DGI, BBS, UPDRS-III в катанезе, спустя 10 дней после завершения курса коррекции нарушений ходьбы с применением «активирующих» платформ. Результаты приведены в таблице 28.

**Таблица 28** – Результаты катанестической оценки параметров ходьбы с использованием метода «ЛА-1» и функциональных шкал BBS, DGI, UPDRS-III у 20 пациентов подгруппы «II а», прошедших курс коррекции нарушений ходьбы по авторской методике, (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>])

Показатели «ЛА – 1»	До <sup>(1)</sup>	После <sup>(2)</sup>	Через 10 дней <sup>(3)</sup>	p <sup>1,2</sup>	p <sup>2,3</sup>	p <sup>1,3</sup>	p
ДлШ (м)	0,53 [0,47; 0,60]	0,61 [0,52; 0,63]	0,60 [0,52; 0,64]	<0,001*	0,38	<0,001*	<0,001*
ВрШ (с)	0,58 [0,54; 0,63]	0,59 [0,53; 0,62]	0,59 [0,54; 0,61]	0,07	0,76	0,31	0,058
Ст Откл ДлШ	0,04 [0,03; 0,05]	0,04 [0,03; 0,05]	0,03 [0,02; 0,04]	0,78	0,20	0,23	0,14
Ст Откл Вр Ш	0,03 [0,02; 0,05]	0,03 [0,02; 0,04]	0,02 [0,02; 0,04]	0,31	0,41	0,45	0,12
КВШ по Дл	0,30 [0,23; 0,51]	0,24 [0,19; 0,39]	0,24 [0,19; 0,30]	0,052	0,054	0,004*	0,008*
КВШ по Вр	0,21 [0,17; 0,38]	0,21 [0,13; 0,29]	0,17 [0,14; 0,26]	0,19	0,045*	0,06	0,02*
Скорость ходьбы (м/с)	0,87 [0,70; 1,03]	1,01 [0,85; 1,20]	0,96 [0,82; 1,16]	<0,001*	0,70	<0,001*	<0,001*
BBS (баллы)	45 [41,75; 50,25]	50 [46; 53]	49 [45,75; 53,25]	<0,001*	0,93	<0,001*	<0,001*
DGI (баллы)	19 [16,5; 20,25]	22 [19,75; 23]	22 [19,75; 23]	<0,001*	0,84	<0,001*	<0,001*
UPDRS III (баллы)	32 [22,5; 39,25]	22,5 [10,75; 32,25]	23,5 [11,75; 31,25]	<0,001*	0,965	<0,001*	<0,001*

*Примечание* \* –  $p < 0,05$  критерий статистической значимости различий для двух связанных групп (по критерию Вилкоксона ( $p^{1,2}$ ,  $p^{2,3}$ ,  $p^{1,3}$ )), для трех связанных групп (по критерию  $\chi^2$  Фридмана, ( $p$ ))

Согласно полученным данным, после курса коррекции нарушений ходьбы по авторской методике с использованием платформ для активации фазы переноса, достигнутый эффект сохранялся спустя 10 дней после завершения курса и значимо отличался от исходных показателей.

#### **4.5. Результаты нелекарственной коррекции нарушений ходьбы с применением метода «свободной ходьбы» у пациентов подгруппы «II b»**

В контрольной подгруппе «II b» курс коррекции нарушений ходьбы проводился с помощью тренировок методом «свободной ходьбы», подробное описание метода приведено в разделе 2.9.2.

В контрольную подгруппу вошли исследуемые в количестве 20 больных, имеющих нарушение функции ходьбы, характерное для БП: из них 15% мужчин (n=3) и 85% женщин (n=17). Медиана возраста больных составила 68,5 [53,25;76] лет (Me [P25:P75]). Медиана стажа болезни среди исследуемых «IIb» подгруппы составила 5 [3;6] лет. Распределение больных по шкале Хен и Яра было следующим образом: 3 человека (15%) имели 2,0 стадию, 10 человек (50%) – 2,5 стадию, 7 человек (35%) – 3,0 стадию. Среди пациентов данной подгруппы, как и в подгруппе II a, преобладали исследуемые (85%, n=17) со смешанной (акинетико-ригидно-дрожательной) формой БП, остальные (15%, n=3) были с акинетико-ригидной формой болезни.

Результаты объективной оценки кинематических параметров ходьбы пациентов контрольной подгруппы методом «ЛА–1» до начала курса тренировок представлены в таблице 20. Выявленные параметры свидетельствовали о наличии изменений основных кинематических показателей у пациентов с БП, характеризующихся укорочением длины шага, увеличением времени шага, замедленным темпом ходьбы, асимметричностью шага по длине, времени. В целом подобная картина нарушений ходьбы наблюдалась и у пациентов основной подгруппы до курса коррекции ходьбы.



После курса тренировок методом «свободной ходьбы» у пациентов с БП достоверных изменений кинематических показателей ходьбы по методу «ЛА-1» выявлено не было, а по данным функциональных BBS, DGI и UPDRS–III наблюдалась положительная динамика (таблица 29). Следует обратить внимание на достоверное изменение выраженности моторных проявлений по шкале UPDRS–III и улучшение функции равновесия по шкале BBS и снижение риска падений по шкале DGI в результате применения метода «свободной ходьбы» (таблица 29).

**Таблица 29** – Результаты «ЛА-1», функциональных шкал BBS, DGI и UPDRS–III у пациентов подгруппы «II b» до и после применения метода «свободной ходьбы», (n = 20), (Me [P25; P75])

Показатели «ЛА – 1»	До	После	p-value
Длина шага (м)	0,51 [0,39; 0,58]	0,52 [0,41; 0,60]	0,31
Время шага (с)	0,6 [0,54; 0,69]	0,60 [0,55; 0,68]	0,09
Станд Откл ДШ	0,04 [0,03; 0,05]	0,04 [0,03; 0,07]	0,81
Станд Откл ВШ	0,05 [0,04; 0,06]	0,05 [0,02; 0,07]	0,81
КВШ по длине	0,39 [0,28; 0,50]	0,49 [0,27; 0,63]	0,77
КВШ по времени	0,28 [0,25; 0,34]	0,35 [0,19; 0,48]	0,86
Скорость ходьбы (м/с)	0,76 [0,59; 1,03]	0,86 [0,65; 1,05]	0,22
Шкалы	До	После	p-value
UPDRS III (баллы)	37,5 [28,75; 41,75]	33,5 [24,75; 39,75]	<0,001*
DGI (баллы)	18,5 [16; 20]	19 [16; 20,25]	0,0015*
BBS (баллы)	42 [40,0; 45,5]	43,5 [41,75; 49]	0,002*

*Примечание \* –  $p < 0,05$  критерий статистической значимости различий между подгруппами (по критерию Вилкоксона)*

Оценка функции равновесия по шкале BBS в группе контроля до курса тренировок методом «свободной ходьбы» показала, что 35% (n=7) имели необходимость в дополнительной опоре при передвижении и 65% (n=13) являлись независимыми, при этом 70 % (n=14) имели высокий риск падений и 30% (n=6) низкий риск. Изменение после курса тренировок представлены в таблице 30.

**Таблица 30**– Результат оценки функции равновесия по шкале BBS в подгруппе «II b» до и после курса тренировок методом «свободной ходьбы»

Распределение в группы по шкале BBS	Баллы	До курса тренировок	После курса тренировок
Ходьба с дополнительной опорой	от 21 до 40	n=7 (35%)	n=6 (20%)
Полная независимость при передвижении	от 41 до 56	n=13 (65%)	n=14 (80%)
Высокий риск падений	от 0 до 45	n=14 (70%)	n=13 (65%)
Низкий риск падений	от 46 до 54	n=6 (30%)	n=7 (35%)

По шкале DGI до курса тренировок 60 % (n=12) пациентов с 2,0–3,0 стадиями БП по модифицированной шкале Хен-Яра имели высокий риск падений и 40 % (n=8) были классифицированы в группу с низким риском; после курса тренировок количество пациентов с высоким и низким риском падений выровнялось (таблица 31).

**Таблица 31** – Результат оценки функции ходьбы по шкале DGI в подгруппе «II b» до и после курса тренировок методом «свободной ходьбы»

Распределение в группы	Баллы	До курса тренировок	После курса тренировок
Высокий риск падений	от 0 до 18	n=12 (60%)	n=10 (50%)
Низкий риск падений	Свыше 19	n=8 (40%)	n=10 (50%)

По данным функциональных шкал, по завершению курса тренировок методом «свободной ходьбы», достоверно уменьшился моторный дефицит по III разделу шкалы UPDRS, повысилась устойчивость пациентов по шкале Берга и уменьшился риск падений по шкале DGI ( $p < 0,01$ ). Положительная динамика по функциональным шкалам может быть объяснена по данным Y. Ouchi, et al., 2001, увеличением биодоступности препаратов леводопы во время физической нагрузки в тонком кишечнике [60], соответственно эффективность прежней дозы медикаментозной терапии в данной ситуации возрастает.

Таким образом, метод «свободной ходьбы» показал эффективность в уменьшении моторных проявлений БП, некоторое снижение риска падений и

улучшение функции равновесия, однако достоверно не улучшал объективные параметры ходьбы как длина, время шага, скорость ходьбы. Полученный результат в подгруппе «II b» свидетельствует о необходимости применения точечного воздействия на наиболее измененные параметры формулы ходьбы при БП.

#### 4.6. Сравнительная эффективность нелекарственных методов коррекции нарушений ходьбы в подгруппах «II а» и «II b» по данным функциональных шкал DGI, BBS, UPDRS-III

С учетом выявленной положительной динамики по данным функциональных шкал DGI, BBS, UPDRS-III после применения обоих методов коррекции нарушений ходьбы у пациентов с 2,0-3,0 стадиями БП по модифицированной шкале Хен-Яра – метода АФП в подгруппе «II а» и метода «свободной ходьбы» в подгруппе «II b», была проведена сравнительная оценка эффективности методов (таблица 32).

**Таблица 32** – Результаты «ЛА-1», функциональных шкал BBS, DGI и UPDRS–III после применения авторского метода АФП и метода «свободной ходьбы» в подгруппах «II а» (n = 40) и «II b» (n = 20)

Шкалы	«II а», (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	«II b», (Me [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ])	p-value
BBS (баллы)	50 [46,75; 53,0]	43,5 [41,75; 49,0]	<0,001*
DGI (баллы)	22 [20; 23]	19 [16; 20,25]	<0,001*
UPDRS–III (баллы)	25,5 [15; 36]	33,5 [24,75; 39,75]	0,027 *

*Примечание \* – p < 0,05 статистическая достоверность различий по левостороннему критерию Манна-Уитни для шкалы UPDRS–III, правостороннему критерию Манна-Уитни для шкал BBS, DGI*

Результат сравнения показателей по шкале равновесия BBS и шкале оценки риска падений DGI между подгруппами показал большую эффективность авторского метода коррекции нарушений ходьбы (метода АФП) по правостороннему критерию Манна-Уитни для несвязанных выборок, p<0,001.

Результат оценки моторных проявлений по шкале UPDRS–III подтвердил также большую эффективность после применения метода АФП у пациентов с 2,0-3,0

стадиями БП по модифицированной шкале Хен-Яра (применялся левосторонний критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, предлагаемый нами метод коррекции нарушений ходьбы при БП, основанный на АФП, доказал свою эффективность и преимущество применения перед методом «свободной ходьбы». Авторский метод АФП в значительной степени изменяет патологический стереотип ходьбы, нормализует ряд отдельных параметров шага (ДШ, ВШ, скорость ходьбы, КВШ по длине и времени, Станд Откл по времени и длине), достоверно снижает риск падений, улучшает функцию равновесия и уменьшает степень выраженности двигательных проявлений БП. Прослеженный 10–дневный катамнез позволяет рекомендовать метод АФП в качестве дополнительного при комплексном лечении БП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проводилось исследование по двум, казалось бы, различным направлениям при БП – создание и апробация нового метода коррекции ходьбы при БП и определение диапазона когнитивных флуктуаций в ответ на L–ДОФА терапию у больных с БП.

Дизайн данного исследования был построен таким образом, чтобы ответить на вопрос, насколько тесно пересекаются между собой отдельные симптомы или синдромы БП (моторные и немоторные) и насколько они зависимы от лекарственного и нелекарственного воздействия. В частности, имеется общепринятое представление об уменьшении моторных симптомов на фоне L–ДОФА терапии при лечении БП, в первую очередь, в виде уменьшения симптомов общей гипокинезии. Часть нашего исследования была посвящена доказательствам влияния L–ДОФА терапии на когнитивный статус больного с БП. В случае подтверждения влияния L–ДОФА терапии на немоторные (когнитивные) и, естественно, моторные функции, возникает целесообразность использовать существующие и апробировать новые методы нелекарственной коррекции моторных функций, в том числе с перспективой уменьшения когнитивных нарушений.

В целом, анализ литературных источников показывает, что когнитивные нарушения часто встречаются при БП. Детальное нейропсихологическое тестирование пациентов с БП выявляет расстройства когнитивных функций в 90–95% случаев, при этом в дебюте у 15-25% выявляются когнитивные нарушения степени УКР [62, 69, 106], в случаях не впервые диагностированной БП УКР встречаются у 20-60% больных с БП [151, 217]. Выделяют 2 типа профиля КР – фронто-стриарный и задне-кортикальный. По данным ряда исследований, наличие УКР у пациента с БП (БП-КР) повышает риск её конверсии в деменцию (БП-Д) в 6 раз [63, 125], при этом УКР задне-кортикального подтипа имеет большую тенденцию к быстрому прогрессированию до степени деменции.

Регистрируется высокая распространенность деменции в среднем при БП – 30–40% [63, 125], а в случаях длительного течения заболевания (15–20 лет) КР прогрессируют до уровня деменции в 80% случаях [55, 68, 218]. Установленными факторами риска развития деменции при БП являются пожилой возраст, поздний дебют, наличие когнитивных нарушений степени УКР в дебюте, наличие галлюцинаций, ограниченный когнитивный резерв и преобладание акинетико-ригидной формы болезни и нарушений ходьбы в виде феномена «застывания» [63, 68, 218]. В то же время в методологии оценки КР при БП не указано время проведения нейропсихологического обследования относительно приема препаратов леводопы.

Профиль когнитивных нарушений, наблюдаемый при БП, гетерогенный и включает снижение внимания и беглости речи, брадифрению, выраженный дефицит исполнительной функции, зрительно-пространственные нарушения (Lezak et al., 2012; Schoenberg & Scott, 2011). Проспективное 8-летнее наблюдение за пациентами с БП [176] подтвердило, что выраженность дефицита исполнительных функций предполагает дофаминергическую дисфункцию в лобно-стриарной цепи как основной патофизиологический механизм при БП и деменции при БП. Bohnen (2006) и Weintraub с соавторами (2011) был выявлен также дополнительный фактор, способствующий исполнительной дисфункции при БП – это гибель нейронов базального ядра Мейнерта, который, в частности, известен как основной источник холинергической иннервации коры больших полушарий ГМ [53, 165]. Мета-анализ перекрестных (8310 исследуемых) и продольных (635 исследуемых) исследований, посвященных оценке когнитивных функций при БП (БП-без КР, БП-УКР и БП-Д), подтверждает, что основой КР при БП является дисфункция исполнительных структур, которая в ходе регрессионного анализа оказалась ключевым предиктором прогрессирования БП-УКР в БП-Д, и основополагающим нарушением, на фоне которого вторично снижаются зрительно-пространственные функции, в том числе зрительная память.

Определение когнитивного паттерна при БП является сложным, но диагностически и прогностически важным аспектом при лечении пациента с БП.

Рядом авторов была предложена “гипотеза двойного синдрома” для объяснения различий в когнитивном фенотипе и прогрессировании при БП [137]: (1) у ряда больных с БП наблюдается дисфункция лобно-подкорковых структур, модулируемая дофамином, что приводит к дефициту внимания, рабочей памяти, нарушению планирования и торможению реакции; данное состояние может присутствовать на ранних стадиях заболевания или в некоторых случаях оставаться преобладающим нарушением с небольшим прогрессированием с течением времени; и (2) дегенерация задней коры ГМ, связанная больше с холинергическим дефицитом, и приводящая к деменции, в данном фенотипе преобладают нарушения памяти, речи и зрительно-пространственного восприятия. В вышеупомянутом мета-анализе были выявлены три подтипа БП-УКР на основе затронутых когнитивных доменов: УКР<sub>а</sub> (амнестические УКР), УКР<sub>мд</sub> (многодоменные УКР с подразделением на УКР<sub>мд+а</sub> и УКР<sub>мд-а</sub> с учетом наличия/отсутствия нарушения памяти) и УКР<sub>од</sub> (поражением одного домена без нарушений памяти). Хотя считалось, что УКР с поражением в одном домене, не связанном с памятью, преобладает при БП [125], было обнаружено, что подтип с несколькими доменами встречается наиболее часто и встречается у двух третей пациентов с БП-УКР [177].

Стремление выявить лиц с наибольшим риском развития деменции и улучшить долгосрочные результаты путем проведения терапевтических вмешательств на ранних стадиях заболевания приводит к тому, что основное внимание в исследованиях уделяется именно больным с УКР при БП. Исследования подчеркивают растущий интерес к КР при БП на ранних стадиях заболевания; таким образом является важным определение когнитивного профиля пациента с БП и потребностей в лечении.

Тем не менее, если драматически положительный эффект при БП на фоне использования L-ДОФА терапии всем известен, то влияние L-ДОФА терапии на состояние когнитивного дефицита до конца не изучено.

Учитывая воздействие препаратов леводопы на двигательные расстройства, возможно влияние L-ДОФА терапии в том числе и на состояние когнитивного статуса пациента с БП. В этом контексте закономерно возникает ряд вопросов и

ключевой из них – это вопрос о времени проведения нейропсихологического исследования относительно приема препаратов леводопы у пациентов с БП.

Для проверки данной гипотезы влияния L-ДОФА терапии на динамику когнитивного статуса у пациентов с БП, нами было проведено исследование с включением 63 больных, принимающих препараты леводопы, со 2,0–3,0 стадиями БП по модифицированной шкале Хен-Яра. Оценка когнитивного статуса у исследуемых проводилась в два этапа с интервалом в 6 месяцев. В I группе нейропсихологическая оценка проводилась на «пике» действия леводопы и повторно через 6 месяцев на «исходе», во II группе оценка проводилась зеркально, вначале на исходе действия леводопы и спустя 6 месяцев на пике. НПИ проводилось с использованием комплекса шкал, позволяющих качественно и количественно оценить когнитивные функции пациентов с БП: MoCA, MMSE, FAB, SCOPA–COG.

Анализ результатов НПИ в группе «I а» (пик–исход) выявил статистически значимое ухудшение когнитивного статуса на исходе действия леводопы через 6 месяцев: на «пике» L-ДОФА терапии пациенты демонстрировали умеренно-легкие КР (медианы в баллах – MMSE 27, FAB 16, MoCA 25, SCOPA–COG 33), в динамике через 6 месяцев были выявлены умеренно-выраженные КР лобно-подкоркового типа по всем вышеуказанным шкалам (медианы в баллах – MMSE 25, FAB 14,5, MoCA 22, SCOPA–COG 28). Анализ субшкал выявил флуктуацию когнитивного статуса в следующих доменах: внимание, усложненная реакция выбора, речевая активность, счет, чтение, письмо, память, исполнительные и зрительно-пространственные функции.

В группе «I б», где проводилась «зеркальная» оценка (исход–пик), было выявлено статистически значимое улучшение когнитивного статуса до нормы при повторном исследовании через 6 месяцев: первая оценка когнитивных функций на исходе действия леводопы выявила умеренно-легкие КР (медианы в баллах – MMSE 27, MoCA 23, FAB 16, SCOPA–COG 30), на «пике» влияния препаратов леводопы НПИ обнаружило улучшение когнитивного статуса до нормы по большинству шкал (медианы в баллах – MMSE 28, MoCA 25, FAB 17,5, SCOPA–



COG 33). Динамика касалась субшкал на функции внимания, речи, чтения, письма, зрительно-пространственные и исполнительные функции, простую и усложненную реакцию выбора, концептуализацию, динамический праксис, непосредственное и отсроченное воспроизведение (память).

В нашем исследовании было доказано, что нейрокогнитивный статус пациента меняется в ответ на L-ДОФА терапию, и в первую очередь, динамика касается тех когнитивных нарушений, которые обусловлены в основном лобно-подкорковой дисфункцией, что абсолютно естественно. Наличие динамики таких высших корковых функций, как память и оптико-пространственная функция после анализа выполнения субшкал на конкретные домены, эффективность категориальных подсказок и выбора из предложенного в тестах позволило предположить опосредованное нарушение этих функций. Особое внимание следует обратить, что когнитивные функции улучшались при повторном обследовании через 6 месяцев, несмотря закономерное прогрессирование нейродегенеративного заболевания.

Таким образом, нами установлено, что когнитивные нарушения при БП, в определенной степени являются нейродинамическими, преимущественно лобно-подкорковыми, степень выраженности зависит приема от L-ДОФА препаратов, что несомненно требует стандартного времени обследования пациента, привязанное к времени приема лекарств.

Моторные симптомы БП, как известно, могут значительно обратимо изменяться как на фоне лекарственного лечения, так и в результате других воздействий. К существующим методам немедикаментозной коррекции двигательных нарушений при БП относятся методы функциональной физической терапии с применением сенсорной стимуляции (звуковой [177, 187], зрительной [99, 190], музыки [228]), применение тредмил и велотренажеров [54, 95, 163], метод тай-чи [203], данс-терапия [75, 84, 205], бокс, йога [71], скандинавская ходьба и другие. Положительный эффект такого воздействия объясняется, в целом, активизацией моторных синергий, повышением уровня эндогенного дофамина в базальных ядрах по данным ф-MPT и DAT\_SCAN.

Нами был предложен еще один метод нелекарственной коррекции двигательных нарушений при БП, а именно метод коррекции патологического паттерна ходьбы, основанный на активизации фазы переноса. Стимуляция именно фазы переноса была выбрана в связи с ярким дефектом именно этой фазы движения при БП, что достаточно полно отражено в семиологическом описании этого заболевания: трудности отрыва стопы, инициации ходьбы, шаркающая походка, топтание на месте.

В данный раздел исследования, посвященный методу активизации фазы переноса, были включены 60 больных со 2,0–3,0 стадиями БП по модифицированной шкале Хен-Яра (группа II), которые в последующем были рандомизированы в две подгруппы: подгруппа «II а» (оригинальный метод коррекции нарушений ходьбы) и «II б» (свободная ходьба без применения авторского метода). В «II а» подгруппе (n=40) коррекция нарушений ходьбы у пациентов с БП проводилась с использованием оригинального метода, основанного на стимуляции фазы переноса. Нами был создан вариант реабилитационного аппарата, позволяющего активизировать ходьбу в период фазы переноса. Ходьба пациентов в данных приспособлениях становилась более свободной, увеличивалась длина, высота шага, скорость ходьбы. По большому счету исчезал целый ряд моторных симптомов, характерных для БП, в том числе, резко уменьшались проявления ахейрокинеза. Достигнутые результаты после одного занятия сохранялись как минимум в течение суток. Сопоставление достигнутых результатов в подгруппе «II а» и группе контроля «II б» показало безусловное преимущество использования нашей авторской методики.

Для оценки динамики двигательных нарушений до и после курса занятий у пациентов проводилась оценка функций равновесия, ходьбы и моторного дефицита по функциональным шкалам DGI, BBS, UPDRS-III; объективная оценка функции ходьбы проводилась с использованием метода «ЛА-1», а также у ряда пациентов проводился трехмерный ВАД.

До начала применения нелекарственных методов коррекции двигательных нарушений (нарушений ходьбы) у пациентов обеих подгрупп нарушения ходьбы

были представлены в виде уменьшения длины шага и средней скорости ходьбы при увеличении времени шага и показателей вариабельности шага по времени и длине, что в целом соответствует патологическому паттерну ходьбы пациента с БП на стадиях 2,0 – 3,0 по шкале Хен-Яра; по шкале BBS 58 % пациентов из общей группы соответствовали группе с высоким риском падений и 42 % из них классифицированы в группу «ходьба с дополнительной опорой»; по шкале DGI 48 % больных имели высокий риск падений при ходьбе; по шкале UPDRS–III степень выраженности двигательных расстройств достигала умеренной.

По завершению курса коррекции нарушений ходьбы с применением авторской методики, основанной на АФП, у пациентов основной подгруппы («II а») отмечалось объективное и статистически значимое улучшение следующих параметров ходьбы по методу «ЛА–1»: увеличение ДШ и средней скорости ходьбы при уменьшении ВШ, значимое уменьшение показателей асимметричности ходьбы (КВШ по времени и длине), что является подтверждающим фактором влияния авторской методики на формулу ходьбы при БП и нормализации её паттерна. По шкале BBS 87,5% пациентов перешли в группу с полной независимостью при ходьбе, при этом риск падений статистически значимо снизился у 75%. В группу с низким риском падения по шкале DGI были классифицированы 82,5% пациентов с БП (до курса – 45%), при этом высокий риск падений выявлялся лишь у 17,5 % (до курса – 55%). Выраженность моторного дефицита по III разделу шкалы UPDRS после курса коррекции нарушений ходьбы по авторской методике значительно уменьшилась и достигала степени умеренно-легких нарушений. Необходимо отметить, что все пациенты в процессе коррекции ходьбы авторским методом крайне положительно оценивали результаты: они отмечали легкость при ходьбе («расторможенность»), увеличение скорости ходьбы. Такое состояние продолжалось не менее 10 дней, что было подтверждено повторным обследованием пациентов в катамнезе.

В контрольной подгруппе «II b» (n=20), где пациенты ходили без «активирующих платформ» в обычной обуви, по данным метода «ЛА–1» у исследуемых не было выявлено статически значимых изменений кинематических

параметров ходьбы после завершения цикла занятий: длина и время шага, скорость ходьбы остались прежними. Статистически значимая динамика была выявлена по функциональным шкалам, оценивающим равновесие (BBS), риск падений (DGI) и объем двигательного дефицита (UPDRS–III): отмечалось некоторое уменьшение выраженности двигательных проявлений болезни, улучшение функции равновесия и снижение риска падения. Не исключено, что динамика в виде уменьшения моторного дефицита на фоне метода «свободной ходьбы» может быть объяснена косвенным воздействием на фармакинетические свойства препаратов леводопы в виде увеличения их биодоступности во время физической активности, о чем было упомянуто в исследовании Y. Ouchi et al., 2001 [60]. При сравнении эффективности двух методов по шкалам UPDRS-III, DGI, BBS статистически достоверно большая эффективность была в группе применения метода АФП. Таким образом, метод «свободной ходьбы» не показал объективного улучшения стереотипа ходьбы при БП по данным инструментальной оценки ходьбы методом «ЛА–1». Авторский метод показал сравнительно лучший эффект в коррекции объективных параметров ходьбы, улучшении функции равновесия, снижении риска падений и моторного дефицита, и может применяться в качестве комплексного метода лечения у пациентов с БП.

В целом, с нашей точки зрения, оба фрагмента исследования имеют определенную будущую практическую и теоретическую перспективы. Вполне вероятно, что динамически изменяющиеся когнитивные и моторные функции пациентов с БП могут иметь взаимное влияние и пересечение, что может предполагать создание методов активизации когнитивных функций посредством стимуляции ходьбы и уменьшение признаков гипокинезии посредством специального когнитивного тренинга.

Доказанными же результатами нашего исследования является четкое выделение нейродинамической составляющей когнитивного статуса в ответ на L–ДОФА терапию и успешная апробация нового метода коррекции нарушений ходьбы при БП – метода АФП. С практической точки зрения, целесообразным является рекомендация об оценке когнитивного статуса пациента с БП в

стандартное время в отношении приема антипаркинсонических препаратов (например, на «пике» дозы). Метод АФП следует рекомендовать в качестве реабилитационного курса 30–40 минут в течение двух недель. Ожидаемая перспектива – изготовление специальной (пружинящей) обуви для постоянного использования пациентами с БП.

В целом, наши гипотезы о динамике когнитивных функций в ответ на L-ДОФА терапию при БП, а также о возможностях улучшения функции ходьбы при целенаправленной стимуляции одной из её фаз, нашли своё подтверждение в данном исследовании.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с болезнью Паркинсона 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра установлена отрицательная динамика состояния когнитивных функций на «исходе» действия препаратов леводопы. Изменения когнитивного статуса были представлены снижением уровня внимания, речевой активности, памяти (в виде снижения объема непосредственного и отсроченного воспроизведения), ухудшением зрительно-пространственных и регуляторных функций, нарушением счета, чтения и письма. Данные изменения были установлены по шкалам МоСА (на «пике» – 25 [22; 26,75] и на «исходе» – 22 [19; 24,75] балла), MMSE (на «пике» – 27 [26; 28], на «исходе» – 25 [24; 26] баллов), FAB (на «пике» – 16 [15; 16] и на «исходе» – 14,5 [13; 15,75] баллов), SCOPA–COG (на «пике» – 33 [29,5; 35,75], на «исходе» – 28 [26; 30,75] баллов) (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>],  $p < 0,05$ ).

2. У пациентов с болезнью Паркинсона 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра на «пике» действия L–ДОФА терапии улучшается состояние внимания, увеличивается объем речевой активности и памяти, улучшаются функции чтения, письма и счета, зрительно-пространственные и исполнительные функции. Данные изменения были зафиксированы по шкалам МоСА (на «исходе» 23 [21; 25], на «пике» 25 [23,75; 26] баллов), MMSE (на «исходе» 27 [24; 27], на «пике» 28 [27; 29] баллов), FAB (на «исходе» 16 [14; 16,25], на «пике» 17,5 [16; 18] баллов), SCOPA–COG (на «исходе» 30 [26; 31,25], на «пике» 33 [31; 36] баллов) (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>],  $p < 0,05$ ).

3. Установлена эффективность авторского метода коррекции нарушений ходьбы, основанного на активизации фазы переноса при болезни Паркинсона. Использование авторского метода позволяет изменить стереотип ходьбы в целом, и в частности, улучшает такие параметры как длина шага, скорость ходьбы, время шага, показатели вариабельности шага, уменьшает моторные симптомы и снижает риск падений у пациентов с болезнью Паркинсона. Длина шага (м) при

использовании авторского метода изменяется с 0,48 [0,41; 0,57] до 0,55 [0,49; 0,63], скорость ходьбы (м/с) с 0,78 [0,59; 0,92] до 0,89 [0,76; 1,19], время шага (с) с 0,63 [0,56; 0,69] до 0,60 [0,54; 0,66], коэффициент вариабельности шага по длине с 0,38 [0,30; 0,53] до 0,32 [0,22; 0,41], коэффициент вариабельности шага по времени с 0,30 [0,22; 0,44] до 0,22 [0,15; 0,33] (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>],  $p < 0,05$ ). По функциональным шкалам также выявлено улучшение (до-после): по шкале оценки равновесия BBS с 43,5 [39,75; 47] до 50 [46,75; 53] баллов, по шкале DGI с 19,0 [15,75; 20] до 22 [20; 23] баллов, по шкале оценки моторных проявлений UPDRS– III с 37,5 [28,5; 47,3] до 25,5 [15; 36] баллов ( $p < 0,05$ ).

4. Метод «свободной ходьбы» при болезни Паркинсона принципиально не влияет на объективные параметры ходьбы как длина, время шага, скорость ходьбы, но уменьшает моторные проявления (UPDRS– III с 37,5 [28,75; 41,75] до 33,5 [24,75; 39,75] баллов), улучшает равновесие (BBS с 42 [40,0; 45,5] до 43,5 [41,75; 49] баллов) и снижает риск падений (DGI с 18,5 [16; 20] до 19 [16; 20,25] баллов) по данным функциональных шкал (Me [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>],  $p < 0,05$ ).

5. Авторский метод коррекции нарушений ходьбы достоверно более эффективен в коррекции моторных проявлений болезни Паркинсона, нарушений ходьбы и равновесия в сравнении с методом "свободной ходьбы» ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам неврологам, специалистам кабинетов экстрапирамидной патологии, нейропсихологам рекомендуется проводить оценку когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра, принимающих L-ДОФА терапию, с учетом времени приема препаратов леводопы – например, в состоянии «пика» дозы. С целью оценки динамики и раннего выявления когнитивных флуктуаций, проводить оценку когнитивного статуса у пациентов с болезнью Паркинсона, принимающих L-ДОФА терапию, в состоянии «пика» и «исхода» действия L-ДОФА препаратов.

Для врачей неврологов, специалистов кабинетов экстрапирамидной патологии, врачей ЛФК, специалистов по физической и реабилитационной медицине – рекомендуется с целью коррекции нарушений ходьбы и уменьшения моторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона 2,0–3,0 стадий по модифицированной шкале Хен-Яра применение метода активизации фазы переноса. Длительность занятий от 30 до 40 минут, курс 10–14 занятий.

Метод «свободной ходьбы» (ходьба в свободном темпе, продолжительностью от 30 до 40 минут в открытом пространстве) рекомендуется пациентам с болезнью Паркинсона 2,0–3,0 стадий по модифицированной шкале Хен-Яра с целью уменьшения выраженности моторных проявлений БП, улучшения равновесия и снижения риска падений.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДР	– агонисты дофаминовых рецепторов
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АФП	– активизация фазы переноса
БА	– болезнь Альцгеймера
БП	– болезнь Паркинсона
БП-без КР	– болезнь Паркинсона без когнитивных расстройств
БП-УКР	– умеренные когнитивные расстройства при болезни Паркинсона
БП-Д	– деменция при болезни Паркинсона
БОС	– биологическая обратная связь
ВАД	– видеоанализ движений
ВКР	– выраженные когнитивные расстройства
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВР	– виртуальная реальность
ВШ	– время шага
ГМ	– головной мозг
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЛ	– болезнь диффузных телец Леви
ДШ	– длина шага
КВШ	– коэффициент вариабельности шага
КОМТ	– катехол-О-метилтрансфераза
КПП	– коленно-пяточная проба
КР	– когнитивные расстройства
КТ	– компьютерная томография
ЛА – 1	– лазерный анализатор кинематических параметров ходьбы
ЛКР	– легкие когнитивные расстройства
ЛС	– лекарственные средства
ЛФК	– лечебная физкультура
МАО-В	– моноаминооксидаза типа В
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МФП	– 1-метил-4-фенил-пиридин
МФТП	– 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПД	– пролонгированное действие
ПНП	– пальценосовая проба
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная томография
Станд Откл	– стандартное отклонение
ТРК	– темпо-ритмовая коррекция
УКР	– умеренные когнитивные расстройства

УШОПБП – унифицированная шкала оценки проявлений болезни Паркинсона

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУЗ ФСНКЦ ФМБА России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

ФЛГ	– флюорография
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
ЦНС	– центральная нервная система
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
BBS	– Berg Balance Scale
DGI	– Dynamic Gait Index
FAB	– Frontal Assessment Battery
GDS–30	– Geriatric Depression Scale
L-ДОФА	– L-Диоксифенилаланин (3,4-дигидроксифенилаланин)
MMSE	– Mini-Mental State Examination
MoCA	– Montreal Cognitive Assessment
NMDA	– N-метил-D-аспартат
SCOPA–COG	– Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition
UPDRS	– Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Болезнь Паркинсона: распространённость заболевания с точки зрения медицинской статистики / В. С. Пугачева, С. М. Карпов, И. А. Вышлова, К. А. Муравьев // Бюллетень науки и практики. – 2016. – № 5(6). – С. 193–204.
2. 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, № 1(102). – С. 45–51.
3. Генетические аспекты болезни Паркинсона / С. А. Шпилева, В. А. Калинин, И. Е. Повереннова, С. П. Наталевич // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 155–159.
4. Генетические аспекты болезни Паркинсона / С. Н. Иллариошкин, Т. Б. Загоровская, И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова // Неврологический журнал. – 2002. – Т. 7, № 5. – С. 47–51.
5. Голубев, В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. – Москва: МЕДпресс-информ, 1999. – 416 с.
6. Дегенерация нигростриатных дофаминергических нейронов на экспериментальной модели ранней клинической стадии болезни Паркинсона / А. А. Колачева, Е. А. Козина, Е. В. Волина, М. В. Угрюмов. – DOI 10.7868/S1027813314030078 // Нейрохимия. – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 225.
7. Дофаминергическая передача в стриатуме крыс *in vivo* в условиях фармакологической модуляции / К. С. Раевский, Р. Р. Гайнетдинов, Е. А. Будыгин [и др.] // Российский физиологический журнал. – 2000. – Т. 86, № 9. – С. 1152–1159.
8. Загоровская, Т. Б. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России / Т. Б. Загоровская, С. Иллариошкин, П. А. Сломинский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 8. – С. 66–72.

9. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 1. – С. 13–19.
10. Иллариошкин, С. Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии / С. Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 34–40.
11. Иллариошкин, С. Н. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы / С. Н. Иллариошкин, Ю. А. Селиверстов, С. А. Ключников. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-4-8-15 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 8–15.
12. Катунина, Е. А. Эпидемиология болезни Паркинсона / Е. А. Катунина, Ю. Н. Бездольный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 81–88.
13. Ким, А. Р. Кооперативный синтез дофамина в стриатуме мышей в норме и при паркинсонизме / А. Р. Ким, М. В. Угрюмов. – DOI 10.7868/S0869565215050266 // Доклады Академии наук. – 2015. – Т. 460, № 5. – С. 603.
14. Когнитивные функции при болезни Паркинсона и паркинсонизме, их коррекция Пронораном / А. А. Скоромец, А. А. Тимофеева, К. Т. Алиев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 2(17). – С. 6–14.
15. Когнитивные функции при болезни Паркинсона и паркинсонизме, их коррекция пронораном / А. А. Скоромец, А. А. Тимофеева, К. Т. Алиев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 17. – С. 6–14.
16. Левин, О. С. Болезнь Паркинсона / О. С. Левин, Н. В. Федорова. – 6-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 383 с.
17. Левин, О. С. Влияние пирибедила (пронорана) на нарушения ходьбы при болезни Паркинсона / О. С. Левин, Н. А. Юнищенко // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 6. – С. 38–43.
18. Левин, О. С. Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения / О. С. Левин // Экстрапирамидные расстройства

/ под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. – Москва: Медпресс-информ, 2002. – С. 473–494.

19. Левин, О. С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О. С. Левин, Л. В. Докадина // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 5. – С. 41–49.

20. Новые подходы к оценке вклада астроцитарной дисфункции в развитие паркинсонизма (на модели *in vivo*) / А. В. Ставровская, Д. Н. Воронков, А. С. Ольшанский [и др.]. – DOI 10.24412/2226-079X-2022–12465 // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 194–199.

21. Нодель, М. Р. Болезнь Паркинсона: фокус на нейропсихиатрические нарушения / М. Р. Нодель. – DOI 10.37586/2686–8636-3-2020-205-211 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 3. – С. 205–211.

22. Нодель, М. Р. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона / М. Р. Нодель, Н. Н. Яхно // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. – № 5. – С. 46–52.

23. Паракватная модель паркинсонизма и выявление фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в энтеральной нервной системе у крыс / А. В. Ставровская, Д. Н. Воронков, К. А. Кутукова [и др.]. – DOI 10.24075/vrgmu.2019.058 // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 5. – С. 63–69.

24. Полещук, В. В. Амантадин при болезни Паркинсона: современные возможности долговременной терапии / В. В. Полещук, С. Н. Иллариошкин. – DOI 10.21518/2079-701X-2018-9-34-38 // Медицинский совет. – 2018. – № 9. – С. 34–38.

25. Похабов, Д. В. Модифицирующий эффект метода темпоритмовой коррекции ходьбы при болезни Паркинсона / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 27–31.

26. Похабов, Д. В. Нарушения ходьбы при паркинсонизме. Новые возможности в диагностике, лечении и нейропротекции / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова. – DOI 10.20538/1682–0363-2011-2-147-153 // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 147–153.

27. Похабов, Д. В. Опыт снижения дозы дофаминсодержащих препаратов в схеме лечения болезни Паркинсона на фоне темпоритмовой коррекции ходьбы / Д. В. Похабов, В. А. Руднев, С. В. Прокопенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 8. – С. 76–77.

28. Похабов, Д. В. Эпидемиология паркинсонизма (по материалам регистра в Красноярском крае) / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова // Болезнь Паркинсона и расстройства движений : руководство для врачей по материалам I Национального конгресса, Москва, 22–23 сентября 2008 года. – Москва: Диалог, 2008. – С. 20–27.

29. Похабов, Д. В. Эпидемиология паркинсонизма в Красноярском крае / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2, № 4. – С. 4–9.

30. Радюк, М. А. Немоторные проявления болезни Паркинсона / М. А. Радюк, С. Н. Светозарский, С. В. Копишинская // Медицинский альманах. – 2014. – № 3(33). – С. 54–58.

31. Раздорская, В. В. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость / В. В. Раздорская, О. Н. Воскресенская, Г. К. Юдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 379–384.

32. Сергутина, А. В. Влияние 1-ДОФА на мозг в зависимости от индивидуальных особенностей поведения / А. В. Сергутина, Л. М. Герштейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 12. – С. 56–59.

33. 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, № 6-2. – С. 41–48.

34. 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.
35. Федорова, Н. В. Лечение болезни Паркинсона / Н. В. Федорова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Спецвыпуск. – С. 24–33.
36. Циркин, В. И. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека / В. И. Циркин, С. И. Трухина. – Москва: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 522 с.
37. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О. С. Левина. – Москва: МЕДпресс-информ, 2002. – 606 с.
38. Эпигенетика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений / Е. Ю. Федотова, Н. Ю. Абрамычева, Е. В. Яковенко [и др.]. – DOI 10.24412/2226-079X-2022–12471 // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 215–218.
39. Яблонская, А. Ю. Влияние сульфата амантадина на когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / А. Ю. Яблонская, Н. В. Федорова, М. Э. Бельгушева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 24–30.
40. Яковенко, Е. В. Пирибедил в лечении психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона / Е. В. Яковенко, Ф. А. Аббасов. – DOI 10.14412/2074–2711-2022-4-103-107 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 103–107.
41. A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: a phase II feasibility study / D. Volpe, M. Signorini, A. Marchetto [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2318-13-54 // BMC geriatrics. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 54.
42. A randomized controlled trial of patient-reported outcomes with Tai Chi exercise in Parkinson's disease / F. Li, P. Harmer, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1002/mds.25787 // Movement disorders. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 539–545.

43. Aarsland, D. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease / D. Aarsland, J. L. Cummings, J. P. Larsen. – DOI 10.1002/1099-1166(200102)16:2<184: aid-gps304>3.0.co;2-k // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 184–191.
44. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, A. J. Lees. – DOI 10.1136/jnnp.55.3.181 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 1992. – Vol. 55, № 3. – P. 181–184.
45. Acute effects of pulsatile levodopa administration on central dopamine pharmacodynamics / T. L. Davis, G. Brughitta, F. Baronti, M. M. Mouradian. – DOI 10.1212/wnl.41.5.630 // Neurology. – 1991. – Vol. 41, № 5. – P. 630–633.
46. ADHD candidate gene (DRD4 exon III) affects inhibitory control in a healthy sample / U. M. Krämer, N. Rojo, R. Schüle [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2202-10-150 // BMC neuroscience. – 2009. – Vol. 10. – P. 150.
47. Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease: a randomized controlled trial / M. E. Johansson, I. G. M. Cameron, N. M. Van der Kolk [et al.]. – DOI 10.1002/ana.26291 // Annals of neurology. – 2022. – Vol. 91, № 2. – P. 203–216.
48. Ahlskog, J. E. Aerobic exercise: evidence for a direct brain effect to slow parkinson disease progression / J. E. Ahlskog. – DOI 10.1016/j.mayocp.2017.12.015 // Mayo Clinic Proceedings. – 2018. – Vol. 93, № 3. – P. 360–372.
49. Aretouli, E. Episodic memory in dementia: characteristics of new learning that differentiate Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases / E. Aretouli, J. Brandt. – DOI 10.1093/arclin/acq038 // Archives of Clinical Neuropsychology. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 296–309.
50. Assessment of cognition in Parkinson's disease / J. Marinus, M. Visser, N. A. Verwey [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000091864.39702.1c // Neurology. – 2003. – Vol. 61, № 9. – P. 1222–1228.



51. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease / R. Inzellberg, U. Bonuccelli, E. Schechtman [et al.]. – DOI 10.1002/mds.20968 // *Movement disorders*. – 2006. – Vol. 21, № 9. – P. 1375–1379.
52. Association between Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphism and Scores on a Continuous Performance Test in Korean Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder / B. Kim, M. Koo, J. Jun [et al.]. – DOI 10.4306/pi.2009.6.3.216 // *Psychiatry investigation*. – 2009. – Vol. 6, № 3. – P. 216–221.
53. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease / D. Weintraub, A. D. Siderowf, M. N. Potenza [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.63.7.969 // *Archives of neurology*. – 2006. – Vol. 63, № 7. – P. 969–973.
54. Bello, O. How does the treadmill affect gait in Parkinson's disease? / O. Bello, M. Fernandez-Del-Olmo. – DOI 10.2174/1874609811205010028 // *Current aging science*. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 28–34.
55. Biundo, R. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture / R. Biundo, L. Weis, A. Antonini. – DOI 10.1038/npjparkd.2016.18 // *NPJ Parkinson's disease*. – 2016. – Vol. 2. – P. 16018.
56. Bonifati, V. Genetics of Parkinson's disease – state of the art, 2013 / V. Bonifati. – DOI 10.1016/S1353-8020(13)70009-9 // *Parkinsonism and related disorders*. – 2014. – Vol. 20, Suppl 1. – P. S23–S28.
57. Breydo, L.  $\alpha$ -synuclein misfolding and Parkinson's disease / L. Breydo, J. W. Wu, V. N. Uversky. – DOI 10.1016/j.bbadis.2011.10.002 // *Biochimica et biophysica acta*. – 2012. – Vol. 1822, № 2. – P. 261–285.
58. Carapellotti, A. M. The efficacy of dance for improving motor impairments, non-motor symptoms, and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / A. M. Carapellotti, R. Stevenson, M. Doumas. – DOI 10.1371/journal.pone.0236820 // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. e0236820.

59. Chai, C. Genetic insights into sporadic Parkinson's disease pathogenesis / C. Chai, K. L. Lim. – DOI 10.2174/1389202914666131210195808 // *Current genomics*. – 2013. – Vol. 14, № 8. – P. 486–501.
60. Changes in dopamine availability in the nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems by gait in Parkinson's disease / Y. Ouchi, T. Kanno, H. Okada [et al.]. – DOI 10.1093/brain/124.4.784 // *Brain*. – 2001. – Vol. 124, № 4. – P. 784–792.
61. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century / M. Yamawaki, M. Kusumi, H. Kowa, K. Nakashima. – DOI 10.1159/000201565 // *Neuroepidemiology*. – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 263–269.
62. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study / A. J. Yarnall, D. P. Breen, G. W. Duncan [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.000000000000066 // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82, № 4. – P. 308–316.
63. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre, D. Aarsland, R. Brown [et al.]. – DOI 10.1002/mds.21507 // *Movement disorders*. – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 1689–1707 [quiz: 1837].
64. Clinical features in early Parkinson disease and survival / R. Y. Lo, C. M. Tanner, K. B. Albers [et al.]. – DOI 10.1001/archneurol.2009.221 // *Archives of neurology*. – 2009. – Vol. 66, № 11. – P. 1353–1358.
65. Cognition and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / Monaghan, E. Gordon, L. Graham [et al.]. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2023.105068 // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. – 2023. – P. 105068.
66. Cognition as a mediator for gait and balance impairments in GBA-related Parkinson's disease / R. Morris, D. N. Martini, K. Ramsey [et al.]. – DOI 10.1038/s41531-022-00344-5 // *NPJ Parkinson's disease*. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 78.
67. Cognitive decline in Parkinson disease / D. Aarsland, B. Creese, M. Politis [et al.]. – DOI 10.1038/nrneurol.2017.27 // *Nature reviews. Neurology*. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 217–231.

68. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health / J. G. Goldman, B. A. Bernaleo, R. Camicioli [et al.]. – DOI 10.1038/s41531-018-0055-3 // NPJ Parkinson's disease. – 2018. – Vol. 4. – P. 19.

69. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia / R. Biundo, K. Bronnick, J. P. Larsen [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2014.01.009 // Parkinsonism & related disorders. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 394–399.

70. Cognitive training in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis / I. H. Leung, C. C. Walton, H. Hallock [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000002145 // Neurology. – 2015. – Vol. 85, № 21. – P. 1843–1851.

71. Comparative effect of power training and high-speed yoga on motor function in older patients with Parkinson's disease / M. Ni, J. F. Signorile, K. Mooney [et al.]. – DOI 10.1016/j.apmr.2015.10.095 // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2016. – Vol. 97, № 3. – P. 345–354.e15.

72. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia / E. Noe, K. Marder, K. L. Bell [et al.]. – DOI 10.1002/mds.10633 // Movement disorders. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 60–67.

73. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-Analysis / N. T. Hill, L. Mowszowski, S. L. Naismith [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.2016.16030360 // The American journal of psychiatry. – 2017. – Vol. 174, № 4. – P. 329–340.

74. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study / N. I. Bohnen, D. I. Kaufer, L. S. Ivanco [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.60.12.1745 // Archives of neurology. – 2003. – Vol. 60, № 12. – P. 1745–1748.

75. Dancing for Parkinson disease: a randomized trial of Irish set dancing compared with usual care / J. Shanahan, M. E. Morris, O. N. Bhriain [et al.]. –

DOI 10.1016/j.apmr.2017.02.017 // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2017. – Vol. 98, № 9. – P. 1744–1751.

76. de Lau, L. M. Epidemiology of Parkinson's disease / L. M. de Lau, M. M. Breteler. – DOI 10.1016/S1474-4422(06)70471-9 // The Lancet. Neurology. – 2006. – Vol. 5, № 6. – P. 525–535.

77. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease / J. N. Caviness, E. Driver-Dunckley, D. J. Connor. – DOI 10.1002/mds.21453 // Movement disorders. – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 1272–1277.

78. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease / D. Muslimovic, B. Post, J. D. Speelman. – DOI 10.1212/01.wnl.0000313835.33830.80 // Neurology. – 2008. – Vol. 70, № 23. – P. 2241–2247.

79. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report / J. A. Yesavage, T. L. Brink, T. L. Rose [et al.]. – DOI 10.1016/0022-3956(82)90033-4 // Journal of psychiatric research. – 1982-1983. – Vol. 17, № 1. – P. 37–49.

80. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force / B. Dubois, D. Burn, C. Goetz [et al.]. – DOI 10.1002/mds.21844 // Movement disorders. – 2007. – Vol. 22, № 16. – P. 2314–2324.

81. Direct binding and functional coupling of alpha-synuclein to the dopamine transporters accelerate dopamine-induced apoptosis / F. J. Lee, F. Liu, Z. B. Pristupa, H. B. Niznik. – DOI 10.1096/fj.00-0334com // FASEB journal. – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 916–926.

82. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study / D. Aarsland, K. Laake, J. P. Larsen, C. Janvin. – DOI 10.1136/jnnp.72.6.708 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2002. – Vol. 72, № 6. – P. 708–712.

83. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD / A. C. Bédard, K. P. Schulz, E. H. Cook [et al.]. –

DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.12.041 // Neuroimage. – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 935–942.

84. Duncan, R. P. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease / R. P. Duncan, G. M. Earhart. – DOI 10.1177/1545968311421614 // Neurorehabilitation and Neural Repair. – 2010. – Vol. 26, № 2. – P. 132–143.

85. Effect of Nintendo Wii™-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a randomised clinical trial / J. E. Pompeu, F. A. Mendes, K. G. Silva [et al.]. – DOI 10.1016/j.physio.2012.06.004 // Physiotherapy. – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 196–204.

86. Effect of partial weight-supported treadmill gait training on balance in patients with Parkinson disease / M. Ganesan, T. N. Sathyaprabha, A. Gupta, P. K. Pal. – DOI 10.1016/j.pmrj.2013.08.604 // PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 22–33.

87. Effectiveness of exergaming in improving functional balance, fatigue and quality of life in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial / C. G. Ribas, L. Alves da Silva, M. R. Correa [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2017.02.006 // Parkinsonism & related disorders. – 2017. – Vol. 38. – P. 13–18.

88. Effects of a balance-based exergaming intervention using the Kinect sensor on posture stability in individuals with Parkinson's disease: a single-blinded randomized controlled trial / M. C. Shih, R. Y. Wang, S. J. Cheng, Y. R. Yang. – DOI 10.1186/s12984-016-0185-y // Journal of neuroengineering and rehabilitation. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 78.

89. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and Nordic walking on Parkinson's disease / I. Reuter, S. Mehnert, P. Leone [et al.]. – DOI 10.4061/2011/232473 // Journal of Aging Research. – 2011. – Vol. 2011. – P. 232473.

90. Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease / L.

Cugusi, P. Solla, R. Serpe [et al.]. – DOI 10.3233/NRE-151257 // NeuroRehabilitation. – 2015. – Vo. 37, № 2. – P. 245–254.

91. Effects of Nordic walking training on functional parameters in Parkinson's disease: A randomized controlled clinical trial / E. P. Monteiro, L. T. Franzoni, D. M. Cubillos [et al.]. – DOI 10.1111/sms.12652 // Scandinavian journal of medicine & science in sports. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 351–358.

92. Effects of Tai Chi on balance and fall prevention in Parkinson's disease: a randomized controlled trial / Q. Gao, A. Leung, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1177/0269215514521044 // Clinical rehabilitation. – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 748–753.

93. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study / M. E. Hackney, S. Kantorovich, R. Levin [et al.]. – DOI 10.1097/NPT.0b013e31815ce78b // Journal of Neurologic Physical Therapy. – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 173–179.

94. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease / The Parkinson Study Group. – DOI 10.1056/NEJM199301213280305 // The New England journal of medicine. – 1993. – Vol. 328, № 3. – P. 176–183.

95. Effects of treadmill training with load on gait in Parkinson disease: a randomized controlled clinical trial / L. C. Trigueiro, G. L. Gama, C. R. Simão [et al.]. – DOI 10.1097/PHM.0000000000000249 // American journal of physical medicine and rehabilitation. – 2015. – Vol. 94, № 10 Suppl. 1. – P. 830–837.

96. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / H. F. Wang, J. T. Yu, S. W. Tang [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp-2014-307659 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2015. – Vol. 86, № 2. – P. 135–143.

97. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial) / I. V. Litvinenko, M. M. Odinak, V. I.

Mogil'naya, A. Yu. Emelin. – DOI 10.1007/s11055-008-9077-3 // Neuroscience and behavioral physiology. – 2008. – Vol. 38, № 9. – P. 937–945.

98. Efficacy and safety of Tai Chi for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Ni, S. Liu, F. Lu. – DOI 10.1371/journal.pone.0099377 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e99377.

99. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial / T. Ellis, C. J. de Goede, R. G. Feldman. – DOI 10.1016/j.apmr.2004.08.008 // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2005. – Vol. 86, № 4. – P. 626–632.

100. Efficacy of dance for Parkinson's disease: a pooled analysis of 372 patients / S. M. Hasan, S. Alshafie, E. A. Hasabo [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-021-10589-4 // Journal of Neurology. – 2022. – Vol. 269, № 3. – P. 1195–1208.

101. Efficacy of dance for Parkinson's disease: a pooled analysis of 372 patients / S. M. Hasan, S. Alshafie, E. A. Hasabo [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-021-10589-4 // Journal of Neurology. – 2022. – Vol. 269, № 3. – P. 1195–1208.

102. Emre, M. Dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre. – DOI 10.1016/s1474-4422(03)00351-x // The Lancet. Neurology. – 2003. – Vol. 2, № 4. – P. 229–237.

103. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men / D. M. Morens, J. W. Davis, A. Grandinetti. – DOI 10.1212/wnl.46.4.1044 // Neurology. – 1996. – Vol. 46, № 4. – P. 1044–1050.

104. Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's Disease: An underestimated necessity / S. Bostantjopoulou, Z. Katsarou, C. Karakasis [et al.] // Hippokratia. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 214–219.

105. Everyday impact of cognitive interventions in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / M. J. Chandler, A. C. Parks, M. Marsiske [et al.]. – DOI 10.1007/s11065-016-9330-4 // Neuropsychology review. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 225–251.

106. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease / M. Broeders, R. M. de Bie, D. C. Velseboer [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e31829c5c86 // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, № 4. – P. 346–352.

107. Falls and Parkinson's disease / W. C. Koller, S. Glatt, B. Vetere-Overfield, R. Hassanein. – DOI 10.1097/00002826-198904000-00003 // *Clinical neuropharmacology*. – 1989. – Vol. 12, № 2. – P. 98–105.

108. Fan, X. D2 dopamine receptor subtype-mediated hyperactivity and amphetamine responses in a model of ADHD / X. Fan, M. Xu, E. J. Hess. – DOI 10.1016/j.nbd.2009.10.009 // *Neurobiology of disease*. – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 228–236.

109. Fast facts: Parkinson's disease / K. R. Chaudhuri, C. G. Clough, K. D. Sethi. – Abingdon, Oxford: Health Press, 2011. – 144 p.

110. Feldenkrais method-based exercise improves quality of life in individuals with Parkinson's disease: a controlled, randomized clinical trial / L. Teixeira-Machado, F. M. Araujo, F. A. Cunha [et al.] // *Alternative therapies in health and medicine*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 8–14.

111. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism / C. G. Ballard, D. Aarsland, I. McKeith [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000036908.39696.fd // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59, № 11. – P. 1714–1720.

112. Frakey, L. L. Cognitive effects of rasagiline in mild-to-moderate stage Parkinson's disease without dementia / L. L. Frakey, J. H. Friedman. – DOI 10.1176/appi.neuropsych.15050118 // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 22–25.

113. Freezing of Gait in People with Parkinson's Disease: Nature, Occurrence, and Risk Factors / S. R. Lord, H. Bindels, M. Ketheeswaran [et al.]. – DOI 10.3233/JPD-191813 // *Journal of Parkinson's disease*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 631–640.

114. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon / J. G. Nutt, B. R. Bloem, N. Giladi [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(11)70143-0 // *The Lancet. Neurology*. – 2011. – Vol. 10, № 8. – P. 734–744.



115. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease / O. Riedel, J. Klotsche, A. Spottke [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-010-5465-z // *Journal of neurology*. – 2010. – Vol. 257, № 7. – P. 1073–1082.

116. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease / A. Slachevsky, J. M. Villalpando, M. Sarazin [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.61.7.1104 // *Archives of neurology*. – 2004. – Vol. 61, № 7. – P. 1104–1107.

117. Functional balance and dual-task reaction times in older adults are improved by virtual reality and biofeedback training / E. Bisson, B. Contant, H. Sveistrup, Y. Lajoie. – DOI 10.1089/cpb.2006.9997 // *Cyberpsychology & behavior*. – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 16–23.

118. Galvin, J. E. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia / J. E. Galvin, J. Pollack, J. C. Morris. – DOI 10.1212/01.wnl.0000242630.52203.8f // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67, № 9. – P. 1605–1611.

119. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology / H. Braak, R. A. de Vos, J. Bohl, K. Del Tredici. – DOI 10.1016/j.neulet.2005.11.012 // *Neuroscience letters*. – 2006. – Vol. 396, № 1. – P. 67–72.

120. Gender differences in Parkinson's disease / C. A. Haaxma, B. R. Bloem, G. F. Borm [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.2006.103788 // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2007. – Vol. 78, № 8. – P. 819–824.

121. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J. B. Schulz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans // *European journal of biochemistry*. – 2000. – Vol. 267, № 16. – P. 4904–4911.

122. Goetz, C. G. Assuring interrater reliability for the UPDRS motor section: Utility of the UPDRS teaching tape / C. G. Goetz, G. Stebbins. – DOI 10.1002/mds.20220 // *Movement disorders*. – 2004. – Vol. 19, № 12. – P. 1453–1456.

123. Hackney, M. E. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: A comparison of Argentine tango and American ballroom / M. E. Hackney, G. M. Earhart. – DOI 10.2340/16501977-0362 // Journal of rehabilitation medicine. – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 475–481.

124. Hackney, M. E. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease / M. E. Hackney, G. M. Earhart. – DOI 10.1016/j.gaitpost.2008.02.005 // Gait & posture. – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 456–460.

125. Hanagasi, H. A. Dementia in Parkinson's disease / H. A. Hanagasi, Z. Tufekcioglu, M. Emre. – DOI 10.1016/j.jns.2017.01.012 // Journal of the neurological sciences. – 2017. – Vol. 374. – P. 26–31.

126. Heal, D. J. The neuropharmacology of ADHD drugs in vivo: insights on efficacy and safety / D. J. Heal, S. C. Cheetham, S. L. Smith. – DOI 10.1016/j.neuropharm.2009.08.020 // Neuropharmacology. – 2009. – Vol. 57, № 7–8. – P. 608–618.

127. Hely, M. Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease / M. Hely, J. Morris, W. Reid. – DOI 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00480.x // Acta neurologica Scandinavica. – 1995. – Vol. 92, № 6. – P. 455–463.

128. Hobson, P. Cross-sectional survey of Parkinson's disease and parkinsonism in a rural area of the United Kingdom / P. Hobson, J. Gallacher, J. Meara. – DOI 10.1002/mds.20489 // Movement disorders. – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 995–998.

129. Home-based step training using videogame technology in people with Parkinson's disease: a single-blinded randomised controlled trial / J. Song, S. S. Paul, M. J. D. Caetano [et al.]. – DOI 10.1177/0269215517721593 // Clinical rehabilitation. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 299–311.

130. Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson's disease: A randomized controlled trial / W. C. Yang, H. K. Wang, R. M. Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jfma.2015.07.012 // Journal of the Formosan Medical Association. – 2016. – Vol. 115, № 9. – P. 734–743.

131. Identifying the clusters within nonmotor manifestations in early Parkinson's disease by using unsupervised cluster analysis / H. J. Yang, Y. E. Kim, J. Y. Yun [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0091906 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e91906.

132. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain / J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja, J. M. Morales-González [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000113727.73153.68 // Neurology. – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 734–741.

133. Incidence of Parkinson's disease in Norway: The Norwegian ParkWest study / G. Alves, B. Müller, K. Herlofson [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.2008.168211 // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2009. – Vol. 80, № 8. – P. 851–857.

134. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity / S. K. Van Den Eeden, C. M. Tanner, A. L. Bernstein [et al.]. – DOI 10.1093/aje/kwg068 // American journal of epidemiology. – 2003. – Vol. 157, № 11. – P. 1015–1022.

135. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease / S. H. Fox, R. Katzenschlager, S. Y. Lim [et al.]. – DOI 10.1002/mds.27372 // Movement disorders. – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1248–1266.

136. Jumping to overcome freezing of gait while turning in Parkinson's disease / K. J. Lizarraga, B. Gnanamanogaran, A. Fasano, A. E. Lang. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2019.04.021 // Parkinsonism & related disorders. – 2019. – Vol. 64. – P. 349–351.

137. Kehagia, A. A. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis / A. A. Kehagia, R. A. Barker, T. W. Robbins. – DOI 10.1159/000341998 // Neuro-degenerative diseases. – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 79–92.

138. Krishnan, V. The molecular neurobiology of depression / V. Krishnan, E. J. Nestler. – DOI 10.1038/nature07455 // Nature. – 2008. – Vol. 455, № 7215. – P. 894–902.

139. L-arginine produces NO-independent increases in dopamine efflux in rat striatum / M. T. Silva, S. Rose, J. G. Hindmarsh [et al.]. – DOI 10.1097/00001756-199801050-00030 // *Neuroreport*. – 1998. – Vol. 9, № 1. – P. 149–152.

140. Larner, A. J. History of neurology: Parkinson's disease before James Parkinson / A. J. Larner // *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation*. – 2014. – Vol. 13. – P. 24–25.

141. Lee, G. H. Effects of virtual reality exercise program on balance and quality of life among patients with Parkinson's disease / G. H. Lee. – DOI 10.15758/jkak.2015.17.1.49 // *The Official Journal of the Korean Academy of Kinesiology*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 49–61.

142. Lees, A. J. Drugs for Parkinson's disease / A. J. Lees. – DOI 10.1136/jnnp.73.6.607 // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2002. – Vol. 73, № 6. – P. 607–610.

143. Levodopa is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People with Parkinson's Disease / C. Curtze, J. G. Nutt, P. Carlson-Kuhta [et al.] // *Movement disorders*. – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 1361–1370.

144. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study / M. Baldereschi, A. Di Carlo, P. Vanni [et al.]. – DOI 10.1034/j.1600-0404.2003.00128.x // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 108, № 4. – P. 239–244.

145. Lin, M. K. Genetics and genomics of Parkinson's disease / M. K. Lin, M. J. Farrer. – DOI 10.1186/gm566 // *Genome medicine*. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 48.

146. Long-term effect of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial / I. Miyai, Y. Fujimoto, H. Yamamoto [et al.]. – DOI 10.1053/apmr.2002.34603 // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2002. – Vol. 83, № 10. – P. 1370–1373.

147. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease / M. K. Mak, I. S. Wong-Yu, X. Shen, C. L. Chung. – DOI 10.1038/nrneurol.2017.128 // *Nature Reviews Neurology*. – 2017. – Vol. 13, № 11. – P. 689–703.

148. Mak, M. K. Y. Exercise for Parkinson's disease / M. K. Y. Mak, I. S. K. Wong-Yu. – DOI 10.1016/bs.irn.2019.06.001 // International review of neurobiology. – 2019. – Vol. 147. – P. 1–44.

149. Matsunaga, S. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis / S. Matsunaga, T. Kishi, N. Iwata. – DOI 10.1016/j.jagp.2013.11.007 // American journal of geriatric psychiatry. – 2015. – Vol. 23, № 4. – P. 373–383.

150. McKeith, I. G. Dementia with Lewy bodies / I. G. McKeith. – DOI 10.1192/bjp.180.2.144 // British Journal of Psychiatry. – 2002. – Vol. 180. – P. 144–147.

151. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI / I. Litvan, D. Aarsland, C. H. Adler [et al.]. – DOI 10.1002/mds.23823 // Movement disorders. – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 1814–1824.

152. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study / T. Hanakawa, Y. Katsumi, H. Fukuyama [et al.]. – DOI 10.1093/brain/122.7.1271 // Brain. – 1999. – Vol. 122, № 7. – P. 1271–1282.

153. Mehta, M. A. Dopaminergic enhancement of cognitive function / M. A. Mehta, W. J. Riedel. – DOI 10.2174/138161206777698891 // Current pharmaceutical design. – 2006. – Vol. 12, № 20. – P. 2487–2500.

154. Memantine and Cognition in Parkinson's Disease Dementia/Dementia with Lewy Bodies: A Meta-Analysis / L. Brennan, A. Pantelyat, J. E. Duda [et al.]. – DOI 10.1002/mdc3.12264 // Movement disorders clinical practice. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 161–167.

155. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies / K. A. Wesnes, D. Aarsland, C. Ballard, E. Londos. – DOI 10.1002/gps.4109 // International journal of geriatric psychiatry. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 46–54.

156. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / D. Aarsland, C.

Ballard, Z. Walker [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(09)70146-2 // The Lancet. Neurology. – 2009. – Vol. 8, № 7. – P. 613–618.

157. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke / S. T. Pendlebury, J. Mariz, L. Bull [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.111.633586 // Stroke. – 2012. – Vol. 43, № 2. – P. 464–469.

158. Morris, M. E. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease / M. E. Morris, R. Iansek, B. Kirkwood. – DOI 10.1002/mds.22295 // Movement disorders. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 64–71.

159. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan / C. G. Goetz, S. Fahn, P. Martinezmartin [et al.]. – DOI 10.1002/mds.21198 // Movement disorders. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 41–47.

160. Nemanich, S. T. Freezing of gait is associated with increased saccade latency and variability in Parkinson's disease / S. T. Nemanich, G. M. Earhart. – DOI 10.1016/j.clinph.2016.03.017 // Clinical neurophysiology. – 2016. – Vol. 127, № 6. – P. 2394–2401.

161. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease / D. M. Jacobs, K. Marder, L. J. Côté [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.45.9.1691 // Neurology. – 1995. – Vol. 45, № 9. – P. 1691–1696.

162. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications / A. Storch, C. B. Schneider, M. Wolz [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e318285c0ed // Neurology. – 2013. – Vol. 80, № 9. – P. 800–809.

163. Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease / F. J. van Eijkeren, R. S. Reijmers, M. J. Kleinveld [et al.]. – DOI 10.1002/mds.22293 // Movement disorders. – 2008. – Vol. 23, № 15. – P. 2239–2243.

164. Okada, M. Adenosine A1 and A2 receptors modulate extracellular dopamine levels in rat striatum / M. Okada, K. Mizuno, S. Kaneko. – DOI 10.1016/0304-3940(96)12780-4 // *Neuroscience letters*. – 1996. – Vol. 212, № 1. – P. 53–56.
165. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease / N. I. Bohnen, M. L. Müller, V. Kotagal [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awq079 // *Brain*. – 2010. – Vol. 133, Pt. 6. – P. 1747–1754.
166. Ott, T. Dopamine and cognitive control in prefrontal cortex / T. Ott, A. Nieder. – DOI 10.1016/j.tics.2018.12.006 // *Trends in cognitive sciences*. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 213–234.
167. Parkinson disease / W. Poewe, K. Seppi, C. M. Tanner [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 17013.
168. Parkinson disease-associated cognitive impairment / D. Aarsland, L. Batzu, G. M. Halliday [et al.]. – DOI 10.1038/s41572-021-00280-3 // *Nature reviews. Disease primers*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 47.
169. Parkinson's disease / D. G. Grosset, K. A. Grosset, M. S. Okun [et al.]. – London: Manson Publishing, 2009. – 177 p.
170. Parkinson's Disease: diagnosis and clinical management / eds. S. A. Factor, W. J. Weiner. – 2<sup>nd</sup> ed. – New York: Demos, 2008. – 819 p.
171. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study) / M. T. Barbosa, P. Caramelli, D. P. Maia [et al.]. – DOI 10.1002/mds.20806 // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 800–808.
172. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis / P. Jenner, H. R. Morris, T. W. Robbins [et al.]. – DOI 10.3233/JPD-130175 // *Journal of Parkinson's disease*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1–11.
173. Pieruccini-Faria, F. Gait Variability and Fall Risk in Older Adults: The Role of Cognitive Function / F. Pieruccini-Faria, M. Montero-Odasso, J. M. Hausdorff. – DOI 10.1007/978-3-030-24233-6\_7 // *Falls and Cognition in Older Persons* / ed. M. Montero-Odasso, R. Camicioli. – Cham: Springer, 2020. – P. 107–138.

174. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study / C. H. Lin, R. M. Wu, H. Y. Chang [et al.]. – DOI 10.1111/ene.12197 // *European journal of neurology*. – 2013. – Vol. 20, № 10. – P. 1398–1404.

175. Predictors of future falls in Parkinson disease / G. K. Kerr, C. J. Worringham, M. H. Cole. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181e7b688 // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75, № 2. – P. 116–124.

176. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study / D. Aarsland, K. Andersen, J. P. Larsen [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.60.3.387 // *Archives of neurology*. – 2003. – Vol. 60, № 3. – P. 387–392.

177. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis / C. Baiano, P. Barone, L. Trojano, G. Santangelo. – DOI 10.1002/mds.27902 // *Movement disorders*. – 2020. – Vol. 35, № 1. – P. 45–54.

178. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain / A. Bergareche, E. De La Puente, A. López de Munain [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-004-0333-3 // *Journal of neurology*. – 2004. – Vol. 251, № 3. – P. 340–345.

179. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain / J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja, J. Rodríguez [et al.]. – DOI 10.1002/mds.10362 // *Movement disorders*. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 267–274.

180. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease / K. Bronnick, M. Emre, R. Lane [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.2006.108076 // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2007. – Vol. 78, № 10. – P. 1064–1068.

181. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study / G. Alves, T. Wentzel-Larsen, D. Aarsland, J. P. Larsen. – DOI 10.1212/01.wnl.0000183359.50822.f2 // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65, № 9. – P. 1436–1441.

182. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease / E. D. Louis, M. X. Tang, L. Cote [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.56.3.334 // *Archives of neurology*. – 1999. – Vol. 56, № 3. – P. 334–337.



183. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 / E. R. Dorsey, R. Constantinescu, J. P. Thompson [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03 // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, № 5. – P. 384–386.

184. Quality of life and the effect of memantine in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia / V. Larsson, K. Engedal, D. Aarsland [et al.]. – DOI 10.1159/000334523 // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 227–234.

185. Raskin, S. A. Neuropsychological aspects of Parkinson's disease / S. A. Raskin, J. C. Borod, J. Tweedy. – DOI 10.1007/BF01112571 // *Neuropsychology review*. – 1990. – Vol. 1, № 3. – P. 185–221.

186. Raudino, F. The Parkinson disease before James Parkinson / F. Raudino. – DOI 10.1007/s10072-011-0816-9 // *Neurological sciences*. – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 945–948.

187. Repetitive Motor Control Deficits Most Consistent Predictors of Conversion to Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Prospective Cohort Study / N. D'Cruz, G. Vervoort, S. Fieuws. – DOI 10.3233/JPD-191759 // *Journal of Parkinson's disease*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 559–571.

188. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients / M. H. Thaut, G. C. McIntosh, R. R. Rice [et al.]. – DOI 10.1002/mds.870110213 // *Movement disorders*. – 1996. – Vol. 11, № 2. – P. 193–200.

189. Robot-assisted gait training versus equal intensity treadmill training in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a randomized controlled trial / A. Picelli, C. Melotti, F. Origano [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2013.02.010 // *Parkinsonism & related disorders*. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 605–610.

190. Sage, M. D. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease / M. D. Sage, Q. J. Almeida. – DOI 10.1002/mds.22469 // *Movement disorders*. – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 1132–1138.

191. Saiki, S. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update / S. Saiki, S. Sato, N. Hattori. – DOI 10.1136/jnnp-2011-301205 // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2012. – Vol. 83, № 4. – P. 430–436.

192. Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans / C. K. Barha, J. C. Davis, R. S. Falck [et al.]. – DOI 10.1016/j.yfrne.2017.04.002 // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 46. – P. 71–85.

193. Shen, X. Balance and gait training with augmented feedback improves balance confidence in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial / X. Shen, M. K. Mak. – DOI 10.1177/1545968313517752 // *Neurorehabilitation and neural repair*. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 524–535.

194. Shen, X. Technology-assisted balance and gait training reduces falls in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial with 12-month follow-up / X. Shen, M. K. Mak. – DOI 10.1177/1545968314537559 // *Neurorehabilitation and neural repair*. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 103–111.

195. Simon, D. K. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology / D. K. Simon, C. M. Tanner, P. Brundin. – DOI 10.1016/j.cger.2019.08.002 // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 1–12.

196. Singleton, A. B. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications / A. B. Singleton, M. J. Farrer, V. Bonifati. – DOI 10.1002/mds.25249 // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 14–23.

197. Six weeks of intensive treadmill training improves gait and quality of life in patients with Parkinson's disease: a pilot study / T. Herman, N. Giladi, L. Gruendlinger, J. M. Hausdorff. – DOI 10.1016/j.apmr.2007.05.015 // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2007. – Vol. 88, № 9. – P. 1154–1158.

198. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb [et al.]. – DOI 10.1016/s0197-4580(02)00065-9 // *Neurobiology of aging*. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 197–211.

199. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder / M. Romanos, D. Weise, M. Schliesser [et al.]. – DOI 10.1503/jpn.090044 // *Journal of psychiatry & neuroscience*. – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 55–58.

200. Sulzer, D. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease / D. Sulzer, D. J. Surmeier. – DOI 10.1002/mds.25095 // *Movement disorders*. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 41–50.

201. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease / J. J. Ferreira, R. Katzenschlager, B. R. Bloem [et al.]. – DOI 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x // *European journal of neurology*. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 5–15.

202. Synucleins are developmentally expressed, and alpha-synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons / D. D. Murphy, S. M. Rueter, J. Q. Trojanowski, V. M. Lee. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.20-09-03214.2000 // *The Journal of neuroscience*. – 2000. – Vol. 20, № 9. – P. 3214–3220.

203. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease / F. Li, P. Harmer, K. Fitzgerald [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1107911 // *New England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 366, № 6. – P. 511–519.

204. Tam, S. Y. Mesoprefrontal dopaminergic neurons: Can tyrosine availability influence their functions? / S. Y. Tam, R. H. Roth. – DOI 10.1016/s0006-2952(96)00774-5 // *Biochemical pharmacology*. – 1997. – Vol. 53, № 4. – P. 441–453.

205. Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: a randomized control study / S. Rios Romenets, J. Anang, S. M. Fereshtehnejad [et al.]. – DOI 10.1016/j.ctim.2015.01.015 // *Complementary therapies in medicine*. – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 175–184.

206. Tetrad, J. W. The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease / J. W. Tetrad, J. W. Langston. – DOI 10.1126/science.2502843 // *Science*. – 1989. – Vol. 245, № 4917. – P. 519–522.

207. The effect of Tai Chi exercise on gait initiation and gait performance in persons with Parkinson's disease / S. Amano, J. R. Nocera, S. Vallabhajosula [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2013.06.007 // *Parkinsonism & related disorders*. – 2013. – Vol. 19, № 11. – P. 955–960.

208. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review / D. K. Murray, M. A. Sacheli, J. J. Eng, A. J. Stoessl. – DOI 10.1186/2047-9158-3-5 // *Translational neurodegeneration*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 5.

209. The effects of functional training, bicycle exercise, and exergaming on walking capacity of elderly patients with Parkinson disease: a pilot randomized controlled single-blinded trial / D. D. Ferraz, K. V. Trippo, G. P. Duarte [et al.]. – DOI 10.1016/j.apmr.2017.12.014 // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2018. – Vol. 99, № 5. – P. 826–833. DOI 10.1016/j.apmr.2017.12.014.

210. The effects of incremental speed-dependent treadmill training on postural instability and fear of falling in Parkinson's disease / B. D. Cakit, M. Saracoglu, H. Genc [et al.]. – DOI 10.1177/0269215507077269 // Clinical rehabilitation. – 2007. – Vol. 21, № 8. – P. 698–705.

211. The effects of loading and unloading treadmill walking on balance, gait, fall risk, and daily function in parkinsonism / T. Toole, C. G. Maitland, E. Warren [et al.] // NeuroRehabilitation. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 307–322.

212. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study / H. A. Hanagasi, H. Gurvit, P. Unsalan [et al.]. – DOI 10.1002/mds.23738 // Movement disorders. – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 1851–1858.

213. The effects of treadmill or overground walking training program on gait in Parkinson's disease / O. Bello, J. A. Sanchez, V. Lopez-Alonso [et al.]. – DOI 10.1016/j.gaitpost.2013.02.005 // Gait & posture. – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 590–595.

214. The impact of Tai Chi on motor function, balance, and quality of life in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / X. Yu, X. Wu, G. Hou [et al.]. – DOI 10.1155/2021/6637612 // Evidence-based complementary and alternative medicine. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6637612.

215. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease / M. E. Morris, R. Iansek, T. A. Matyas, J. J. Summers. – DOI 10.1093/brain/117.5.1169 // Brain. – 1994. – Vol. 117, № 5. – P. 1169–1181. 204

216. The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease / A. J. Sasco, R. S. Paffenbarger Jr., I. Gendre, A. L. Wing. – DOI 10.1001/archneur.1992.00530280040020 // Archives of neurology. – 1992. – Vol. 49, № 4. – P. 360–365. 222

217. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases / J. G. Goldman, C. Williams-Gray, R. A. Barker [et al.]. – DOI 10.1002/mds.25866 // *Movement disorders*. – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 608–621.

218. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years / M. A. Hely, W. G. Reid, M. A. Adena [et al.]. – DOI 10.1002/mds.21956 // *Movement disorders*. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 837–844.

219. Therapeutic effects of tai chi in patients with Parkinson's disease / H. J. Choi, C. E. Garber, T. W. Jun [et al.]. – DOI 10.1155/2013/548240 // *ISRN Neurology*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 548240.

220. Twelves, D. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease / D. Twelves, K. S. Perkins, C. Counsell. – DOI 10.1002/mds.10305 // *Movement disorders*. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 19–31.

221. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review / K. Seppi, K. R. Chaudhuri, M. Coelho [et al.]. – DOI 10.1002/mds.27602 // *Movement disorders*. – 2019. – Vol. 34, № 2. – P. 180–198.

222. van der Kolk, N. M. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease / N. M. van der Kolk, L. A. King. – DOI 10.1002/mds.25658 // *Movement disorders*. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 1587–1596. 215

223. Virtual games and quality of life in Parkinson's disease: A randomised controlled trial / G. Pedreira, A. Prazeres, D. Cruz [et al.]. – DOI 10.4236/apd.2013.24018 // *Advances in Parkinson's Disease*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 97–101.

224. Virtual reality telerehabilitation for postural instability in Parkinson's disease: A multicenter, single-blind, randomized, controlled trial / M. Gandolfi, C. Geroin, E. Dimitrova [et al.]. – DOI 10.1155/2017/7962826 // *BioMed research international*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7962826.

225. Virtual reality-based training to improve obstacle-crossing performance and dynamic balance in patients with Parkinson's disease / Y. Y. Liao, Y. R. Yang, S. J. Cheng [et al.]. – DOI 10.1177/1545968314562111 // *Neurorehabilitation and neural repair*. – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 658–667.

226. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease / P. Urwyler, T. Nef, A. Killen [et al.]. – DOI 10.1016/j.parkreldis.2013.12.009 // Parkinsonism & related disorders. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 318–322.

227. Visuospatial impairment in Parkinson's disease / B. E. Levin, M. M. Llabre, S. Reisman [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.41.3.365 // Neurology. – 1991. – Vol. 41, № 3. – P. 365–369.

228. Walking with music is a safe and viable tool for gait training in Parkinson's disease: the effect of a 13-week feasibility study on single and dual task walking / N. de Bruin, J. B. Doan, G. Turnbull [et al.]. – DOI 10.4061/2010/483530 // Parkinson's disease. – 2010. – Vol. 2010. – P. 483530.

229. Weihmuller, F. B. Acute stress or neuroleptics elicit sensorimotor deficits in MPTP-treated mice / F. B. Weihmuller, M. Hadjiconstantinou, J. P. Bruno. – DOI 10.1016/0304-3940(88)90443-0 // Neuroscience letters. – 1988. – Vol. 85, № 1. – P. 137–142.

230. Zhang, J. The Roles of Post-translational Modifications on  $\alpha$ -Synuclein in the Pathogenesis of Parkinson's Diseases / J. Zhang, X. Li, J. D. Li. – DOI 10.3389/fnins.2019.00381 // Frontiers in neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 381.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

231. Исмаилова С.Б. Коррекция нарушений ходьбы у больных с болезнью Паркинсона с использованием метода активизации фазы переноса (АФП): методические рекомендации / сост. С. Б. Исмаилова, С. В. Прокопенко; Красноярский медицинский университет. - Красноярск: КрасГМУ, 2022. - 16 с.

232. Ismailova, S.B. Dynamics of cognitive impairments in patients with Parkinson's disease receiving L-DOPA treatment / S. B. Ismailova, S. V. Prokopenko, D. V. Pokhabov, E. I. Mosaleva, P. V. Alekseenko, I. M. Zhumzhanov // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2022. – Vol.52. – P.368–372.

233. Ismailova, S.B. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of a new method of gait rehabilitation in PD based on the activation of the foot off moment / S.

V. Ismailova, S. V. Prokopenko // The Journal of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2022. – Vol.5. – Suppl. S2. –P.84–85.

234. Хомченкова А.А. Клинические аспекты гипомимии при болезни Паркинсона / А. А. Хомченкова, С. В. Прокопенко, С. Б. Исмаилова // **Неврологический вестник**. - 2022. - Т.54, №1. - С.45-53.

235. Прокопенко, С. В. Персонализированная реабилитационная оценка локомоторных функций при болезни Паркинсона с использованием трехмерного видеоанализа движений / С. В. Прокопенко, Е. Ю. Можейко, М. В. Аброськина, В. С. Ондар, С. Б. Исмаилова, С. А. Субочева, А. А. Хомченкова, В. А. Гуревич, Е. М. Зубрицкая, А. Б. Малков, С. Н. Кондратьев // **Российский неврологический журнал**. – 2021. – Т.26, №1. – С.23-33.

236. Исмаилова, С.Б. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне L-ДОФА терапии / С. Б. Исмаилова, С. В. Прокопенко, Д. В. Похабов, Е. И. Мосалева, П. В. Алексеенко, И. М. Жумжанов // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2021. – Т.7, С.36-41.

237. Prokopenko S.V. Induction Analyser of Kinematic Human Gait Parameter / S. V. Prokopenko, V. S. Ondar, S. B. Ismailova, A. A. Khomchenkova // ACM International Conference Proceeding Series. - Virtual, Online, Association for Computing Machinery. - 2021. - №20. - P.1-4.

238. Abroskina, M.V. Video analysis of human gait: advantages and disadvantages in neurological diagnostics / M. V. Abroskina, V. S. Ondar, S. B. Ismailova, S. A. Subocheva, A. A. Khomchenkova, V. A. Gurevich, S. N. Kondratiev, E. Y. Mozheyko, S. V. Prokopenko // ACM International Conference Proceeding Series. - Virtual, Online, Association for Computing Machinery. - 2021. - №23. - P.1-7.

239. Ismailova, S. Correction of gait pattern in Parkinson's disease / S. Ismailova, S. Prokopenko // **Movement Disorders**. – 2021. – Vol.36, №S1. – P.1111.

240. Ismailova, S. Effects of levodopa on cognitive functions in Parkinson's disease / S. Ismailova, S. Prokopenko // **Movement Disorders**. – 2021. – Vol.36, №S1. – P.682.

241. Мосалева, Е. И. Когнитивные флуктуации на фоне терапии у пациентов с болезнью Паркинсона / Е. И. Мосалева, И. М. Жумжанов, П.В. Алексеенко, С. Б. Исмаилова, С. В. Прокопенко // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2021. – №1. – С.63-67.

242. Исмаилова, С. Б. Реабилитация при болезни Паркинсона-немедикаментозные подходы / С. Б. Исмаилова, В. С. Ондар, С. В. Прокопенко // **Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация**. – 2020. – Т.2, №1. – С.57-65.

243. Прокопенко В.С. Оценка состояния локомоторной функции человека в норме и при патологии с использованием устройства Индукционный анализатор кинематических параметров ходьбы / В. С. Прокопенко, В. П. Живаев, С. В. Прокопенко, В. С. Ондар, М. В. Аброськина, С. А. Субочева, С. Б. Исмаилова, А. Г. Зотин, С. С. Кабыш // **Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В.П.Астафьева**. - 2019. - Т.4, №46. - С.126-136.

244. Исмаилова, С. Б. Немедикаментозная коррекция патологического стереотипа ходьбы на 3-й стадии болезни Паркинсона / С. Б. Исмаилова, В. С. Ондар, К. В. Чуракова, С. В. Прокопенко // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2019. –Т.119, №5. –С. 543.

245. Прокопенко, С. В. Оценка функции ходьбы в неврологической практике / С. В. Прокопенко, В. С. Ондар, М. В. Аброськина, В. С. Прокопенко, В. П. Живаев, С. А. Субочева, С. Б. Исмаилова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова**. – 2019. – Т. 119. – № 5. – С. 120–125.

246. Исмаилова, С. Б. Коррекция патологического стереотипа ходьбы при болезни Паркинсона / С. Б. Исмаилова, В. С. Ондар, К. В. Чуракова, С. В. Прокопенко // **Вестник Ивановской медицинской академии**. – 2019. – Т.23, №4. – С.18-21.

247. Исмаилова, С. Б. Новый подход к лечению нарушений ходьбы при болезни Паркинсона / С. Б. Исмаилова, В. С. Ондар, Е. А. Ермилов, К. В. Чуракова,



С. В. Прокопенко // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2019. – Т.119, №10. – С.46-50.

248. Исмаилова, С. Б. Новый метод реабилитации ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона / С. Б. Исмаилова, В. С. Ондар, С. В. Прокопенко // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л.Поленова.** – 2018. – Т.10.– С. 104

249. Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни: пат. 170762 Рос. Федерация: МПК А61Н 1/02 / Прокопенко С. В., Аброськина М.В., Ондар В.С., Кайгородцева С.А., Ляпин А.В., Исмаилова С.Б., Карачев Е.В.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2016133216; заявл. 12.08.2016; опубл. 05.05.2017, Бюл. 12.



## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

(Folstein M.F. et al., 1975)

Когнитивная сфера	Оценка (баллы)
1. <b>Ориентировка во времени:</b> Назовите год, время года, месяц, число, день недели	0–5
2. <b>Ориентировка в месте:</b> где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0–5
3. <b>Восприятие:</b> повторите три слова: яблоко, стол, монета	0–3
4. <b>Концентрация внимания:</b> Серийный счёт («от 100 отнять 7» — пять раз). Либо: Произнесите слово «земля» наоборот	0–5
5. <b>Память:</b> припомните 3 слова (см п. 3)	0–3
<b>6. Речевые функции:</b>	
– Называние предметов (ручка и часы)	0–2
– Повторите предложение: «Никаких если, никаких, но»	0–1
– 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0–3 (по 1 баллу за каждое верное действие)
– Прочтите и выполните: «Закройте глаза»	0–1
– Напишите предложение	0–1
– Срисуйте рисунок	0–1
	
Общий балл	0–30

#### Интерпретация результатов

Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. По данным разных исследователей, результаты теста могут иметь следующее значение:

28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций

25–27 баллов – недементные когнитивные нарушения

20–24 балла – деменция легкой степени выраженности

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности

0–10 баллов – тяжелая деменция

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

## Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB)

(Dubois B. et al., 2000)

Показатель		Балл	Оценка
<b>A</b>	<b>Концептуализация</b>		
1	Что общего между яблоком и грушей?	0-1	
2	Что общего между пальто и курткой?	0-1	
3	Что общего между столом и стулом?	0-1	
<b>B</b>	<b>Беглость речи</b>		
4	Закройте глаза. В течение 1 мин называйте слова на букву «С». (Имена собственные не засчитываются)	>9 – 3 7–9–2 4–6–1 <4 – 0	
<b>C</b>	<b>Динамический праксис</b>		
5	Показать серию из трех движений: Кулак – ребро – ладонь. Повторяйте за мной серию из трех движений: Кулак – ребро – ладонь. Повторите дважды самостоятельно серию из показанных трех движений.	0-3	
<b>D</b>	<b>Простая реакция выбора</b>		
6	«Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю 1 раз, Вы должны ударить 2 раза подряд. Если я ударю 2 раза подряд, Вы должны ударить только 1 раз». 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2	0-3	
<b>E</b>	<b>Усложненная реакция выбора</b>		
7	«Если я ударю 1 раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю 2 раза подряд, то Вы должны ударить 1 раз». 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2	0-3	
<b>F</b>	<b>Оценка хватательных рефлексов</b>		
8	Отсутствие хватательных рефлексов Если пациент спрашивает нужно ли хватать, но не хватает Если хватает, дается инструкция не хватать, проверяется повторно, и пациент не хватает Если хватает, дается инструкция не хватать, проверяется повторно, и пациент хватает	3 2 1 0	
<b>Итого:</b>		18	

Максимальный показатель данного теста – 18 баллов.

По результатам исследования пациентов можно разделить на следующие группы:

- *норма* – суммарная оценка по шкале составляет от 16 до 18 баллов;
- *умеренная лобная дисфункция* – суммарная оценка по шкале составляет от 12 до 15 баллов;
- *выраженная лобная дисфункция* – менее 12 баллов.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

### Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – COGNition

(Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FRJ, Middelkoop HAM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ., 2003)

#### Память и воспроизведение

##### 1. Непосредственное воспроизведение

Пациенту в определенном порядке показывают 10 слов. На каждое слово отводится не менее 4 секунд. Пациента просят прочитать их вслух и запомнить. Неправильно прочитанное слово можно исправить. Затем попросить вспомнить прочитанные слова. Время неограниченно. Подчеркните каждое правильно воспроизведенное слово.

Инструкция: "Прочитайте представленные вам 10 слов и попытайтесь запомнить их насколько возможно. После чтения воспроизведите все слова, которые вы запомнили в любой последовательности".

10 правильных слов: масло, рука, ножницы, буква, королева, каюта, столб, билет, трава, мотор.

10 правильно = 5,

8–9 правильно = 4,

6–7 правильно = 3,

5 правильно = 2,

4 правильно = 1,

≤ 3 правильно = 0

Максимум ... .../5

##### 2. Повтор цифр в обратном порядке

Попросите пациента повторить за вами вслух ряд цифр в обратном порядке; за время - 1 секунда за цифру; при неправильном повторении цифр возможна альтернатива из другой комбинации цифр во второй колонке. Оценка баллов проводится по максимально правильному повторению цифр.

Например: "Я говорю вам 2-7-3, то вы повторяете в обратном порядке эти цифры (3-7-2)

Повторение цифр в обратном порядке: баллы

2-4                      5-8                      = 1

6-2-9                    4-1-5                    = 2

3-2-7-9                4-9-6-8                = 3

1-5-2-8-6              6-1-8-4-3              = 4

5-3-9-4-1-8            7-2-4-8-5-6            = 5

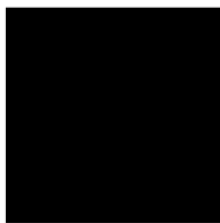
8-1-2-9-3-6-5        4-7-3-9-1-2-8        = 6

9-4-3-7-6-2-5-8      7-2-8-1-9-6-5-3      = 7

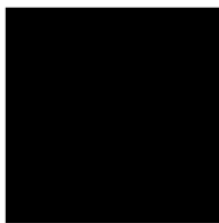
Максимум... ... /7

##### 3. Последовательность квадратов

Покажите и произнесите вслух пациенту пронумерованные квадраты (от 1 до 4). Пациент должен повторить за вами. Затем объясните пациенту, что вы будете называть определенную последовательность цифр, а он должен разложить эти пронумерованные квадраты в заданной последовательности. Если пациент исправляется сам, то не счищается ошибкой. Заданная последовательность не повторяется исследователем.



1



2



3



4

- a. 1-2-4-2
- b. 1-2-3-4-3
- c. 3-4-2-1-4
- d. 1-4-2-3-4-1
- e. 1-4-2-3

Максимум ... .. /5

### Внимание

#### 4. Подсчет (от 30 до 0)

Инструкция: "Отнимите от 30 3, от полученного результата снова отнимите 3 и продолжите до нуля".

Записывайте результаты подсчетов пациента. Если пациент спрашивает, с какого числа отнимать или сколько вычитать, исследователь может повторить инструкцию, но зачитывается как одна ошибка. Если пациент делает ошибку при подсчете, но продолжает от этого результата вычитать правильно, то это - одна ошибка. Если пациент останавливается при подсчете и начинает снова и снова, это – одна ошибка.

0 ошибок = 2 балла,

1 ошибка = 1 балла,

≥ 2 ошибки = 0 баллов

Максимум .... /2

#### 5. Называние месяцев в обратном порядке

Инструкция: "Назовите месяцы года в обратном порядке, начиная с последнего месяца года".

Подчеркните месяцы, которые названы правильно. Если месяц назван неправильно, это - ошибка, даже если пациент исправляет его позже. При неправильной последовательности перечисления месяцев (т. е. с начала года), повторите инструкции и посчитайте как одну ошибку.

Декабрь-ноябрь-октябрь-сентябрь-август-июль-июнь-май-апрель-март-февраль-январь

0 ошибок = 2 балла,

1 ошибка = 1 балл,

≥ 2 ошибки = 0

Максимум .../2

### Исполнительные функции

#### 6. Кулак-ребро-ладонь

Выполните последовательную комбинацию (кулак-ребро-ладонь). Потренируйтесь с пациентом 5 раз с комментированием. Затем сам пациент продолжает проделывать данную комбинацию.

Инструкции: "Теперь ваша очередь сделать эти три движения (кулак-ребро-ладонь) 10 раз подряд. Я скажу Вам, когда остановиться".

Отметьте число правильных комбинаций. Каждый раз, когда пациент делает неправильное движение, считать это как ошибку, даже когда пациент исправляет.

10 правильно = 3,

9 правильно = 2,  
 8 правильно = 1,  
 $\leq 7$  правильный = 0  
 Максимум ... .. /3

### 7. Семантическая активность

Скажите пациенту в течение 1 минуты называть как можно больше любых животных, которых он знает. Запишите все ответы пациента. Не допускается повторение или видоизменения животных (например, львица лев, тигрица тигр). Возможно обобщение животных и указание на определенный вид (например, птица и голубь). Подсчитать общее число животных названных правильно. Можно подтвердить пациенту, что он может называть различные виды животных. Не подсказывайте пациенту и не исправляйте его. Можно стимулировать пациента, говоря, что еще много времени осталось, и он и так много назвал животных. Неправильно названные животные не оцениваются.

$\geq 25$  правильно = 6,  
 20-24 = 5,  
 15-19 = 4,  
 10-14 = 3,  
 5-9 = 2,  
 1-4 = 1,  
 0=0  
 Максимум ... .. /6

Запишите всех названных животных:

### 8. Игра в карты

Используют 2 карты, один с ДА = четно, НЕТ = нечетно; другие 2 карты - ДА = ВЫШЕ, НЕТ = НИЖЕ.

При 1 варианте, если пациент выполняет неправильно, его можно поправить.

#### Вариант 1: ДА = четно

Карты “ДА=четно, НЕТ=нечетно” должны быть видны пациенту во время всего теста. Инструкция: “Мы будем вам показывать с четные или нечетные карточки, если Вы видите карту с четным числом скажите ДА, если с нечетным числом скажите НЕТ”.

Покажите в виде примера 3 карты с четным числом и 3 с нечетным числом и спросите пациента, “Если Вы видите карту с четным набором, то скажите ДА, если с нечетным набором скажите НЕТ.” Оцените правильность ответа, при неправильном ответе объясните почему. Важно, что пациент сказал да или нет и не четно или нечетно.

Покажите следующие два примера (только с одной картой с четным и одной нечетной), и спросите пациента, “Если Вы видите карту с четным набором, то скажите ДА если с нечетным набором скажите НЕТ.” Оцените правильность ответа, при неправильном ответе объясните почему.

После этого покажите пациенту следующие 10 карт. Исправьте пациента, если ответ является неправильным.

#### Вариант 2: ДА = больше,

Пример 1 (карта с 3 точками).

Карты “ДА=больше, НЕТ=меньше” должны быть видны пациенту во время всего теста.

Инструкция: “Теперь, мы изменяем тест. Когда Вы видите карту с большим количеством точек, чем у карты выше, Вы говорите ДА. Если меньше, Вы говорите НЕТ”.

Покажите на примере 1. Скажите пациенту, правилен ответ или нет. Если ответ не правилен, объясните почему.

Продолжите с примером 2. Скажите пациенту, если ответ правилен или нет. Если ответ не правилен, объясните почему.

Потом начните тест и показывайте 10 карт одну за другой. Не исправляйте пациента. Каждый неправильный ответ – ошибка. Если пациент исправляет себя, то и это считается ошибкой. Инструкции не повторяются.

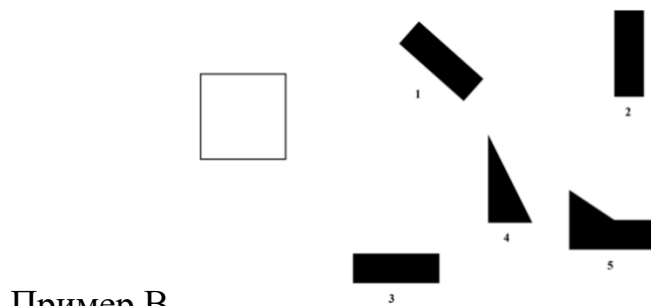
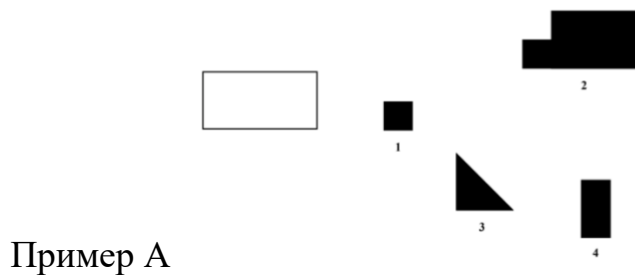
10 правильно = 3,  
 9 правильно = 2,  
 8 правильно = 1,  
 ≤ 7 правильный = 0  
 Максимум ... .. /3

### Зрительно-пространственные функции

#### 9. Конструирование геометрических фигур

Покажите пациенту 5 геометрических фигур. Затем попросите из дополнительно выданных образцов (от 4 до 6) составить 5 геометрических фигур.

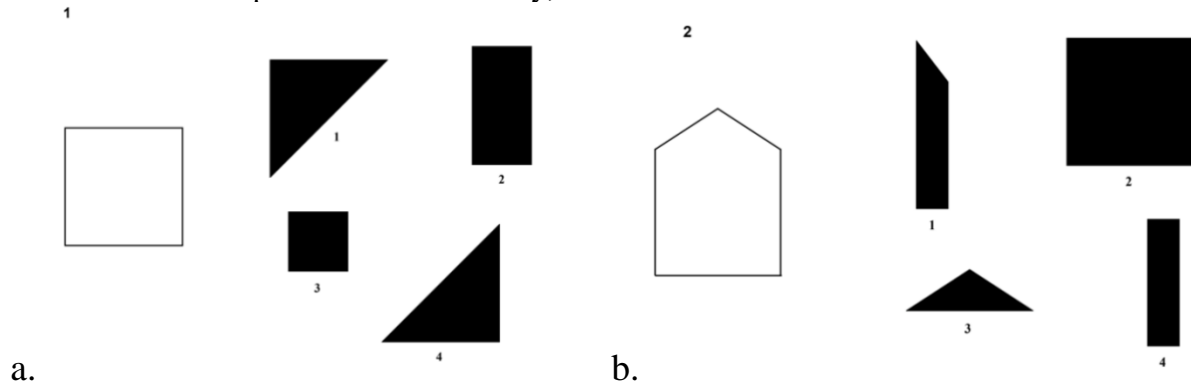
Потренируйтесь на примере А и В.



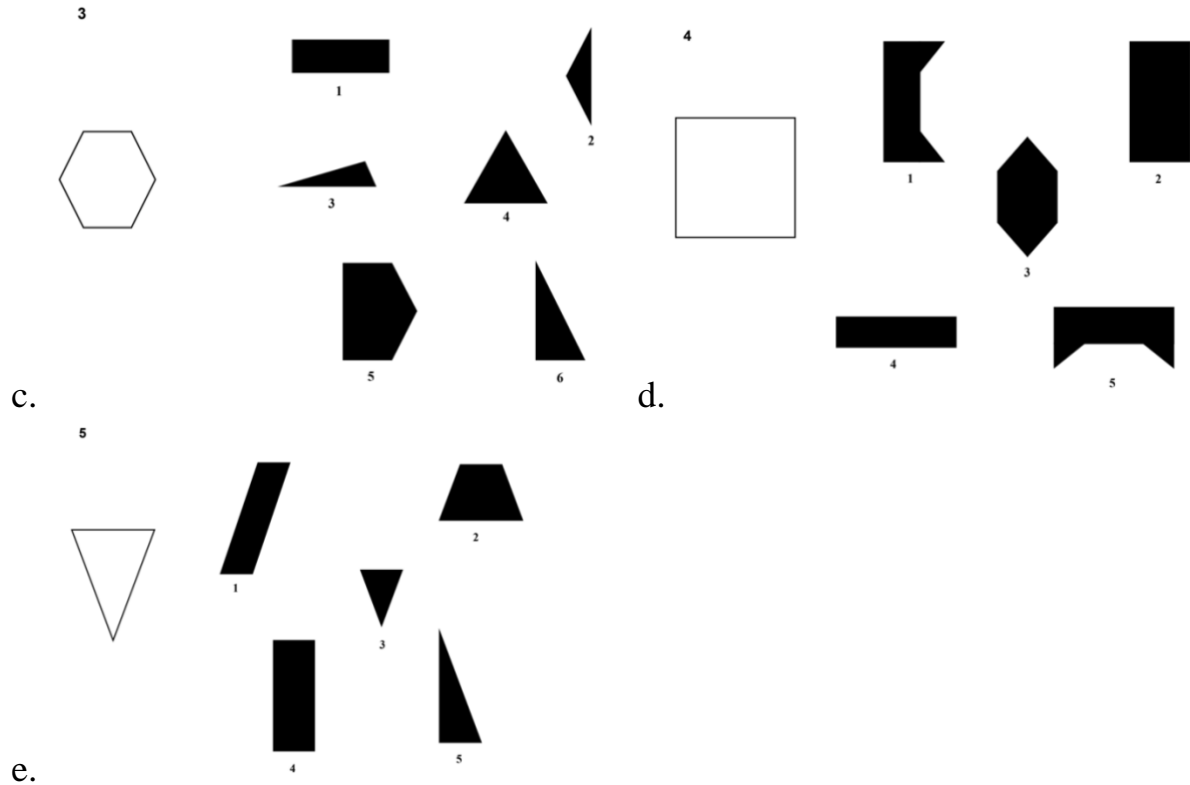
#### Пример В

Оцените правильность выполнения, при неправильном - объясните почему.

После этого покажите 5 геометрических фигур. Не подсказывайте. Ограничений во времени нет. Если пациент исправляет свою ошибку, это не считается ошибкой.







Максимум .../5

### Память

#### 10. Отсроченное воспроизведение

**Инструкция:** "Вы можете назвать те 10 слов, которые Вы запоминали в начале тестирования?"

Отметьте каждое названное слово. Ложное вспоминание не считается ошибкой.

Названные по смыслу сходные слова (король и королева) не считаются ошибкой.

10 слов: масло, рука, ножницы, буква, королева, каюта, столб, билет, трава, мотор.

10 правильно = 5,

8-9 правильно = 4,

6-7 правильно = 3,

5 правильно = 2,

4 правильно = 1,

≤ 3 правильно = 0

Максимум ... .. /5

**Максимальный балл: .../43**

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5

### Функциональная оценка ходьбы с использованием шкалы

#### Dynamic Gait Index (Dye et al., 2013; Herman et al., 2009)

1. Ходьба по ровной поверхности. Пациент должен идти с обычной скоростью до следующей отметки 6 и 10 метров. Отмечается наихудший вариант выполнения.

3 балла – норма: может уверенно пройти 6 метров с нормальной скоростью и паттерном ходьбы, без использования дополнительных приспособлений

2 балла – легкие нарушения: может уверенно пройти 6 метров, используя дополнительные приспособления, с более медленной скоростью и с умеренно выраженными отклонениями во время ходьбы.

1 балл – умеренные нарушения: может пройти 6 метров, с медленной скоростью, неправильный паттерн ходьбы, с признаками неустойчивости.

0 балл – выраженные нарушения: не может пройти 6 метров, без посторонней помощи, выраженные отклонения во время ходьбы или неустойчивость.

2. Изменение скорости при ходьбе. Пациент начинает идти в своем нормальном темпе (1,5 метра), по команде "Идите", идет быстрее, с максимальной скоростью (1,5 метра). По команде, "медленно", идет с минимальной для него скоростью (1,5 метра).

- 3 балла – норма: способность плавно изменять скорость ходьбы без потери равновесия или отклонения от курса. Определяется существенное различие между нормальной, быстрой и медленной скоростями ходьбы.
- 2 балла – легкое нарушение: способность изменить скорость ходьбы, при умеренных отклонениях от курса, или при их отсутствии, неспособность достигнуть существенного изменения в скорости ходьбы, или использование вспомогательных приспособлений.
- 1 балл – умеренные нарушения: способность выполнить только небольшие изменения скорости ходьбы, или выполнить изменения скорости с существенными отклонениями от курса, или изменить скорость, с потерей равновесия, но с дальнейшим его восстановлением и продолжением ходьбы.
- 0 баллов – выраженное нарушение: неспособность изменить скорость, или потеря равновесия и необходимость касаться стены или посторонней помощи.

3. Ходьба с поворотами головы в горизонтальной плоскости. Пациент начинает идти в своем нормальном темпе. По команде “смотрите направо”, продолжает идти прямо, и поворачивает голову вправо. Продолжает смотреть направо, пока не будет команды “смотрите влево”, после чего продолжает идти прямо и поворачивает голову влево. Необходимо держать голову повернутой влево, пока не будет команда “смотрите прямо”, после чего продолжает идти прямо, и вернуть голову в исходное положение.

- 3 балла – норма: выполняет повороты головы плавно без изменений походки.
- 2 балла – легкие нарушения: способность выполнять повороты плавно с небольшим изменением скорости ходьбы, то есть, незначительная дезинтеграция плавности ходьбы или использование помощи при ходьбе.
- 1 балл – умеренные нарушения: способность выполнить повороты головы с умеренным изменением скорости походки, замедлением, шаткостью, но последующим восстановлением равновесия и продолжением ходьбы.
- 0 баллов – выраженные нарушения: способность выполнить задачу с выраженными нарушениями ходьбы: шаткость с отклонением более 38 см от курса, потеря равновесия, остановки, поддержка за стены.

4. Ходьба с вертикальными поворотами головы. Пациент начинает идти в нормальном темпе. По команде “смотрите вверх” продолжает идти прямо и поднимает голову вверх. Пациент продолжает смотреть вверх, по команде “смотрите вниз”, продолжает идти прямо и наклоняет

голову вниз. Продолжает смотреть вниз, по команде “смотрите прямо“ продолжает идти прямо, затем повернуть голову в исходное положение.

- 3 балла – норма: способность выполнить повороты головы плавно без изменения походки.
- 2 балла – легкие нарушения: способность выполнить повороты плавно с небольшим изменением скорости ходьбы, то есть, незначительной дезинтеграцией плавности походки или использования помощи.
- 1 балл – умеренные нарушения: способность выполнить повороты головы с умеренным изменением скорости ходьбы, замедлением, шаткостью, но последующим восстановлением равновесия и продолжением ходьбы.
- 0 баллов – выраженные нарушения: способность выполнить задачу с выраженными нарушениями ходьбы: шаткость с отклонением более 38 см от курса, потеря равновесия, остановки, поддержка за стены.

5. Ходьба с последующим поворотом кругом. Пациент начинает идти в нормальном темпе. По команде “поворот” пациент должен повернуться так быстро как сможет на 180° и остановится. Отмечается наихудший вариант выполнения.

- 3 балла – норма: способность выполнить поворот за 3 секунды без потери равновесия.
- 2 балла – легкие нарушения: способность выполнить поворот более чем за 3 секунды, но без потери равновесия.
- 1 балл – умеренные нарушения: поворот выполняется медленно, требует вербального контроля, требует несколько маленьких дополнительных шагов, для сохранения равновесия и остановки.
- 0 балл – выраженные нарушения: невозможность повернуться, поворот и остановка требуют дополнительной помощи.

6. Перешагивание препятствия. Пациент начинает идти в нормальном темпе, затем перешагнуть коробку из-под обуви, ее нельзя обходить. Продолжает идти. Отмечается наихудший вариант выполнения.

- 3 балла – норма: способность перешагнуть препятствие без потери скорости.
- 2 балла – легкие нарушения: способность перешагнуть препятствие с замедлением ходьбы и подбором шагов.
- 1 балл – умеренные нарушения: для выполнения задания требуется остановка или вербальный контроль.
- 0 баллов – выраженные нарушения: невозможность выполнить задание без дополнительной помощи.

7. Ходьба, огибая препятствия. Больной начинает идти в нормальном темпе, когда подойдет к первому конусу (на расстоянии 1.8 метра), должен обойти его справа, когда подойдет ко второму конусу (на расстоянии 1.8 метра) обойдет его слева. Отмечается наихудший вариант выполнения.

- 3 балла – норма: способность обойти препятствия без потери скорости и шаткости при ходьбе.
- 2 балла – легкие нарушения: способность перешагнуть обойти препятствия с замедлением ходьбы и подбором шагов.
- 1 балл – умеренные нарушения: для выполнения задания требуется значительное замедление или вербальный контроль.
- 0 баллов – выраженные нарушения: невозможность выполнить задание без дополнительной помощи.

8. Шаги. Пациент должен подняться по лестнице, как обычно, если требуется, держится за перила. Поднявшись на пролет, должен повернуться и спуститься вниз. Отмечается наихудший вариант выполнения.

- 3 балла – норма: подъем и спуск с чередованием ног, без поддержки за перила.
- 2 балла – легкие нарушения: подъем и спуск с чередованием ног, с поддержкой за перила.
- 1 балл – умеренные нарушения: ходьба с постановкой двух стоп на ступеньку, с поддержкой за перила.

- 0 – выраженные нарушения: невозможность выполнить задание.

Расшифровка шкалы:

I группа – оценка от 0 до 18 баллов включительно – высокий риск падения больного при ходьбе.

II – оценка от 19 до 24 баллов – низкий риск падения при ходьбе

## ПРИЛОЖЕНИЕ 6

### Функциональная оценка состояния равновесия с использованием шкалы Berg Balance Scale (Bogle Thorbahn, 1996; La Porta et al., 2012)

1. Способность вставать из положения «сидя» (пациенту необходимо встать, при возможности, не использовать руки для поддержки):

4 балла – способность независимо встать, не используя руки и сохранять устойчивость;

3 балла – способность независимо встать, используя руки;

2 балла – способность после нескольких попыток независимо встать, используя руки;

1 балл – потребность в легкой помощи, для того чтобы встать или сохранять равновесие;

0 баллов – потребность в средней или максимальной помощи, для того чтобы встать.

2. Способность стоять без поддержки (пациенту необходимо простоять две минуты без поддержки):

4 балла – способность стоять 2 минуты без поддержки;

3 балла – способность стоять 2 минуты под контролем;

2 балла – способность стоять 30 секунд без поддержки;

1 балл – требуется несколько попыток, чтобы стоять 30 секунд без поддержки;

0 баллов – невозможность выдерживать 30 секунд стоя без помощи.

Если исследуемый в состоянии выдержать 2 минуты стоя без поддержки, то пункт № 3 оценивается в 4 балла.

3. Способность сидеть без поддержки спины и опорой стопами на пол или на табурет. Пациент должен сидеть, не используя руки в течение 2 минут.

4 балла – способность уверенно сидеть 2 минуты;

3 балла – способность сидеть 2 минуты при контроле;

2 балла – способность сидеть 30 секунд;

1 балл – способность сидеть 10 секунд;

0 баллов – невозможность сидеть без поддержки 10 секунд.

4. Способность сесть из положения стоя.

4 балла – способность уверенно садиться с минимальным использованием рук;

3 балла – способность садиться с помощью рук;

2 балла – способность садиться с опорой икроножной области о стул;

1 балл – садиться независимо, но движение вниз не контролирует;

0 баллов – потребность в помощи, для того чтобы сесть.

5. Пересаживание. Пациенту необходимо пересест с одного стула на другой, стоящий рядом двумя путями: используя подлокотники, и без использования подлокотников.

4 балла – способность уверенно пересаживаться с незначительным использованием рук;

3 балла – способность уверенно пересаживаться с использованием рук;

2 балла – способность пересаживаться с устными советами и/или контролем;

1 балл – потребность помощи одного человека;

0 баллов – потребность помощи двух человек, для помощи или контроля.

6. Способность стоять без поддержки с закрытыми глазами. Пациент должен стоять с закрытыми глазами в течение 10 секунд.

4 балла – способность уверенно стоять 10 секунд;

3 балла – способность стоять 10 секунд с контролем;

2 балла – способность стоять 3 секунды;

1 балл – невозможность закрыть глаза на 3 секунды, но уверенное выполнение;

0 баллов – потребность в помощи, для того чтобы избежать падения;

7. Способность стоять без поддержки со стопами, сведенными вместе.

4 балла – способность стоять уверенно 1 минуту;  
 3 балла – способность стоять 1 минуту с контролем;  
 2 балла – способность стоять в течение 30 секунд;  
 1 балл – потребность в помощи, для того чтобы поставить вместе стопы, но способность устоять 15 секунд в требуемом положении;  
 0 баллов – потребность в помощи, для того чтобы поставить вместе стопы и невозможность устоять 15 секунд в требуемом положении.

8. Наклон вперед с вытянутой рукой в положении стоя. Рука пациента должна быть поднята на  $90^\circ$ , затем необходимо вытянуть пальцы и дотянуться вперед насколько возможно. Исследователь размещает линейку у кончиков пальцев, когда рука – поднята вперед. Пальцы не должны касаться линейки, при наклоне вперед. Регистрируется расстояние, – на которое, при наклоне вперед, переместились кончики пальцев пациента. Если возможно, то попросите, чтобы исследуемый выполнил тест, используя обе руки, чтобы избежать ротации позвоночника.

4 балла – может уверенно наклониться вперед более чем на 25 см (10 дюймов);  
 3 балла – может наклониться вперед более чем на 12.5 см (5 дюймов);  
 2 балла – может наклониться вперед более чем на 5 см (2 дюйма);  
 1 балл – наклоняется вперед, но требует контроля;  
 0 баллов – падение при попытке выполнить тест / требуется поддержка постороннего лица.

9. Поднять объект с пола из положения стоя.

4 балла – способность уверенно поднять тапок;  
 3 балла – способность поднять тапок, под контролем;  
 2 балла – невозможность поднять обувь, остается расстояние - 2-5см (1–2 дюйма) и при этом сохраняется равновесие без поддержки;  
 1 балл – невозможность поднять обувь, при попытках выполнения теста требуется контроль;  
 0 баллов – невозможность попытки поднять обувь /требуется помощь, чтобы избежать падения.

10. Способность оглянуться и посмотреть назад, через правое и через левое плечо в положении стоя. Пациенту необходимо повернуться через левое плечо так, чтобы увидеть то, что находится непосредственно позади него. Затем повторить поворот через правое плечо. Исследователь может выбрать объект, на который нужно смотреть, непосредственно позади обследуемого.

4 балла – уверенный взгляд кзади с обеих сторон и вес тела перемещается;  
 3 балла – уверенный взгляд кзади с одной стороны, с другой меньшее смещение веса;  
 2 балла – поворот только боком, равновесие сохраняется;  
 1 балл – при повороте требуется контроль;  
 0 баллов – требуется помощь, чтобы избежать падения.

11. Поворот на  $360^\circ$ . Повернитесь кругом. Пауза. Теперь повернитесь в обратном направлении.

4 балла – способность уверенно поворачиваться  $360^\circ$  за 4 секунды или меньше;  
 3 балла – способность уверенно поворачиваться  $360^\circ$  за 4 секунды или меньше только в одну сторону;  
 2 балла – способность успешно поворачиваться  $360^\circ$ , но медленно;  
 1 балл – потребность в контроле или устном совете;  
 0 – потребность в помощи, при повороте.

12. Способность стоять одной ногой на стуле без поддержки. Пациенту необходимо поместить поочередно каждую ногу на стул/табурет, повторить четыре раза.

4 балла – способность уверенно сделать 8 шагов за 20 секунд;  
 3 балла – способность уверенно сделать 8 шагов, но более чем за 20 секунд;  
 2 балла – способность сделать 4 шага без помощи, но под контролем;  
 1 балл – способность сделать более 2 шагов, но с минимальной помощью;  
 0 баллов – потребность в помощи, чтобы избежать падения / невозможность выполнить попытку.

13. Способность стоять при тандемном расположении стоп. Пациенту необходимо поставить одну стопу непосредственно перед другой. Если это невозможно, то попробуйте

отступить достаточно далеко вперед. Чтобы оценка составила 3 балла, длина шага должна превысить длину стопы, при расположении стоп на ширине плеч.

4 балла – способность помещать стопы в тандемное положение и без поддержки стоять 30 секунд;

3 балла – способность помещать одну стопу перед другой без поддержки и стоять 30 секунд;

2 балла – способность сделать маленький шаг без поддержки и держать 30 секунд;

1 балл – нуждается в помощи, чтобы сделать шаг, но может устоять 15 секунд;

0 баллов – падение, при шаге или стоя.

14. Способность стоять на одной ноге.

4 балла – способность без поддержки поднять ногу и стоять более 10 секунд;

3 балла – способность без поддержки поднять ногу и стоять 5–10 секунд;

2 балла – способность без поддержки поднять ногу и стоять 3 секунды или более;

1 балл – попытка поднять ногу, неспособность ее удержать 3 секунды, равновесие сохраняется;

0 баллов – невозможность попытки или потребность в помощи, чтобы избежать падения.

Расшифровка шкалы:

I группа – оценка составляет от 0 до 20 баллов и соответствует передвижению с помощью инвалидного кресла;

II группа – оценка составляет от 21 до 40 баллов и соответствует ходьбе с опорой;

III группа – оценка составляет от 41 до 56 баллов и соответствует полной независимости при передвижении.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования (проспективное исследование в параллельных группах) Глава 2, с.40
2. Рисунок 2 – Комплекс для объективной оценки кинематических параметров ходьбы «ЛА – 1» Глава 2, с.53
3. Рисунок 3 – Угловые показатели нижних конечностей во время шагового цикла, оцениваемые с помощью метода трёхмерного ВАД Глава 2, с.55
4. Рисунок 4 – Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни: вид сбоку (а) и общий вид (б) Глава 2, с.57
5. Рисунок 5 – Фотография авторского метода коррекции нарушений ходьбы, основанного на активизации фазы переноса. Глава 2, с.58
6. Рисунок 6 – Занятие с использованием авторского метода коррекции нарушений ходьбы, основанного на активизации фазы переноса. Глава 2, с.58
7. Рисунок 7 – Результаты оценки на наличие и степень выраженности депрессии по шкале GDS–30 для пациентов группы II Глава 3, с.65
8. Рисунок 8 – Результаты суммарной оценки когнитивного статуса по шкалам MoCA, MMSE, FAB, SCOPA–COG в подгруппе «I а» на «пике» и «исходе» действия препаратов L–ДОФА, ( $p < 0,001$ ). Гистограмма построена по значениям медианы баллов по шкалам Глава 3, с.66
9. Рисунок 9 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале MoCA в подгруппе «I а» Глава 3, с.67
10. Рисунок 10 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале MMSE в подгруппе «I а» Глава 3, с.68
11. Рисунок 11 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале FAB в подгруппе «I а» Глава 3, с.69
12. Рисунок 12 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале SCOPA–COG в подгруппе «I а» Глава 3, с.70
13. Рисунок 13 – Результаты суммарной оценки когнитивного статуса по шкалам MoCA, MMSE, FAB, SCOPA–COG в подгруппе «Iб» на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА, ( $p < 0,001$ ) Глава 3, с.74
14. Рисунок 14 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале MoCA в подгруппе «I б» Глава 3, с.74



15. Рисунок 15 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале MMSE в подгруппе «I b» Глава 3, с.75
16. Рисунок 16 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале FAB в подгруппе «I b» Глава 3, с.76
17. Рисунок 17 – Результаты оценки когнитивных функций по шкале SCOPA–COG в подгруппе «I b» Глава 3, с.77
18. Рисунок 18 – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «I b» по шкале MoCA на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА Глава 3, с.81
19. Рисунок 19 – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «I b» по шкале FAB на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА Глава 3, с.82
20. Рисунок 20 – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «I b» по шкале MMSE на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА Глава 3, с.82
21. Рисунок 21 – Результаты НПИ пациентки В. из подгруппы «Ib» по шкале SCOPA–COG на «исходе» и «пике» действия препаратов L–ДОФА Глава 3, с.83
22. Рисунок 22 – Сравнительная гистограмма значений длины шага пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП. Глава 4, с.99

**СПИСОК ТАБЛИЦ**

1. Таблица 1 – Нормативные показатели кинематических параметров ходьбы здоровых лиц с использованием метода «ЛА – 1» Глава 2, с.53
2. Таблица 2 – Распределение пациентов по форме БП Глава 3, с.62
3. Таблица 3 – Распределение пациентов по модифицированной шкале Хен–Яра Глава 3, с.62
4. Таблица 4 – Оценка сопоставимости подгрупп «I а» (пик-исход) и «I б» (исход-пик) по клинико-демографическим данным и фармакотерапии Глава 3, с.64
5. Таблица 5 – Оценка степени выраженности КР по шкале МоСА в подгруппе «I а» Глава 3, с.67
6. Таблица 6 – Оценка степени выраженности КР по шкале MMSE в подгруппе «I а» Глава 3, с.67
7. Таблица 7 – Оценка степени выраженности КР по шкале FAB в подгруппе «I а» Глава 3, с.69
8. Таблица 8 – Результаты детальной оценки когнитивного статуса по субтестам шкал МоСА, MMSE, FAB, SCOPA-COG в подгруппе «I а» на «пике» и через 6 месяцев на «исходе» действия препаратов L-ДОФА (n = 30) Глава 3, с.71
9. Таблица 9 – Средние суточные дозы противопаркинсонических препаратов пациентов подгруппы «I б» Глава 3, с.73
10. Таблица 10 – Оценка степени выраженности КР по шкале МоСА в подгруппе «I б» Глава 3, с.73
11. Таблица 11 – Оценка степени выраженности КР по шкале MMSE в подгруппе «I б» Глава 3, с.75
12. Таблица 12 – Оценка степени выраженности КР по шкале FAB в подгруппе «I б» Глава 3, с.76
13. Таблица 13 – Результаты детальной оценки когнитивного статуса по субтестам шкал МоСА, MMSE, FAB, SCOPA-COG в подгруппе «I б» на «исходе» и через 6 месяцев на «пике» действия препаратов L-ДОФА, n = 33 Глава 3, с.78
14. Таблица 14 – Распределение пациентов по возрастным группам исследования Глава 4, с.85

15. Таблица 15 – Распределение пациентов по модифицированной шкале Хен-Яра Глава 4, с.85
16. Таблица 16 – Сравнение результатов оценки кинематических параметров ходьбы с применением комплекса «ЛА-1» здоровых лиц и пациентов группы II до курса коррекции нарушений ходьбы, (Me [P25; P75]) Глава 4, с.87
17. Таблица 17 – Сравнение кинематических параметров ходьбы пациентов группы II в разных возрастных группах с применением комплекса «ЛА-1», (Me [P25; P75]) Глава 4, с.88
18. Таблица 18 – Результаты оценки кинематических параметров ходьбы пациентов группы II до курса коррекции нарушений ходьбы с помощью метода «ЛА-1», в зависимости от стадии БП по модифицированной шкале Хен-Яра, n = 60 (Me [P25; P75]) Глава 4, с.89
19. Таблица 19 – Показатели функциональных шкал UPDRS–III, DGI, BBS группы II до курса коррекции нарушений ходьбы, распределенных по стадиям модифицированной шкалы Хен-Яра, n = 60 (Me [P25; P75]) Глава 4, с.90
20. Таблица 20 – Показатели метода «ЛА – 1» и функциональных шкал до коррекции нарушений ходьбы в основной («II а») и контрольной подгруппах («II б») Глава 4, с.91
21. Таблица 21 – Результаты «ЛА-1», функциональных шкал BBS, DGI и UPDRS–III до и после применения авторского метода АФП у пациентов подгруппы «II а», (n = 40) Глава 4, с.93
22. Таблица 22 – Результат оценки функции равновесия по шкале BBS в подгруппе «II а» до и после курса тренировок авторским методом АФП (количественный анализ) Глава 4, с.94
23. Таблица 23 – Результат оценки функции ходьбы по шкале DGI в подгруппе «II а» до и после курса тренировок авторским методом АФП (количественный анализ) Глава 4, с.95
24. Таблица 24 – Результаты оценки показателей ходьбы по методу «ЛА-1», функциональных шкал BBS, DGI и UPDRS-III пациентов подгруппы «II а» до и после курса коррекции нарушений ходьбы (n = 40), основанной на АФП, в зависимости от стадии БП по модифицированной шкале Хен-Яра, (Me [P25; P75]) Глава 4, с.96

25. Таблица 25 – Результаты оценки функции кинематических параметров ходьбы с применением метода «ЛА – 1» у пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП Глава 4, с.99
26. Таблица 26 – Результат оценки угловых показателей с помощью трехмерного ВАД пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП Глава 4, с.101
27. Таблица 27 – Анализ цикла ходьбы с помощью трехмерного ВАД пациентки К., 55 лет, с диагнозом БП, 2,0 стадия по Хен-Яра, смешанная форма, до и после курса коррекции нарушений ходьбы с применением метода АФП Глава 4. с.102
28. Таблица 28 – Результаты катанестической оценки параметров ходьбы с использованием метода «ЛА-1» и функциональных шкал BBS, DGI, UPDRS-III у 20 пациентов подгруппы «II а», прошедших курс коррекции нарушений ходьбы по авторской методике, (Me [P25; P75]) Глава 4, с.103
29. Таблица 29 – Результаты «ЛА-1», функциональных шкал BBS, DGI и UPDRS-III у пациентов подгруппы «II b» до и после применения метода «свободной ходьбы», (n = 20), (Me [P25; P75]) Глава 4, с.105
30. Таблица 30– Результат оценки функции равновесия по шкале BBS в подгруппе «II b» до и после курса тренировок методом «свободной ходьбы» Глава 4, с.106
31. Таблица 31 – Результат оценки функции ходьбы по шкале DGI в подгруппе «II b» до и после курса тренировок методом «свободной ходьбы» Глава 4, с.106
32. Таблица 32 – Результаты «ЛА-1», функциональных шкал BBS, DGI и UPDRS-III после применения авторского метода АФП и метода «свободной ходьбы» в подгруппах «II а» (n = 40) и «II b» (n = 20) Глава 4, с.107