

На правах рукописи

КАШЕЖЕВ АЛИМ ГУМАРОВИЧ

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

14.01.11- Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва-2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Левин Олег Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

Научный консультант:

Куликов Александр Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗМ, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Нодель Марина Романовна – доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии.

Богданов Ринат Равилевич – доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского» (МОНКИ), профессор кафедры неврологии ФУВ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «27» мая 2021 года в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО www.rmapo.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
доктор медицинский наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, проявляющееся несколькими моторными симптомами (тремор покоя, гипокинезия, ригидность, а также поструральная неустойчивость). Кроме того, при БП развивается множество немоторных нарушений – когнитивных, аффективных, вегетативных, нарушений сна и бодрствования, болевых синдромов. БП второе по распространенности нейродегенеративное заболевание в мире. Распространенность заболевания в мире в среднем составляет 100-300 на 100000 человек (Катунина Е.А., 2010). По некоторым оценочным данным в мире всего около 7 миллионов людей страдает от болезни. БП поражает около 2% лиц в возрасте старше 60 лет. Согласно прогнозам, к 2030 году число пациентов с этой нозологией в мире вырастет до 9 миллионов человек. У мужчин риск развития заболевания выше, чем у женщин. В России БП страдают более 200 тысяч человек (Левин О.С., 2012).

Наиболее инвалидизирующими симптомами являются доминирующие на поздних стадиях нарушения ходьбы, поструральная неустойчивость, психические и вегетативные нарушения, то есть симптомы резистентные к терапии современными противопаркинсоническими препаратами (Gilat et al., 2018). Для эффективного лечения и коррекции этих нарушений необходимы новые направления терапии, как фармакологические, так и немедикаментозные.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — относительно новый метод неинвазивной нейромодуляции, основанный на стимуляции центральных проводящих путей корковых нейронов головного мозга короткими магнитными импульсами, которые индуцируют деполяризацию пре- и постсинаптической мембраны (Cheruyakov et al., 2015). Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – вид магнитной стимуляции, при которой генерируется серия импульсов с различной частотой. Условно выделяют низкочастотную (<1 Гц) и высокочастотную (>5 Гц) транскраниальную магнитную стимуляцию. При низкочастотной происходит ингибирование проводящих путей коры головного мозга, а при высокочастотной – активация. РТМС в различных режимах (высокочастотная, низкочастотная) в

зависимости от мишени стимуляции, показала некоторую эффективность в лечении БП в нескольких исследованиях (Lefaucheur et al., 2014; Kim et al., 2008). Так высокочастотная стимуляция первичной моторной коры (M1) оказывала положительное влияние на определенные моторные функции. В настоящее время в большинстве исследований используются протоколы высокочастотной магнитной стимуляции с частотой стимуляции 5-10 Гц и 90-110% порога вызванного моторного ответа. При этом происходит долговременная потенция (долговременная синаптическая пластичность), возникающая в результате многократной активации синапсов и изменения активности NMDA-рецепторов постсинаптической мембраны (Fitzgerald et al., 2006). Также за счет корково-подкорковых связей транскраниальная магнитная стимуляция может модулировать активность базальных ганглиев и способствовать уменьшению выраженности симптомов паркинсонизма, в том числе и резистентных к фармакотерапии.

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

Научная новизна результатов исследования, основанная на критериях доказательной медицины, характеризуется расширением представлений об эффекте ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в отношении моторных и немоторных симптомов БП.

Впервые проведено комплексное исследование эффективности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в терапии БП. Оценено влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на моторные (ригидность, тремор, брадикинезия, нарушения ходьбы и равновесия) и немоторные (вегетативные, аффективные, когнитивные) проявления болезни Паркинсона.

Разработаны методологические подходы для оценки эффективности процедур. Оценена безопасность и переносимость процедуры у пациентов с БП. Впервые выявлены предикторы эффективности высокочастотной рТМС. Подобраны индивидуальные показания для выбора данного вида стимуляции как дополнительного метода лечения БП.

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты работы продемонстрировали эффективность и безопасность выбранного протокола высокочастотной рТМС в терапии двигательных проявлений БП, резистентных к фармакотерапии.

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

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в учебный

процесс кафедры неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, что подтверждается соответствующим актом.

Личный вклад автора

Автором лично собран материал исследования, сформирована база пациентов в соответствии с протоколом исследования, материал обработан путем применения методов медицинской статистики. Автором лично проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр, подробное тестирование 72 пациентов с БП по клинико-неврологическим и нейропсихологическим шкалам, проведен курс лечебной рТМС 40 пациентам.

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, в обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно обобщены и проанализированы полученные результаты, подготовлены публикации по теме диссертации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция моторной коры снижает выраженность тремора и гипокинезии, но не влияет на аффективные, когнитивные и вегетативные нарушения.
2. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция оказывает положительное влияние на состояние больных с болезнью Паркинсона независимо от возраста, пола и длительности заболевания.
3. Повторные курсы высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции могут быть использованы в комбинации с фармакотерапией.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование включает изучение динамики моторных и немоторных проявлений на фоне рТМС у пациентов с БП с целью повышения эффективности лечения данной нозологии. Результаты работы указывают на положительный эффект рТМС в коррекции моторных нарушений, что может повысить эффективность лечения данных больных. Работа соответствует п.6. «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения неврологических

заболеваний» паспорта специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании сотрудников кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врачей-неврологов ГКБ им. С.П. Боткина 11 ноября 2020 года, протокол № 24.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО протокол № 3 от 14 апреля 2016г.

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 3 от 15 марта 2016г.

Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

Всего по материалам диссертации опубликовано 5 работ. В ведущих рецензируемых изданиях, включенных в список изданий ВАК РФ - 3 статьи. Результаты доложены на 4 конференциях с международным участием.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 109 страницах; состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 9 таблицами. Библиографический указатель включает 30 отечественных и 186 иностранных источников.

Материал и методы исследования

Предмет исследования - клиническая оценка влияния рТМС на моторные и немоторные симптомы БП.

Объект исследования - пациенты с болезнью Паркинсона согласно критериям клинической диагностики болезни Паркинсона

Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (R. Postuma et al, 2015).

Критерии включения в исследование включались пациенты с БП с третьей и четвертой стадиями по шкале Хен-Яра, с постановкой диагноза согласно критериям клинической диагностики болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (R. Postuma et al, 2015), в возрасте от 46 до 82 лет.

Критерии невключения:

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

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

Методы исследования:

1. Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой изменений:

- Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона международного общества расстройств движений, часть III (MDSUPDRS, Goetz C. Et al, 2003).
- Оценка неврологического статуса с определением стадии болезни Паркинсона по шкале Хен-Яра (Hoehn M., Yahr M., 1967).

2. Оценка когнитивных нарушений:

- Монреальская шкала когнитивной оценки MoCA (Nasreddine Z., 2003);

- Шкала 3-КТ (О.С. Левин, 2010)

3. Оценка аффективных и поведенческих нарушений:

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

4. Оценка вегетативных нарушений:

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

5. Оценка дневной сонливости:

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

6. Оценка качества жизни:

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

- Оценка степени самообслуживания и повседневной активности больных с болезнью Паркинсона по шкале Шваба и Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1969).

7. Оценка нарушений ходьбы:

- Опросник по застываниям (Gurevich T., Giladia N. et al, 2000)

- Шкала ходьбы и равновесия (GABS) (Madhavi T. et al. 2003).

В настоящее исследование было включено 72 пациента с БП, 3 и 4 стадией по шкале Хен-Яра. Средний возраст составил $66,8 \pm 8,8$ года, длительность заболевания $8,0 \pm 2,4$ лет. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: основная группа пациентов насчитывала 40 пациентов, группа сравнения – 32. В основной группе состояло 23 мужчин (57,5%) и 17 женщин (42,5%), в группе сравнения – 16 мужчин (50%) и 16 женщин (50%). Группы сопоставимы по возрасту, стадии, длительности заболевания, тяжести симптомов. Исходные характеристики групп представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходная характеристика исследуемых групп

	Основная группа	Группа сравнения
Пол, n		
Мужчины	23	16
Женщины	17	16
Возраст, годы	$66,1 \pm 8,7$	$67,7 \pm 8,9$
Возраст начала заболевания, годы	$57,7 \pm 7,9$	$60,2 \pm 8,4$
Длительность заболевания, годы	$8,5 \pm 2,6$	$7,5 \pm 1,9$

Эквивалентная леводопы, мг	доза	686,8±139,2	679,6±143,0
-------------------------------	------	-------------	-------------

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

На момент включения в исследование распределение по формам заболевания у пациентов было следующим: смешанная форма – 68,05%, акинетическая форма – 23,61%, дрожательная форма – 8,33%. Все участники исследования имели высшее – 77,8% и среднее – 22,2% образование. Только 8 пациентов из всей выборки имели 4 стадию заболевания по Хен-Яру, у остальных была установлена 3 стадия.

Все пациенты, включенные в исследование, получали агонисты дофаминовых рецепторов и/или препараты леводопы. Эквивалентная доза составила в среднем 686,8±139,2 и 679,6±143,04 в основной группе и группе сравнения соответственно. Изменений в дозировках, а также смены препаратов в течение периода наблюдения не проводилось.

Всем пациентам из основной группы был проведен курс лечебной рТМС, включающий 10 сеансов на базе группы клинической нейрофизиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Проводилась двусторонняя подпороговая стимуляция первичной моторной коры (M1) проекции верхних конечностей с частотой 5 Гц, амплитудой 90% от порога ВМО. Для стимуляции использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МС/Д. В группе сравнения рТМС не проводилась. У пациентов с моторными флуктуациями процедуры проводилась в off-периоде.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета Statistica 10.0. Нормальность распределения данных была проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Определение статистической значимости различий между группами при сравнении по количественному признаку выполнялось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса при множественном сравнении и с помощью непараметрического

критерия Манна-Уитни при попарном сравнении. Зависимые переменные сравнивали между собой применяя критерий Уилкоксона – для двух групп. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ полученных результатов.

Все пациенты, включенные в исследование, были распределены на 2 группы:

1. Основная группа – 40 человек (23 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 46 до 82 лет, медиана возраста составила 66 [61,0; 72,5] и
2. Группа сравнения – 32 человека (16 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 48 до 82 лет, медиана возраста в данной группе составила 69 [64,5; 73,0].

Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на моторные проявления болезни Паркинсона

При исследовании влияния рТМС на моторные функции, оценивались изменения по шкалам MDS-UPDRS, GABS и FOG, когнитивной, аффективной и вегетативной симптоматике. Результаты данной оценки терапевтического эффекта рТМС на моторные симптомы болезни Паркинсона показаны в табл.1.

Таблица 2. Влияние рТМС на моторные симптомы в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования.

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

	через 1 мес	12 [10; 14]	12 [10; 16]
	через 6 мес	13 [11;15]	12 [10; 17]

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

Анализ полученных данных выявил статистически значимое улучшение моторных функций у пациентов из основной группы после 10 сеансов подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц по шкале MDS-UPDRS-III и уменьшение суммарного балла по шкале GABS. Выявлено уменьшение суммарного балла по шкале MDS-UPDRS-III в среднем на $8,0 \pm 2,9$ баллов (16,1 %) ($p < 0,05$, $p = 0.000002$) (рис.1), преимущественно за счет уменьшения выраженности тремора покоя и гипокинезии, а также уменьшение суммарного балла по шкале GABS в среднем на $5,5 \pm 4,9$ баллов (12,1 %) ($p < 0,05$, $p = 0.000002$) (рис.2), за счет увеличения скорости ходьбы уменьшение выраженности поструральной неустойчивости. Через 6 месяцев после курса рТМС выраженность двигательных симптомов вернулась к исходному уровню. При этом статистически значимых изменений в исследовании застываний при помощи шкалы FOG определено не было. В группе сравнения значимых изменений за тот же период времени не выявлено. Динамика двигательных нарушений в основной и группе сравнения в течение 6 месяцев представлены на рис.3 и 4 соответственно.

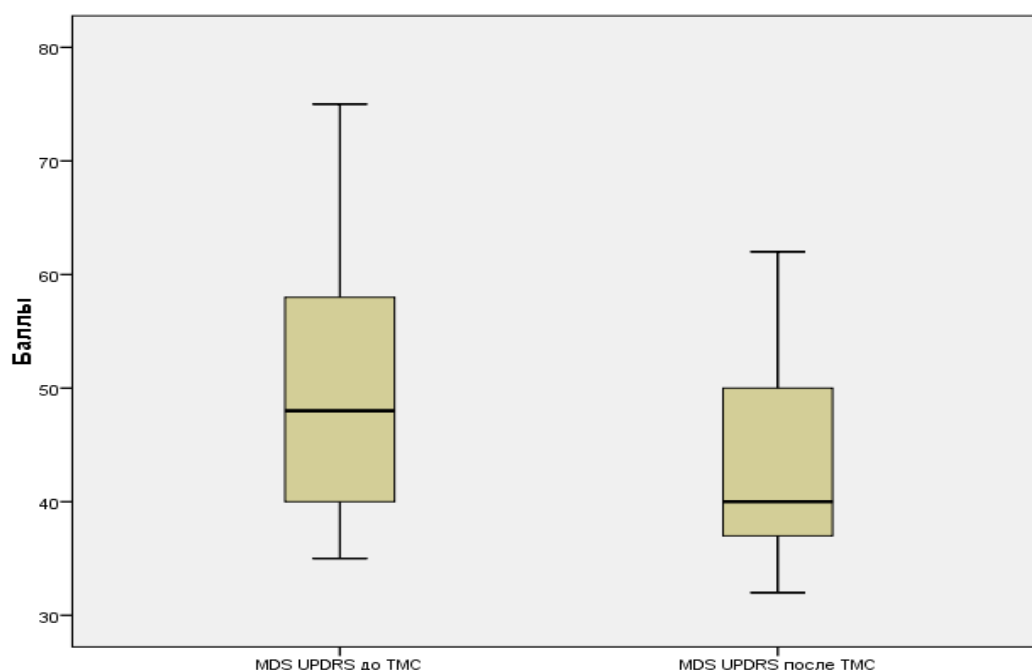


Рисунок 1. Динамика двигательных нарушений по шкале MDS-

UPDR-III в основной группе, $p < 0,05$.

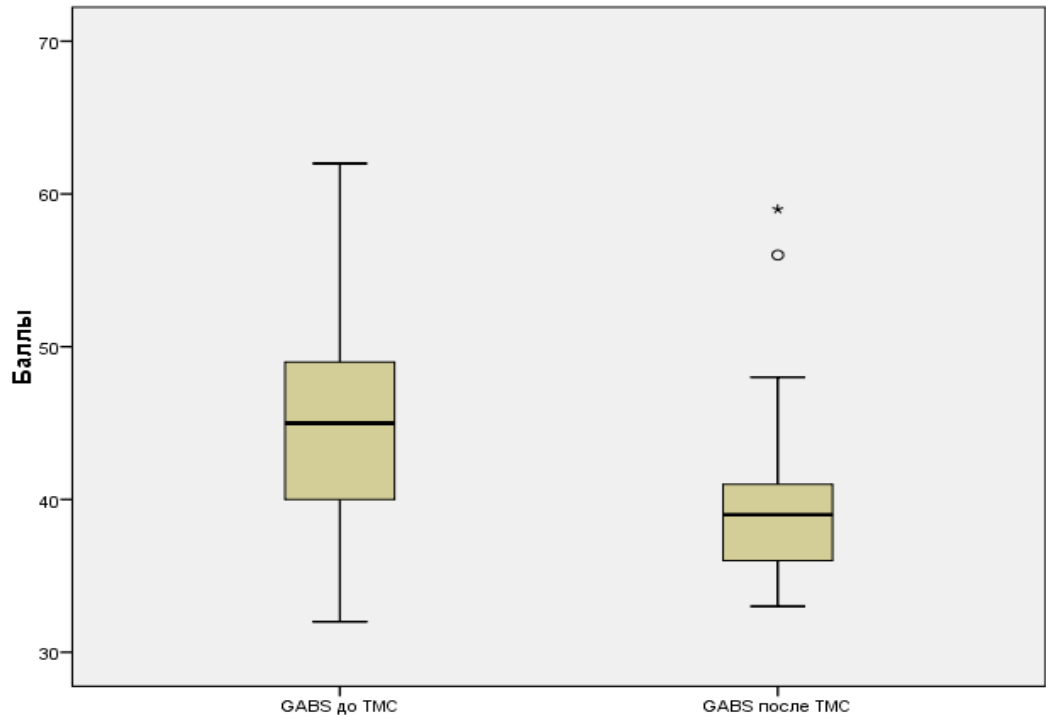


Рисунок 2. Динамика двигательных нарушений по шкале GABS в основной группе, $p < 0,05$.

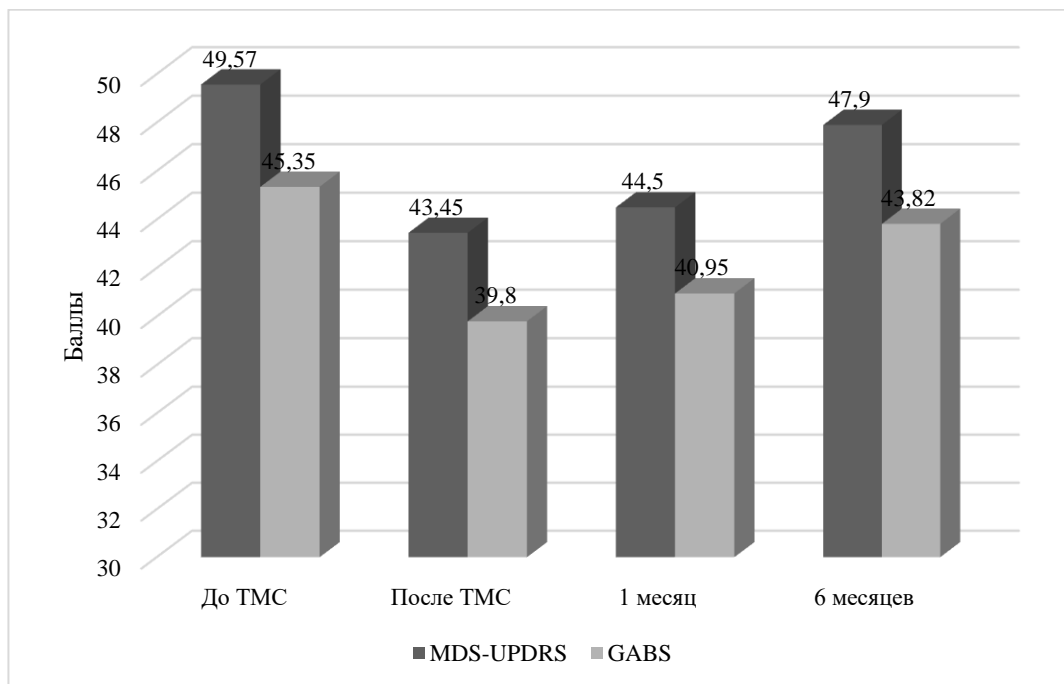


Рисунок 3. Динамика двигательных нарушений в основной группе в течение 6 месяцев, $p < 0,05$.

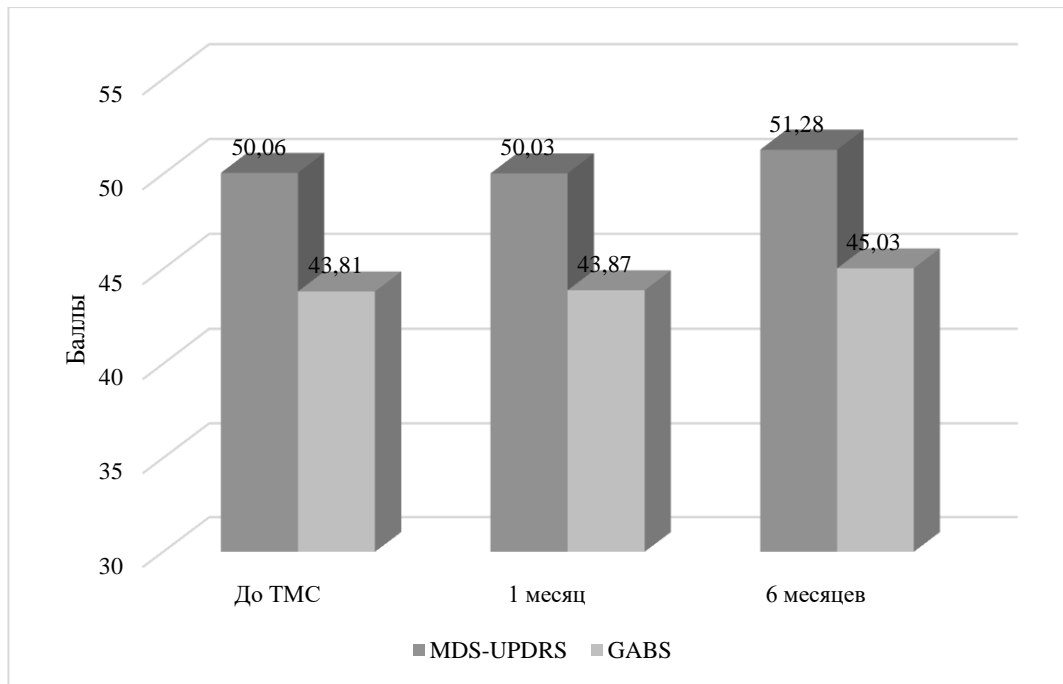


Рисунок 4. Динамика двигательных нарушений в группе сравнения в течение 6 месяцев.

Следует отметить, что при исследовании взаимосвязи между исходным уровнем депрессии по подшкале депрессии HADS с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для непараметрического распределения данных), была выявлена прямая статистически значимая связь средней тесноты по шкале Чеддока ($r_{\text{ху Пирсона}}=0,36$, $p<0,05$), что может говорить о наличии субклинической депрессии и являться предиктором неэффективности рТМС (рис. 5).

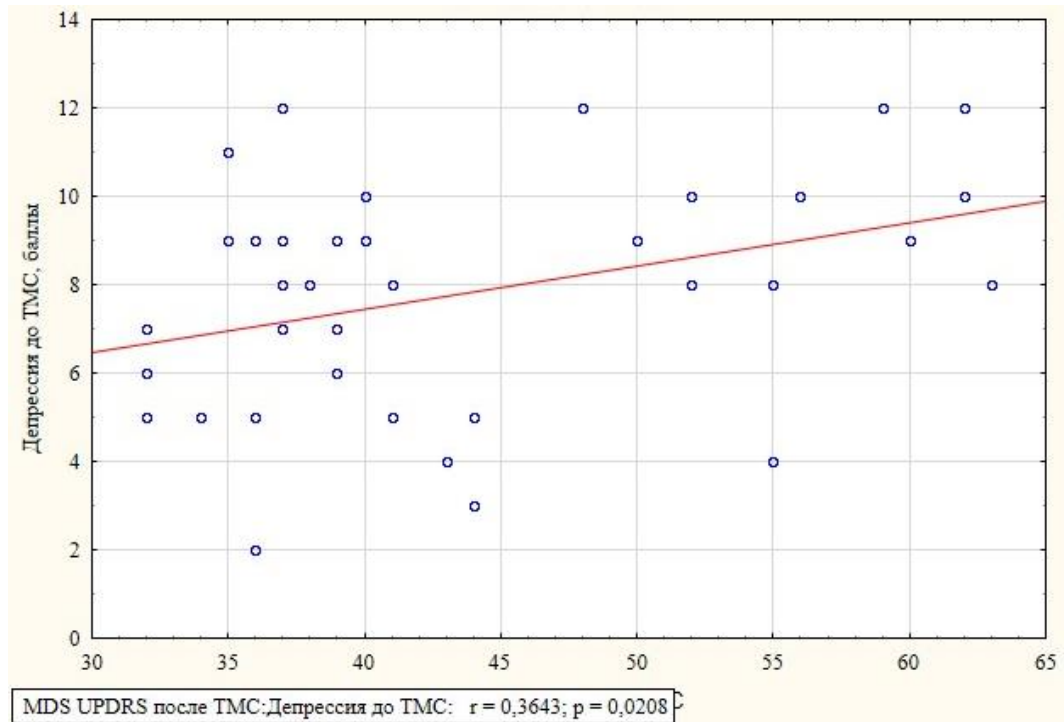


Рисунок 5. Влияние исходного уровня депрессии по шкале HADS на динамику моторных нарушений по шкале UPDRS-MDS-III на фоне рТМС.

Также была выявлена корреляционная связь между исходным уровнем тревоги по шкале HADS и результатом MDS-UPDRS-III после сеанса стимуляции. Она была определена как прямая статистически значимая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока ($r_{\text{ху Пирсона}}=0,44$, $p<0,05$) (рис. 6).

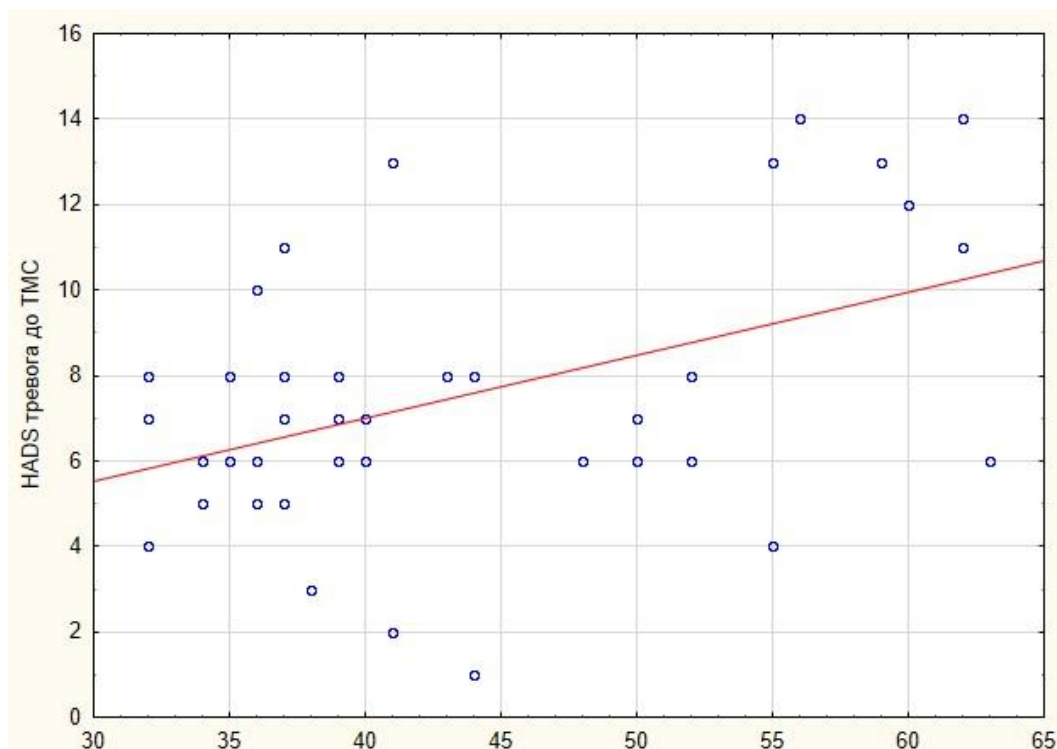


Рисунок 6. Влияние исходного уровня тревоги по шкале HADS на динамику моторных нарушений по шкале UPDRS-MDS-III на фоне рТМС

Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные проявления болезни Паркинсона

Анализ влияния рТМС на когнитивные нарушения не выявил статистически значимых результатов. Динамика показателей в основной группе была сопоставима с аналогичной в группе сравнения. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Влияние рТМС на когнитивные симптомы в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования

Шкалы/опросники		Основная группа	Группа сравнения
МоСА, балл	До рТМС	27 [24; 28]	26 [24,5; 28]
	После рТМС	27 [25; 28]	
	через 1 мес	26,5 [25; 28]	26 [25; 27,5]
	через 6 мес	27 [25; 28]	26 [25; 27,5]
Тест рисования	До рТМС	9 [8;9]	8,5 [7; 9]

часов, балл	После рТМС	9 [8;9]	
	через 1 мес	8 [8;9]	8,5 [8; 9]
	через 6 мес	8 [8;9]	8 [7; 9]
Фонетическая активность, балл	До рТМС	10 [8; 12]	10 [8; 12]
	После рТМС	10,5 [8,5; 12]	
	Через 1 мес	10 [8; 12]	10 [8; 12]
	Через 6 мес	10,5 [8,5; 12]	10 [8; 12]
Семантическая активность, балл	До рТМС	12 [9,5; 16]	12,6 [9; 16]
	После рТМС	12 [9,5; 15]	
	Через 1 мес	12 [10; 14]	12,6 [9; 16]
	Через 6 мес	12,5 [10; 14]	12,5 [9; 15]
Тест на зрительную память (отсроченное воспроизведени е), балл	До рТМС	9 [8; 9]	9 [7; 9]
	После рТМС	9 [7; 9,5]	
	Через 1 мес	9 [8; 9,5]	9 [7,5; 9]
	Через 6 мес	8 [7; 9]	8,5 [7,5; 9]
Тест на зрительную память (узнавание), балл	До рТМС	11 [10; 12]	11 [10; 12]
	После рТМС	11 [10; 12]	
	Через 1 мес	11 [10; 12]	11 [10; 12]
	Через 6 мес	11 [10; 12]	11 [10; 12]

Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на аффективные и вегетативные проявления болезни Паркинсона

При анализе влияния рТМС на немоторные функции, оценивались также изменения в аффективной и вегетативной симптоматике. Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на данные симптомы БП показаны в табл.4.

Таблица 4. Влияние рТМС на немоторные симптомы в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования.

Шкалы/опросники		Основная группа	Группа сравнения
Шкала вегетативных	До рТМС	9 [5.5; 13]	9 [7,5; 12]
	После рТМС	9 [6; 13]	

нарушений, балл	через 1 мес	8.5 [6; 12,5]	9 [7,5; 12]
	через 6 мес	9.5 [5,5; 14]	9 [7,5; 12]
HADS- тревога, балл	До рТМС	7 [6; 8]	7 [5; 9]
	После рТМС	8 [6,5; 9,5]	
	через 1 мес	8 [7; 9]	7 [5; 9]
	через 6 мес	8 [7; 10]	8 [5; 9]
HADS- депрессия, балл	До рТМС	8 [5,5; 9]	8 [5; 9]
	После рТМС	8,5 [6,5; 10]	
	через 1 мес	9 [7; 10]	8 [6; 9]
	через 6 мес	9 [7; 9]	8 [7; 9]
Шкала сонливости Эпворта, балл	До рТМС	9 [6; 11]	7,5 [5; 11]
	После рТМС	8 [6; 11]	
	через 1 мес	8 [6; 11]	7,5 [5; 11]
	через 6 мес	9 [7; 12]	7,5 [5; 11]

При оценке вегетативных нарушений, в основной группе наблюдалось незначительное снижение среднего балла по Шкале оценки вегетативных нарушений при БП, который за 6-месячный период наблюдения вернулся к исходному уровню. Однако подобные изменения не являются статистически значимыми. В группе сравнения значительной динамики при анализе вегетативных функций зафиксировано не было (рис. 7 и 8).

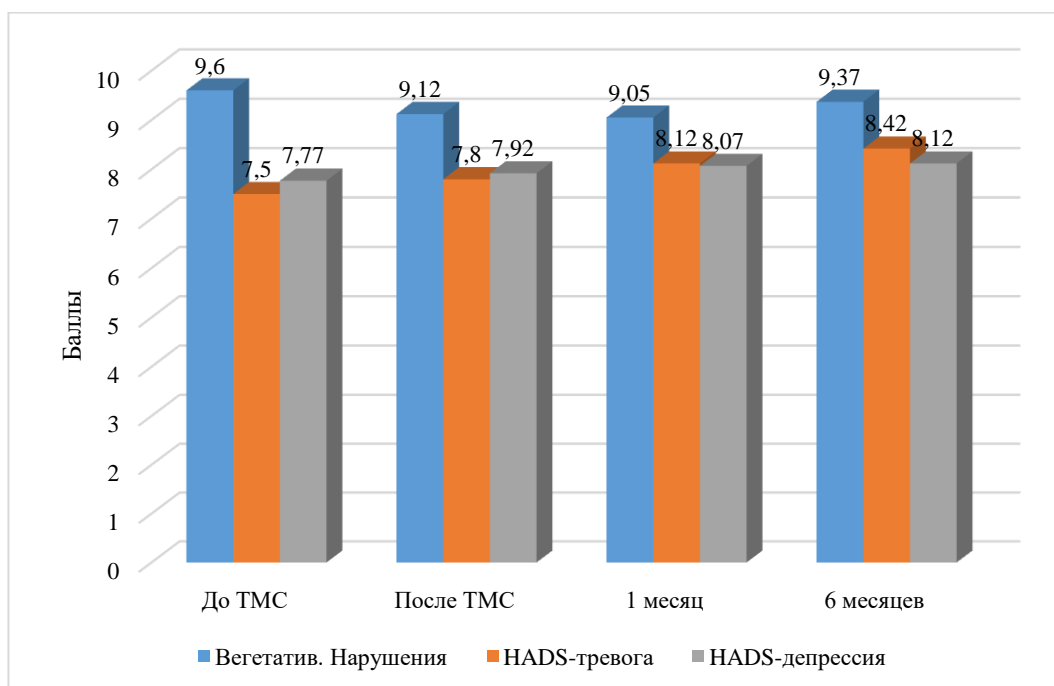


Рисунок 7. Динамика вегетативных и аффективных нарушений

в основной группе в течение 6 месяцев.

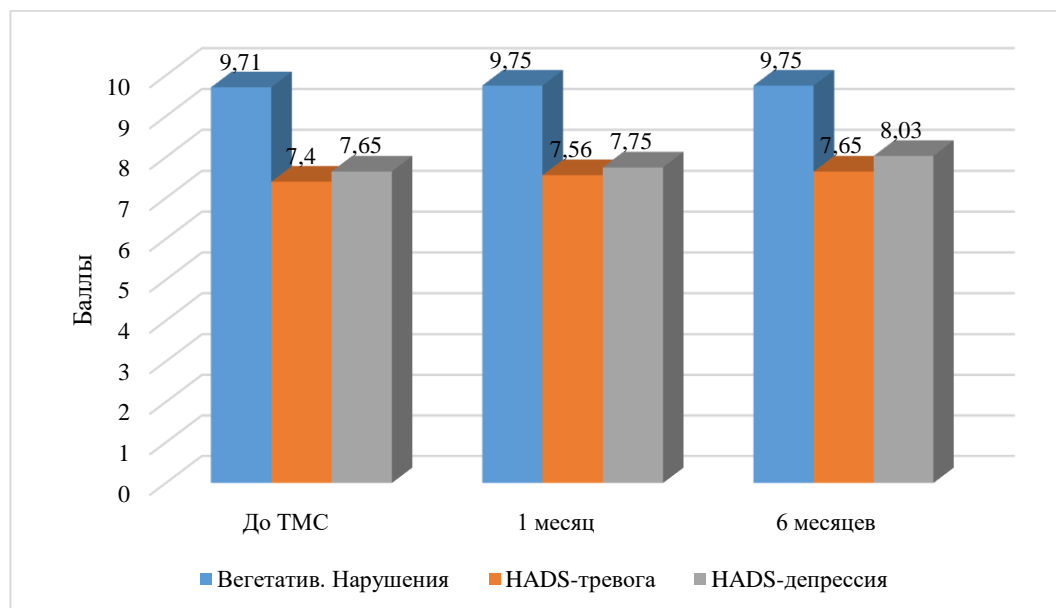


Рисунок 8. Динамика вегетативных и аффективных нарушений в группе сравнения в течение 6 месяцев.

Влияние ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на качество жизни при болезни Паркинсона

Уровень качества жизни и повседневной активности на фоне рТМС оценивался при помощи опросника PDQ-39 и шкалы Шваба – Ингланда. Показатели оценки терапевтического эффекта рТМС на данные показатели при БП показаны в табл. 5.

Таблица 5. Влияние рТМС на качество жизни пациентов в основной группе и показатели группы сравнения за период исследования

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

Примечание: * - статистически значимые различия по сравнению с

результатом до лечения при $p < 0,05$.

В основной группе было отмечено улучшение качества жизни (согласно опроснику PDQ 39) в среднем на $2,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$, $p = 0,0094$), с последующим его нарастанием и достижением максимума ($77,7 \pm 0,1$ балла) к концу 6-месячного периода наблюдения. При этом у пациентов группы сравнения отмечено увеличение среднего балла в среднем на $3,66 \pm 0,7$ в течение того же периода. Динамика изменения качества жизни основной и группы сравнения представлена на рис. 9 и 10 соответственно.

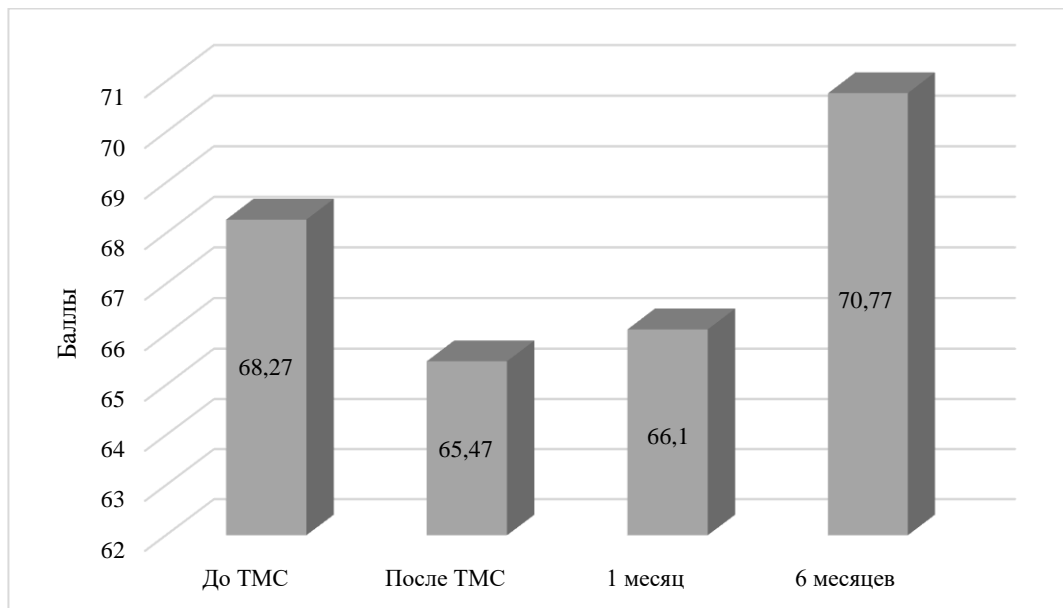


Рисунок 9. Динамика изменения качества жизни по опроснику PDQ 39 в основной группе в течение 6 месяцев.

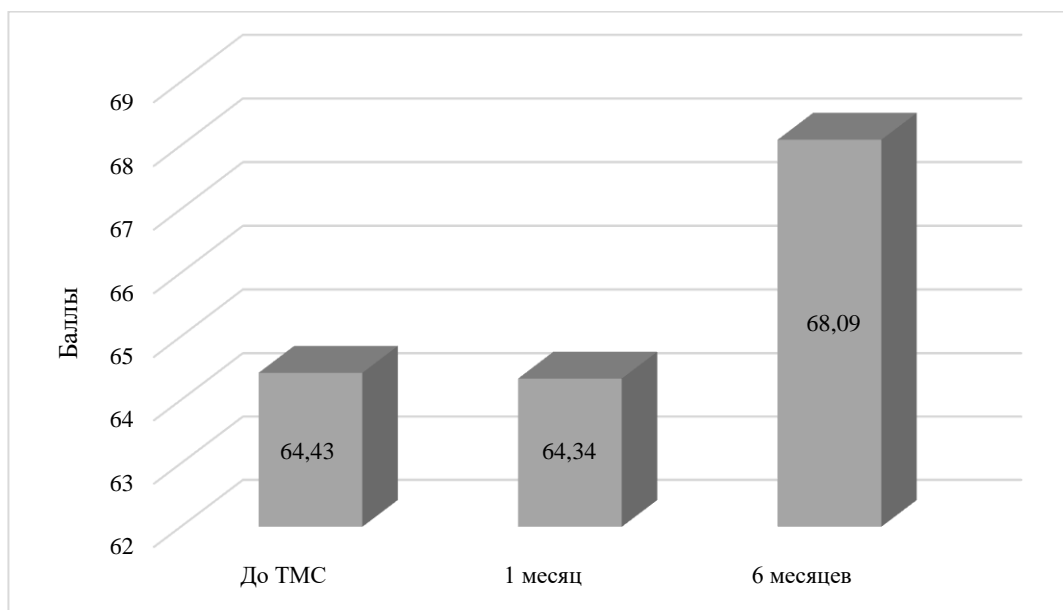


Рисунок 10. Динамика изменения качества жизни по опроснику

PDQ-39 в группе сравнения в течение 6 месяцев

Степень самообслуживания и повседневной активности больных в основной группе, измеряемая по шкале Шваба-Ингланда, значительно возросла сразу после выполнения 10 сеансов стимуляции (увеличение среднего балла на 6 баллов). Данный положительный эффект сохранялся еще в течении 1 месяца после окончания рТМС. Однако спустя 6 месяцев показатель вернулся к исходному уровню ($63,75 \pm 0,49$). В группе сравнения происходило постепенное снижение среднего балла по шкале Шваба-Ингланда в течении 6-месячного периода наблюдения и среднем составило $1,2 \pm 0,2$ балла. Данные представлены на рис. 11 и 12.

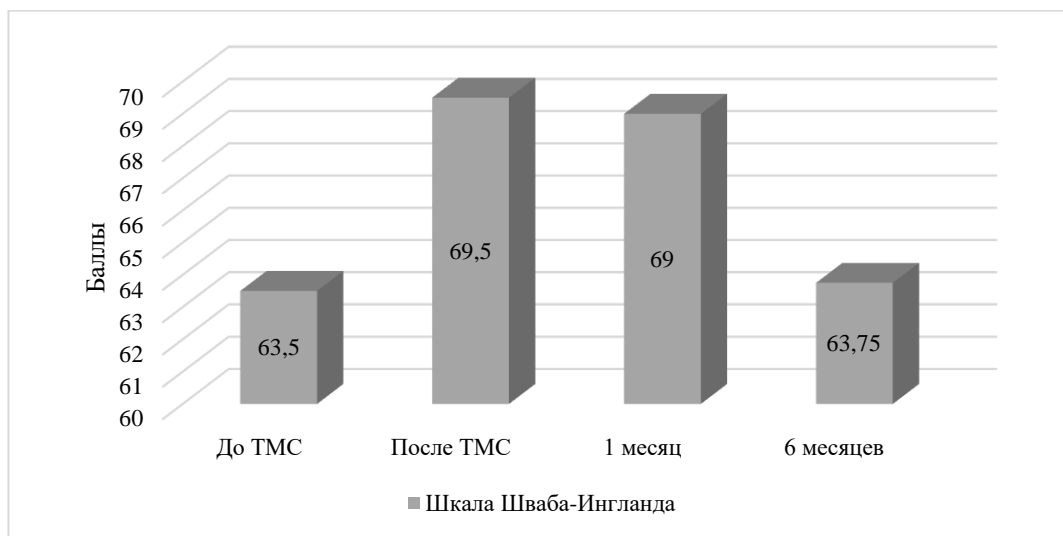


Рисунок 11. Динамика изменения повседневной активности по шкале Шваба-Ингланда в основной группе в течение 6 месяцев

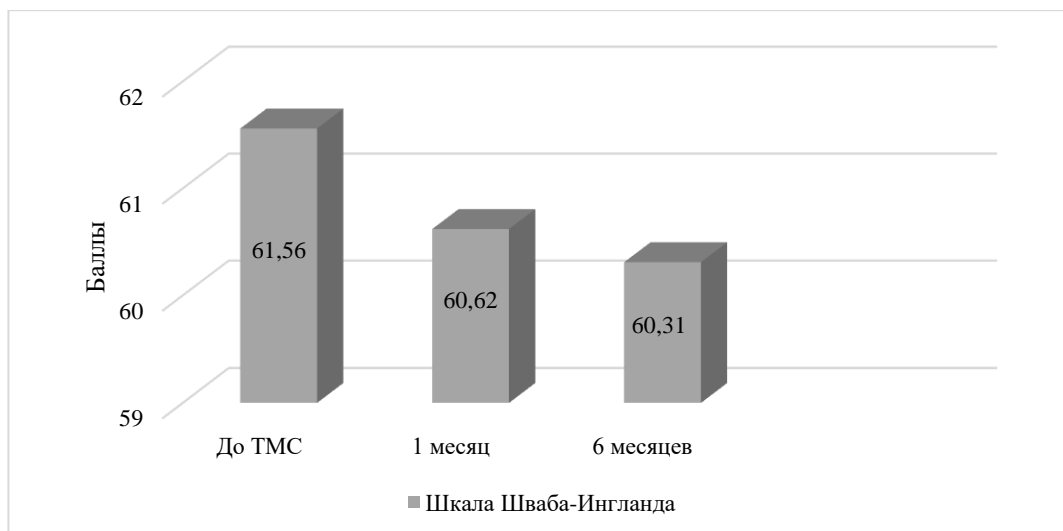


Рисунок 12. Динамика изменения повседневной активности по

шкале Шваба-Ингланда в группе сравнения в течение 6 месяцев

Выводы:

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

Практические рекомендации:

1. Высокочастотная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция – безопасный метод позволяющий в комбинации с фармакотерапией улучшить двигательные функции у больных с болезнью Паркинсона.
2. Для достижения клинического эффекта у больных с болезнью Паркинсона достаточно курса высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции длительностью 10 сеансов при стимуляции первичной моторной коры.

3. Повторные курсы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции могут быть использованы в дополнение к фармакотерапии с интервалом в 6 месяцев.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

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

Disorders in Parkinson's Disease» Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2019. - Vol.49. - P.441, 1/0,3 с. ИФ-0,180.

Список сокращений и условных обозначений

FOG – Опросник по застываниям (Freezing of Gait Questionnaire)

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

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

БП – Болезнь Паркинсона

ДЛПФК – Дорсолатеральная префронтальная кора

ДМК – Дополнительная моторная кора

РТМС – Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

ТМС – Транскраниальная магнитная стимуляция