

Рефераты

Когнитивный тренинг в лечении застываний при болезни Паркинсона: рандомизированное контролируемое исследование

Патофизиологические механизмы застываний при ходьбе связывают с нарушением регуляторных функций. Когнитивный тренинг представляет собой немедикаментозный метод лечения, хорошо зарекомендовавший себя в коррекции регуляторной дисфункции у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Целью исследования была оценка эффективности когнитивного тренинга в лечении застываний при ходьбе у пациентов с БП. В исследование включались больные, предъявлявшие жалобы на застывания при ходьбе, при условии отсутствия у них деменции. Испытуемые с БП были разделены на две группы: группу, получающую когнитивный тренинг, и группу активного контроля. Пациенты обеих групп получали необходимую медицинскую помощь, а их состояние оценивалось дважды в неделю на протяжении 7 нед. Первичной конечной точкой был процент времени, проведенного в состоянии застывания в момент выполнения теста “Up and Go” (“Встань и иди”). Вторичная конечная точка – многочисленные психоневрологические и психосоциальные показатели. Первоначально полный анализ данных проводился с учетом всех пациентов, а затем только среди тех, кто имел выраженные нарушения походки и получил когнитивный тренинг. Выборка интереса была представлена 20 пациентами из группы когнитивного тренинга и 18 из группы активного контроля. Было показано, что когнитивный

тренинг значительно уменьшает время застывания в “on”-периоде. Для “off”-периода различий между группами выявлено не было. Более того, у пациентов, прошедших процедуру когнитивного тренинга, было отмечено увеличение скорости психических процессов и уменьшение дневной сонливости по сравнению с группой контроля. Полученные данные позволяют предположить, что когнитивный тренинг снижает выраженность застываний в “on”-периоде, хотя полученные результаты могут считаться лишь предварительными и требуют подтверждения на более крупных выборках пациентов.

Walton C.C., Mowszowski L., Gilat M. et al. Cognitive training for freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. NPJ Parkinsons. Dis. 2018;4:15.

Изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (режим SWI), позволяют выявить поражение черной субстанции у пациентов с синдромом паркинсонизма

Синдром паркинсонизма может быть проявлением различных нейродегенеративных заболеваний, относящихся к синуклеинопатиям (болезнь Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, мультисистемная атрофия) и/или таупатиям (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация). Оценка количественных показателей магнитной восприимчивости и релаксометрии выявляет определенные изменения в среднем мозге пациентов с различными формами паркинсонизма, хотя точная природа этих изменений неизвестна. Цель исследова-

ния: поиск корреляций между показателями магнитной восприимчивости и гистологическими находками. Методы: 14 пациентам, включенным в программу Национального института неврологических заболеваний и инсульта по поиску биомаркеров болезни Паркинсона (NINDS PDBP, США), выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга (T1, T2, T2*), а после их смерти производился забор гистологического образца. Также проводились картирование магнитной восприимчивости и релаксометрия черной субстанции среднего мозга, что позволяло попытаться оценить депозиты α -синуклеина, тау-протеина, железа как в нейронах, так и в глиальных клетках. Корреляционный анализ данных проводился при помощи расчета коэффициента Спирмена, стандартизированного по возрасту. Результаты: показатели релаксометрии коррелировали с уровнем “нежелезных” субстратов, таких как α -синуклеин ($r = 0,746$, $p = 0,003$), а количественное картирование магнитной восприимчивости – с депозитами железа ($r = 0,758$, $p = 0,003$). Не было выявлено корреляций между какими-либо показателями МРТ и отложением тау-протеина либо депозитами в клетках глии. Таким образом, режим SWI дает возможность обнаружить изменения в черной субстанции у пациентов с паркинсонизмом. Метод количественного картирования магнитной восприимчивости наиболее чувствителен к выявлению депозитов железа, метод релаксометрии – к выявлению синуклеинопатии. Вклад данных методик в диагностику и дифференциальную диагностику синдромов паркинсонизма, а также в прижизненный



мониторинг патологического процесса может быть весьма высок.

Lewis M.M., Du G., Baccon J. et al. Susceptibility MRI captures nigral pathology in patients with parkinsonian syndromes. Mov. Disord. 2018. doi: 10.1002/mds.27381.

Полное секвенирование и гаплотип-анализ гена *MAPT* при болезни Паркинсона и расстройстве поведения в фазу сна с быстрым движением глаз

Известно, что различные гаплотипы *MAPT* ассоциированы с развитием болезни Паркинсона (БП). Тем не менее их вклад в развитие расстройства поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (РПСБДГ) до настоящего времени не изучен. Цель исследования: оценить вклад гена *MAPT* в развитие РПСБДГ. Методы: в ходе исследования были выделены две самостоятельные когорты пациентов: в одну вошли пациенты с БП ($n = 600$), РПСБДГ ($n = 613$) и контроль ($n = 981$); в другую – пациенты с деменцией с тельцами Леви и РПСБДГ ($n = 271$) и контроль ($n = 950$). Проводились секвенирование и анализ ассоциированных вариантов *MAPT*. Для достоверного выявления ассоциаций между генотипом, БП и РПСБДГ статистический анализ стандартизировался по возрасту, полу, происхождению пациентов. Результаты: вариант *MAPT*-H2 ассоциирован с БП (отношение шансов 0,62–0,65; $p = 0,010–0,019$) и не связан с развитием РПСБДГ. Среди пациентов с БП отношение шансов для гаплотипа H1 составило 1,60 (95% доверительный интервал 1,12–2,28; $p = 0,009$), для гаплотипа H2 – 0,68 (95% доверительный интервал 0,48–0,96; $p = 0,03$). Было установлено, что гаплотипы H2/H1 не ассоциированы с развитием РПСБДГ. Таким образом, полученные данные еще

раз демонстрируют защитный эффект гаплотипа H2 в отношении развития БП. Также в работе было показано, что ген *MAPT* не оказывает влияния на развитие РПСБДГ. Это лишний раз подчеркивает различную генетическую основу БП и РПСБДГ.

Li J., Ruskey J.A., Arnulf I. et al. Full sequencing and haplotype analysis of MAPT in Parkinson's disease and rapid eye movement sleep behavior disorder. Mov. Disord. 2018. doi: 10.1002/mds.27385.

Взаимосвязь мутаций и полиморфизмов гена глюкоцереброзидазы с развитием деменции у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона

Как мутации, так и полиморфизмы гена глюкоцереброзидазы (*GBA*) могут влиять на развитие деменции у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Методы: 442 пациента с БП и 419 испытуемых группы контроля находились под наблюдением в течение 7 лет. Деменция диагностировалась на основании установленных критериев. Образцы ДНК испытуемых анализировались с целью поиска мутаций гена *GBA*, в том числе нуклеотидные замены E326K, T369M, L444P. Взаимосвязь между генотипом и проявлениями деменции оценивалась с помощью анализа по Коксу. Результаты: 12% пациентов с БП оказались носителями различных вариантов *GBA*, почти у половины из них (22/53) за время наблюдения развилась деменция. Среди носителей мутаций (скорректированное отношение рисков 3,81; 95% доверительный интервал 1,35–10,72; $p = 0,011$) либо полиморфизмов (скорректированное отношение рисков 1,79; 95% доверительный интервал 1,07–3,00; $p = 0,028$) в гене *GBA* деменция развивалась быстрее, чем среди прочих пациентов. Таким образом, в проведен-

ном исследовании подтверждено, что носительство мутаций гена *GBA* ассоциировано с развитием деменции при БП.

Lunde K.A., Chung J., Dalen I. et al. Association of glucocerebrosidase polymorphisms and mutations with dementia in incident Parkinson's disease. Alzheimers Dement. 2018. doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.006.

Мутационный анализ гена *TARDBP* среди жителей Калабрии, страдающих болезнью Паркинсона

Многие нейродегенеративные заболевания характеризуются наличием в центральной нервной системе различных внутри- или внеклеточных белковых агрегатов. Ранее было показано, что мутации гена *TARDBP*, опосредующего развитие бокового амиотрофического склероза (БАС), также были обнаружены при некоторых других состояниях, в том числе сопровождающихся развитием синдрома паркинсонизма. Различные нарушения белка TDP-43 и его сигнального пути были описаны для широкого спектра нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и Паркинсона (БП). Методы: проведен мутационный скрининг гена *TARDBP* 100 спорадических и 165 семейных случаев БП, а также 450 образцов ДНК группы контроля. Все испытуемые (пациенты и здоровые добровольцы) проживали в Калабрии, Италия. Результаты: в одном случае спорадической БП была выявлена мутация p.N267S в гетерозиготном состоянии. Данная мутация не встречалась среди семейных форм БП и в группе контроля. Выводы: секвенирование гена *TARDBP* в изученной когорте пациентов позволило выявить мутацию p.N267S в БАС-ассоциированном гене *TARDBP* при спорадической БП. Обозреваемое исследование впервые показывает вклад

гена *TARDBP* в развитие спорадической БП среди пациентов юга Италии.

Gagliardi M., Arabia G., Nisticò R. et al. *Mutational analysis of TARDBP gene in patients affected by Parkinson's disease from Calabria. J. Neurol. Sci.* 2018;390:209-11.

Рентгеновская дифракционная и флуоресцентная микроскопия в изучении нервных клеток: поиск новых маркеров нейродегенерации

Исследование было посвящено оценке черной субстанции головного мозга на гистологических срезах мозга человека при помощи сканирующей рентгеновской дифракционной и флуоресцентной микроскопии на основе синхротронного излучения. Обе методики, дифракционная и флуоресцентная микроскопия, позволяют визуализировать ткань на уровне, недоступном стандартной микроскопии и гистологическим методикам. Данные методики позволяют изучать тонкие характеристики нервной ткани при развитии нейродегенерации, в особенности при болезни Паркинсона (БП). С этой целью использовались недавние экспериментальные достижения в рентгенофокусировке и детекции, а также алгоритмы автоматического анализа данных для проведения количественного анализа больших областей сканирования. Для анализа данных использовались режимы мало- и широкоугового рентгеновского рассеяния. Режим малоугового рассеяния применялся для оценки строения миелина, режим широкоугового рассеяния — для визуализации внутриклеточных депозитов. Благодаря данной новой технологии в образцах ткани, полученных от пациентов с БП, по сравнению с группой контроля было выявлено повышенное содержание кристаллизо-

ванного холестерина и железа, а также снижение уровня меди.

Carboni E., Nicolas J.-D., Töpferwien M. et al. *Imaging of neuronal tissues by X-ray diffraction and X-ray fluorescence microscopy: evaluation of contrast and biomarkers for neurodegenerative diseases. Biomed. Opt. Express.* 2017;8:4331-47.

Взаимосвязь между обонянием, моторными симптомами, когнитивными расстройствами, апатией и усталостью при болезни Паркинсона

Несмотря на то что болезнь Паркинсона (БП) традиционно относится к расстройствам движений, она имеет целый ряд немоторных проявлений: нарушение вкуса и обоняния, когнитивные расстройства, апатия и усталость, расстройства вегетативной нервной системы. Снижение обоняния является самым частым немоторным проявлением БП, возникающим за несколько лет до двигательных нарушений. Целью исследования являлось изучение функции обоняния, когнитивных расстройств, апатии и усталости у пациентов с БП по сравнению со здоровыми добровольцами группы контроля, а также поиск корреляций между выраженностью моторных и немоторных симптомов БП. В исследование было включено 147 испытуемых (96 пациентов с БП, $67,5 \pm 7,2$ года; 51 здоровый доброволец, $65,1 \pm 11,8$ года). Обоняние оценивалось при помощи Sniffin' Sticks теста, когнитивные функции — при помощи монреальной шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), апатия выявлялась при помощи шкалы апатии Starkstein, усталость — при помощи шкалы усталости при БП. У пациентов, страдающих БП, по сравнению со здоровыми испытуемыми были выявлены грубые нарушения обоняния, такие как

повышение порога чувствительности, нарушение опознавания и различения запахов. Также при тестировании испытуемых по различным шкалам в группе БП по сравнению с контролем отмечены более высокие баллы в тестах на апатию и депрессию и более низкие баллы при тестировании по шкале MoCA. Многофакторный линейный регрессионный анализ выявил наличие корреляций между суммами баллов шкалы UPDRS, шкалы апатии и нарушением обоняния у пациентов с БП. Выводы: апатия и моторные симптомы БП служат предикторами нарушений идентификации и распознавания запахов при БП. Более того, можно предположить, что расстройства обоняния развиваются параллельно как с моторными, так и с немоторными симптомами БП, в частности с апатией.

Masala C., Solla P., Liscia A. et al. *Correlation among olfactory function, motor's symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease. J. Neurol.* 2018. doi: 10.1007/s00415-018-8913-9.

Целесообразность применения комбинации ОФЭКТ с ¹²³I-иофлупаном и МР-визуализации нейромеланина в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и других синдромов паркинсонизма

МР-визуализация нейромеланина (НМ-МРТ) и ОФЭКТ-визуализация распределения переносчиков дофамина (ПД-ОФЭКТ) позволяют дифференцировать болезнь Паркинсона (БП) и нейродегенеративные паркинсонические синдромы. Цель исследования: определить, является ли комбинация вышеуказанных методик более информативной в дифференциальной диагностике паркинсонизма по сравнению с каждым

методом в отдельности. Методы: в исследование было включено 49 пациентов (14 – с синдромом паркинсонизма недегенеративного генеза, 30 – с БП, 5 – с атипичным паркинсонизмом); всем пациентам выполнялись НМ-МРТ и ПД-ОФЭКТ. Оценивались абсолютные значения и индекс асимметрии для компактной части черной субстанции, коэффициента контрастности черная субстанция/покрышка среднего мозга, специфического уровня связывания. Критические пороговые значения определялись при помощи ROC-анализа. По каждому из определяемых параметров выставлялся балл 1 (БП) либо 0 (недегенеративный паркинсонизм). В результате исследования такие показатели, как средняя площадь черной субстанции, коэффициенты контрастности черная субстанция/покрышка среднего мозга, общий уровень связывания, оказались значимо ниже в группе недегенеративного паркинсонизма. Индекс асимметрии черной субстанции и индекс асимметрии уровня связывания были значимо выше в группе недегенеративного паркинсонизма. Среди всех параметров наиболее точным был показатель общей площади компактной части черной субстанции (93%), пороговое значение составило 3 (96%). Для групп БП и атипичного паркинсонизма не было выявлено значимых различий. Заключение: одновременное использование двух методик позволяет более точно дифференцировать БП и синдром паркинсонизма недегенеративного генеза по сравнению с каждой из методик в отдельности.

Matsusue E., Fujihara Y., Tanaka K. et al. The utility of the combined use of ¹²³I-FP-CIT SPECT and neuromelanin MRI in differentiating Parkinson's disease from other parkinsonian syndromes. Acta Radiol. 2018. doi: 10.1177/0284185118778871.

Уменьшение объема серого вещества головного мозга коррелирует с выраженностью лобной дисфункции и поведенческих нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона

Цель исследования: определить степень дегенерации вещества головного мозга, ассоциированной с лобной дисфункцией и аффективными нарушениями при болезни Паркинсона (БП). Были обследованы 40 пациентов, страдающих БП без признаков деменции (3-я стадия по шкале Хен–Яра), а также 10 здоровых добровольцев, составивших группу контроля (сопоставимую по возрасту). Испытуемым выполнялась МРТ головного мозга; для выявления лобной дисфункции и поведенческих нарушений также проводилось тестирование по шкалам FAB (Frontal Assessment Battery) и FrSBe (Frontal Systems Behavioral Scale) соответственно. Для расчета корреляций между локальной гипотрофией серого вещества головного мозга, суммой баллов по шкалам FAB и FrSBe, данными физикального осмотра испытуемым выполнялась воксел-ориентированная МРТ-морфометрия. По результатам проведенного исследования, сумма баллов, полученных при тестировании по шкале FAB у пациентов с БП, была значимо ниже показателей группы контроля. Сумма баллов по шкале FrSBe также оказалась значимо выше в группе пациентов с БП, что было особенно заметно для подгруппы с выявленными апатией. Корреляций между результатами тестирования по двум шкалам выявлено не было. У пациентов с БП была выявлена положительная корреляция между объемом левой нижней лобной извилины и суммой баллов по FAB, в то время как объем правой

прецентральной извилины находился в отрицательной корреляции с суммой баллов по FrSBe. Корреляций между объемом вещества головного мозга в данных локусах и показателями двигательной шкалы UPDRS III выявлено не было. Таким образом, нарушения поведения при БП развиваются параллельно с когнитивными расстройствами лобного типа. Локальная атрофия вещества лобных долей больших полушарий оказалась ассоциированной как с лобной дисфункцией, так и с поведенческими расстройствами (несмотря на то что анатомически участки головного мозга, отвечающие за данные функции, не совпадают). Все корреляции, выявленные в исследовании, не соотносились со степенью инвалидизации пациентов.

Terada T., Miyata J., Obi T. et al. Reduced gray matter volume is correlated with frontal cognitive and behavioral impairments in Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 2018;390:231-8.

Расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз помогает в постановке диагноза синуклеинопатии

Отсутствие критериев, позволяющих прижизненно верифицировать диагноз синуклеинопатии, является существенной помехой в работе клиницистов и исследователей. Вероятный диагноз расстройства поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (РПСБДГ), выставляемый на основе опросника клиники Мауо, может служить надежным маркером синуклеинопатии с образованием телец Леви. Начиная с 2007 г. 602 пациентам с вероятным диагнозом РПСБДГ (в 298 случаях диагноз установлен при использовании опросника клиники Мауо, в 304 – без него) осуществлялась оценка двигательных и когнитивных функций, а также патоморфо-

логическое исследование. Средний возраст смерти пациентов составил 84,8 года. Гистологические признаки синуклеинопатии с образованием телец Леви были обнаружены в 79,2% случаев вероятного диагноза РПСБДГ, а также у 39,5% пациентов, не имевших данного диагноза ($p < 0,001$). Чувствительность постановки диагноза синуклеинопатии, исходя из наличия РПСБДГ, составила 28,8%, специфичность – 93,5%, прогностическая значимость положительного результата составила 79,2%, отрицательного – 60,5%. Вероятный диагноз РПСБДГ встречался реже среди пациентов без синуклеинопатии (4 из 105; 3,8% – для группы контроля; 42 из 255; 16,5% – для болезни Альцгеймера; 2 из 33; 6,1% – для прогрессирующего надъядерного паралича без признаков синуклеинопатии), чем среди пациентов с синуклеинопатией (11 из 46; 23,9% – для болезни диффузных телец Леви; 58 из 104; 55,8% – для болезни Паркинсона; 4 из 16; 25,0% – для прогрессирующего надъядерного паралича с признаками синуклеинопатии). Ни в одном из 46 случаев, где синуклеинопатия с тельцами Леви оказалась случайной находкой, не было зафиксировано РПСБДГ. Результаты исследования позволяют предположить, что данные тестирования по опроснику клиники Mayo могут рассматриваться как

маркер синуклеинопатии среди пациентов с нейродегенеративными процессами. Для оценки изменений, происходящих в веществе головного мозга на ранних стадиях РПСБДГ, требуется проведение дополнительных проспективных патоморфологических исследований с участием пациентов с диагнозом РПСБДГ, подтвержденным полисомнографией.

Shprecher D.R., Adler C.H., Zhang N. et al. Predicting alpha-synuclein pathology by REM sleep behavior disorder diagnosis. Parkinsonism Relat. Disord. 2018. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.020.

Влияние глубокой стимуляции головного мозга на качество жизни и трудоспособность пациентов с синдромом Мейджа

Синдром Мейджа (СМ) – инвалидизирующее заболевание, оказывающее влияние на такие аспекты повседневной жизни, как еда и речь. В случае, когда симптомы не удается корригировать медикаментозно, прибегают к электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара. В многочисленных исследованиях показано существенное улучшение двигательной функции у пациентов, страдающих СМ, на фоне стимуляции. Однако ее влияние на работоспособность и качество жизни пациентов не изучалось. Приводится

описание двух пациентов с СМ, которым была инициирована стимуляция внутреннего сегмента бледного шара головного мозга. Оценка состояния пациентов проводилась непосредственно перед операцией и спустя 24 мес после нее. Двигательные функции оценивались при помощи шкал BFMRS (оценочная шкала дистонии Берка–Фана–Марседена) и JRS (оценочная шкала Янковича), трудоспособность – при помощи шкал BFMRS и BDS (оценочная шкала блефароспазма). Было отмечено улучшение двигательных функций на 68% у первого и на 96% у второго пациента спустя 24 мес после операции, трудоспособность улучшилась на 77 и 92% соответственно. В обоих случаях не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов лечения. Улучшение двигательных функций пациентов было ожидаемо и соответствовало имеющимся на сегодняшний день данным, при этом впервые выявлено существенное улучшение трудоспособности и качества жизни пациентов. Сделано заключение, что глубокая стимуляция мозга должна стать методом выбора в лечении рефрактерных форм синдрома Мейджа.

Aires A., Gomes T., Linhares P. et al. The impact of deep brain stimulation on health related quality of life and disease-specific disability in Meige syndrome. Clin. Neurol. Neurosurg. 2018;171:53-7.