

## Рефераты

### Вариабельность частоты сердечных сокращений при болезни Паркинсона и при идиопатическом нарушении поведения в фазу быстрого сна

Несмотря на противоречивые данные, в целом установлено, что вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) как показатель изменения функционального состояния вегетативной нервной системы при болезни Паркинсона (БП) снижается, в то время как модифицирующая роль нарушения поведения в фазу быстрого сна (НПБС) в отношении вегетативной функции остается неясной. Оценивались 10 пациентов с идиопатическим НПБС, 18 пациентов с БП и НПБС и 8 пациентов с БП без признаков НПБС. Анализ вариабельности ЧСС производился по отобранным с 5-минутными интервалами данным записей полисомнографии в фазы пробуждения, медленного и быстрого сна. Сравнение показателей вариабельности ЧСС в зависимости от фазы сна проводили с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями в двух сформированных группах сопоставления: пациенты с БП в сравнении с пациентами с идиопатическим НПБС и пациенты с НПБС в сравнении с пациентами без НПБС. Согласно полученным результатам, не было обнаружено различий в вариабельности ЧСС между группой пациентов с БП и группой пациентов с идиопатическим НПБС. При сравнении групп пациентов с наличием НПБС и без НПБС были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,045$ ) в отношении высокочастотных компонентов вариабельности, причём

у пациентов с наличием НПБС отмечались более низкие значения и затухание амплитуд колебаний, связанных с фазами сна.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что НПБС имеет прямое или косвенное отношение к снижению парасимпатического влияния на вариабельность ЧСС и к сглаживанию амплитуд колебаний, связанных с фазами сна.

*Bugalho P., Mendonça M., Lampreia T. et al. Heart rate variability in Parkinson disease and idiopathic REM sleep behavior disorder. Clin. Auton. Res. 2018. doi: 10.1007/s10286-018-0557-4.*

### Связь между потерей обонятельной функции и когнитивными расстройствами при болезни Паркинсона

Сопоставляли снижение когнитивных функций и нарушение обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). В исследование были включены 42 пациента, страдающих БП, и 38 человек, составивших контрольную группу. Все участники исследования в обеих группах прошли оценку когнитивных функций по батарее нейропсихологических тестов когнитивной части шкалы исходов пациентов с болезнью Паркинсона (SCOPA-Cog) и по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), а также оценку обонятельной функции с помощью набора пахучих картриджей тест-системы Sniffin' Sticks Screening 12 Test. Деменция, ассоциированная с БП, была диагностирована с использованием критериев Международного общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. По результатам исследования, нарушения обоняния были выявлены у

95,24% пациентов с БП (40/42). Статистически значимой разницы в нарушении обоняния при сравнении пациентов с деменцией, ассоциированной с БП, и пациентов с БП без когнитивных нарушений ( $5,12 \pm 3,25$  против  $6,71 \pm 2,63$ ;  $p = 0,115$ ) выявлено не было. Единственной когнитивной функцией, продемонстрировавшей корреляцию с потерей обоняния у пациентов с БП, было внимание ( $r = 0,35$ ; 95% ДИ 0,05–0,59;  $p = 0,01$ ). Большая связь сумм баллов, полученных при оценке когнитивной функции и обоняния, наблюдалась в контрольной группе при тестировании по мини-опроснику MMSE ( $r = 0,40$ ; 95% ДИ 0,09–0,64;  $p = 0,007$ ).

Можно заключить, что снижение обоняния значимо чаще встречается среди пациентов с БП. Есть вероятность, что существует корреляция между дисфункцией лобных долей головного мозга и обонятельным дефицитом.

*Camargo C.H.F., Jobbins V.A., Serpa R.A. et al. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. Clin. Neurol. Neurosurg. 2018;173:120-3.*

### Метаболический синдром и риск развития болезни Паркинсона: национальное когортное исследование

Взаимоотношения метаболического синдрома (MetC) с болезнью Паркинсона (БП) в настоящий момент остаются неясными. Целью работы было определить, имеется ли связь MetC и его компонентов с риском возникновения БП в рамках крупномасштабного когортного исследования на всей популяции Южной Кореи. В исследование были включены данные медицинского осмотра

17 163 560 человек в возрасте  $\geq 40$  лет, предоставленные Национальной службой страхования здоровья Южной Кореи, за период с 1 января 2009 по 31 декабря 2012 г.; затем данные включенных участников исследования отслеживались вплоть до 31 декабря 2015 г. Средняя длительность наблюдения составила 5,3 года. Отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) в отношении развития БП были определены с использованием модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) с учетом потенциально влияющих факторов. В ходе наблюдения было выявлено 44 205 случаев БП. У участников с МетС ( $n = 5848\ 508$ ) был продемонстрирован увеличенный риск развития БП в сравнении с участниками без МетС ( $n = 11\ 315\ 052$ ), в том числе после поправки на потенциально влияющие факторы, включавшие возраст, пол, статус курения и потребления алкоголя, физическую активность, доход, индекс массы тела, расчетную скорость клубочковой фильтрации и наличие инсульта в анамнезе (модель 3: ОР 1,24, 95% ДИ  $1,21 \pm 1,27$ ). Каждый компонент МетС был положительно связан с риском развития БП (ОР 1,13, 95% ДИ  $1,10 \pm 1,16$  – абдоминальное ожирение; ОР 1,13, 95% ДИ  $1,10 \pm 1,15$  – гипертриглицеридемия; ОР 1,23, 95% ДИ  $1,20 \pm 1,25$  – низкое содержание липопротеидов высокой плотности;  $1,05, 1,03 \pm 1,08$  – артериальная гипертензия; ОР 1,21, 95% ДИ  $1,18 \pm 1,23$  – гипергликемия). Возникновение БП положительно коррелировало с числом компонентов МетС (лог-ранговый тест  $p < 0,001$ ), т.е. наблюдался постепенный рост ОР для возникновения БП при увеличении числа компонентов ( $p < 0,001$ ). Наблюдалась также значимая взаимосвязь возраста и МетС с риском возникновения БП ( $p < 0,001$ ); так,

у участников в возрасте  $\geq 65$  лет с МетС во всех подгруппах отмечалось наибольшее ОР возникновения БП в сравнении с таковым у участников  $< 65$  лет без МетС (подгруппа сравнения). Ограничения исследования могут быть связаны с вероятностью ошибочной диагностики БП.

Таким образом, проведенное популяционное крупномасштабное когортное исследование дает основания полагать, что МетС и его компоненты могут быть фактором риска развития БП.

*Nam G.F., Kim S.M., Han K. et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study. PLoS Med. 2018;15(8):e1002640.*

### Уменьшение роста как характеристика камптокормии при болезни Паркинсона

Осевые деформации, такие как камптокормия или синдром “пизанской башни”, у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) изучены недостаточно. Незначительное количество информации в этой области может быть связано с нехваткой достоверных и отвечающих клиническим потребностям инструментов оценки подобных нарушений. Было выбрано уменьшение роста в качестве нового параметра оценки состояния больных БП с осевыми деформациями. В одноцентровое исследование были включены 50 пациентов с БП и наличием осевых деформаций, имевших как минимум 2 балла по пункту 28 унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS). Проводилось измерение длины тела пациентов в положении лежа на спине и их роста по прошествии 1 мин в положении стоя, рассчитывался процент уменьшения роста, и полученные значения сопоставлялись с другими клиническими параметрами. Уменьшение роста зависело от стадии по шкале Хен–Яра и

коррелировало с клиническими шкалами оценки функции и подвижности, но не с временными показателями манифестации осевых нарушений, такими как возраст постановки диагноза или длительность заболевания. Дисперсионный анализ показал, что только степень сгибания в области поясницы ( $F = 21,0, p < 0,0001$ ), но не кифоз ( $F = 0,4, p = 0,74$ ) или латерофлексия ( $F = 0,6, p = 0,6$ ) объясняла вариабельность уменьшения роста. Повторный тест на надежность уменьшения роста показал высокое значение: 0,76 ( $p < 0,0001$ ). Уменьшение роста было связано с изменениями в области поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов, но не с грудным отделом или латерофлексией. Данные наблюдения согласуются с концепцией камптокормии верхнего и нижнего типа, последний из которых и приводит к уменьшению роста. Оценка уменьшения роста представляется хорошо определяемым, легким получаемым и надежным параметром для клинической оценки камптокормии нижнего типа.

*Fietzek U.M., Schroeteler F.E., Hahn L. et al. Body height loss characterizes camptocormia in Parkinson's disease. J. Neural Transm. 2018. doi: 10.1007/s00702-018-1912-2.*

### Снижение массы тела при болезни Паркинсона: взаимосвязь с двигательными симптомами и прогрессированием заболевания

Определяли распространенность снижения массы тела (СМТ) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и его взаимосвязь с тяжестью двигательных нарушений и изменением аппетита. В исследование были включены 144 пациента, страдающих БП, и 120 человек, выступивших в качестве контроля;



клиническая оценка проводилась в ходе однократного визита. Всех участников опросили на предмет изменения массы тела и аппетита. Пациенты с БП оценивались по шкалам UPDRS (раздел III) и Хен–Яра. Проводилась индивидуальная оценка тремора, брадикинезии/ригидности и недофаминергических симптомов (НДС). Для определения связи между СМТ и двигательными нарушениями при БП был проведен многофакторный регрессионный анализ. В результате исследования у 48,6% пациентов с БП наблюдалось СМТ в сравнении с 20,8% участников из контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Пациенты с СМТ были значительно старше, имели большую длительность заболевания, большую сумму баллов по шкалам Хен–Яра, UPDRS III и при оценке НДС. Многофакторный регрессионный анализ показал, что СМТ было ассоциировано с оценкой НДС ( $p = 0,002$ ; ОШ 1,33) и старшим возрастом ( $p = 0,037$ ; ОШ 1,05). Аппетит у пациентов с БП и СМТ был не изменен (35,7%), снижен (31,4%) или даже повышен (32,9%).

Полученные результаты демонстрируют, что СМТ возникает примерно у половины пациентов с БП, и это проявление в большей степени связано с прогрессированием заболевания, нежели является следствием произвольных движений или снижения количества потребляемой пищи.

*Cersosimo M.G., Raina G.B., Pellene L.A. et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression. BioMed. Res. Intern. 2018. doi: 10.1155/2018/9642524.*

### Метаанализ изменения зрительных вызванных потенциалов при болезни Паркинсона

В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано,

что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) имеются отклонения в зрительных вызванных потенциалах (ЗВП), однако результаты этих работ представляются противоречивыми. Проведен систематический обзор и метаанализ для определения того, имеются ли значимые различия ЗВП у пациентов с БП в сравнении со здоровыми субъектами контроля. Путем электронного поиска в базах Pubmed, Embase и Кокрейновском центральном регистре контролируемых исследований были отобраны исследования по БП, проводившиеся по методу случай–контроль. Расчет обобщенных средних взвешенных разниц (СВР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) между пациентами с БП и контролем проводился с использованием дисперсионного анализа со случайными эффектами. В финальный метаанализ вошло 20 исследований случай–контроль, которые удовлетворяли указанным критериям включения. Было обнаружено, что в сравнении со здоровыми участниками из группы контроля при БП была значимо увеличена латентность компонента P100 (обобщенная СВР 6,04; 95% ДИ 2,73–9,35;  $p = 0,0003$ ;  $n = 20$ ). Однако основываясь на значениях амплитуд компонента P100, зарегистрированных в 10 исследованиях, межгрупповая разница средней амплитуды компонента P100 не была статистически значимой (обобщенная СВР 0,64; 95% ДИ –0,06–1,33;  $p = 0,07$ ). Таким образом, пациенты с БП характеризуются увеличением латентности компонента P100. Полученные результаты свидетельствуют о том, что электрофизиологические изменения и функциональные нарушения зрительных проводящих путей у пациентов с БП являются важными в современном понимании патофизиологии пора-

жения зрительного анализатора при БП.

*He S.B., Liu C.Y., Chen L.D. et al. Meta-analysis of visual evoked potential and Parkinson's disease. Parkinson's Dis. 2018. doi: 10.1155/2018/3201308.*

### Асимметрия двигательных симптомов при болезни Паркинсона в динамике

Проявления асимметрии двигательных симптомов при болезни Паркинсона (БП) обычно наблюдаются в дебюте заболевания. Данные литературы об изменении асимметрии в ходе заболевания неоднозначны: некоторые исследования свидетельствуют в пользу сохранения асимметрии, другие же – в пользу прогрессирования двигательной симптоматики с формированием симметричного синдрома. Оценивали изменения асимметрии по мере прогрессирования БП. Была произведена ретроспективная оценка историй болезни 109 произвольно отобранных пациентов, находившихся на стандартной терапии БП в клинических центрах двигательных расстройств. Все пациенты регулярно лечились по поводу симптомов БП и совершили за последние 5 лет минимум 2 ежегодных визита в клинический центр. Интервальная абсолютная разница баллов по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) в отношении брадикинезии/ригидности и тремора между правой и левой сторонами тела была рассчитана в соответствии с временными точками ежегодных визитов. По результатам исследования ни брадикинезия/ригидность, ни тремор не стали более симметричными за 5-летний период наблюдения; в отношении этих симптомов не было обнаружено статистически значимого изменения в асимметрии ни в одну ежегодную временную точку. Отсутствие заметного изменения разницы по баллам UPDRS свидетельствует о том,

что двигательные симптомы у пациентов с БП остаются асимметричными. Это важно иметь в виду с клинических позиций при оценке естественного течения БП и возможном рассмотрении диагноза, альтернативного БП. Эти результаты также могут быть важны в отношении разработки новых гипотез, касающихся механизмов и закономерностей прогрессирования заболевания.

*Miller-Patterson C., Buesa R., McLaughlin N. et al. Motor asymmetry over time in Parkinson's disease. 2018. doi: 10.1016/j.jns.2018.08.001.*

### **Диагностические возможности транскраниальной сонографии при двигательных расстройствах: продольное когортное исследование**

Транскраниальная сонография (ТКС) – это неинвазивный, простой в выполнении и широкодоступный метод нейровизуализации, используемый для изучения паренхимы головного мозга при расстройствах движений. Этот способ исследования всё чаще используется в диагностике болезни Паркинсона (БП) и атипичного паркинсонизма. Целью проведенного исследования была оценка применимости данного метода в качестве вспомогательного инструмента в ранней диагностике расстройств движений. Проведено ТКС-исследование у 315 испытуемых, среди которых были здоровые добровольцы, а также пациенты, страдающие идиопатической БП, моногенными формами БП и атипичным паркинсонизмом, включая деменцию с тельцами Леви. На основании характера экзогенности черной субстанции и чечевицеобразных ядер были определены пять диагностических паттернов ТКС. Оценки ТКС проводились двумя

“заслепленными” специалистами по нейросонографии. Клиническая диагностика у всех субъектов проводилась в начале исследования и на 4-й год наблюдения. Степень соответствия паттернов ТКС и клинических диагнозов, а также специфичность паттерна ТКС по способности различать каждую группу субъектов также сравнивались в начале исследования и на 4-й год наблюдения. Степень соответствия паттерна ТКС и клинического диагноза составила 84% в начале исследования и значительно возросла к 4-му году наблюдения (91%,  $p = 0,01$ ). Специфичность паттерна ТКС с точки зрения сравнения между пациентами с идиопатической БП и атипичным паркинсонизмом статистически значимо возросла к моменту наблюдения спустя 4 года ( $p = 0,03$ ). Проведенное исследование бесспорно подтверждает роль ТКС в ранней диагностике расстройств движений как неинвазивного метода, рентабельного с позиции оценки затрат – эффективности.

*Monaco D., Berg D., Thomas A. et al. The predictive power of transcranial sonography in movement disorders: a longitudinal cohort study. Neurol. Sci. 2018. doi: 10.1007/s10072-018-3514-z.*

### **Паллидарный и таламический паттерны осцилляции при синдроме Туретта**

Предполагается, что аберрантная осцилляторная активность нейронов играет важную роль в патофизиологии синдрома Туретта (СТ). Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) зарекомендовала себя как эффективный метод лечения тяжелых форм СТ. Вероятно, ГСМ может изменять симптомспецифические нейронные осцилляции и оказывать хороший терапевтический эффект. Целью исследования была попытка продемонстрировать патофизиологическую связь пал-

лидарных и таламических локальных потенциалов (ЛП) с СТ. Девять пациентов с медикаментозно-резистентным СТ были включены в исследование. Путем имплантации электродов для ГСМ проводилась билатеральная регистрация таламических и паллидарных ЛП. Рассчитывались пространственные и временные показатели осцилляций таламуса и бледного шара и сопоставлялись с дооперационным баллом оценки по Йельской общей шкале тяжести тиков (YGTSS). У всех пациентов (3 женщины/6 мужчин; средний возраст 29,8 года) пики активности нейронов таламуса и бледного шара приходились на  $\tau$ - (3–12 Гц) и  $\beta$ - (13–35 Гц) диапазоны, а также были спарены за счет когерентности точек-мишеней. Наличие продолжительных всплесков  $\tau$ -волн в обеих областях было ассоциировано с дооперационной тяжестью тиков. Общий дооперационный балл по шкале YGTSS (средний – 38,1) коррелировал с ЛП бледного шара и таламуса (множественная линейная регрессия,  $R^2 = 0,96$ ;  $p = 0,02$ ). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что паллидоталамические осцилляции вовлечены в патофизиологические процессы СТ. Более того, опираясь на полученные данные, можно предложить использование у наиболее тяжелых пациентов определенных осцилляторных параметров как физиологических маркеров, облегчающих проведение адаптивной нейростимуляции (т.е. ГСМ, режим которой модифицируется в зависимости от регистрируемого паттерна активности нейронов, которые подвергаются воздействию).

*Neumann W.-J., Huebl J., Brücke C. et al. Pallidal and thalamic neural oscillatory patterns in Tourette syndrome. Ann. Neurol. 2018. doi: 10.1002/ana.25311.*



**Сравнение диеты с низким содержанием жиров и кетогенной диеты при болезни Паркинсона: пилотное рандомизированное контролируемое исследование**

Существуют данные, позволяющие предположить влияние характера диеты на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона (БП), однако оптимальное соотношение жиров и углеводов в потребляемой пище не определено. Проведено пилотное рандомизированное контролируемое исследование, направленное на оценку возможности применения, безопасности и эффективности диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов, а также кетогенной диеты у госпитализированных в стационар пациентов с БП. Был создан протокол питания пациентов с БП, после чего они были рандомизированы в группы диеты с низким содержанием жиров либо кетогенной диеты. Оценка результатов проводилась спустя 8 нед при помощи оценочных тестов частей 1–4 шкалы MDS-UPDRS, при этом сравнивали данные как внутри групп, так между двумя группами. Суммарно в исследование было включено 47 пациентов, 38 из которых завершили исследование (86%). У пациентов группы кетогенной диеты было зафиксировано развитие физиологического кетоза. В обеих группах было зарегистрировано снижение суммы баллов по шкале MDS-UPDRS, однако в группе кетогенной диеты большее снижение выявлено в подтесте 1 (диета с низким содержанием жиров:  $-0,99 \pm 3,63$  балла, кетогенная диета:  $-4,58 \pm 2,17$  балла;  $p < 0,001$ ); это соответствует улучшению на 41% в группе кетогенной диеты по сравнению с 11% в

группе диеты с низким содержанием жиров. Наибольшие различия между группами были отмечены для таких симптомов, как нарушения мочеиспускания, боль и иные чувствительные нарушения, усталость, дневная сонливость, когнитивные расстройства. Для подгрупп 2–4 значимых различий между группами выявлено не было. Наиболее частыми побочными эффектами были сильное чувство голода у пациентов группы диеты с низким содержанием жиров и эпизодическое усиление тремора и/или ригидности в группе пациентов, соблюдавших кетогенную диету. Таким образом, использование низкожировой или кетогенной диеты на протяжении 8 нед является возможным и безопасным для пациентов с БП. В обеих группах было отмечено значимое улучшение как моторных, так и немоторных симптомов заболевания. Тем не менее в группе кетогенной диеты улучшение немоторных симптомов было более существенным.

*Phillips M.C.L., Murtagh D.K.J., Gilbertson L.J. et al. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. Mov. Disord. 2018. doi: 10.1002/mds.27390.*

**Энцефалопатии с интракраниальной кальцификацией у детей: клинические и генетические особенности**

Представлена группа пациентов детского возраста, имевших наследственную энцефалопатию с церебральной кальцификацией неясного генеза; пациенты были обследованы с помощью технологии секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing). Для всех пациентов были собраны клинические и нейровизуализационные данные. Образцы ДНК исследовались с использованием NGS-панели на 59 генов,

ассоциированных с известными наследственными нозологическими формами, при которых может иметь место кальцификация церебральных структур. В ходе исследования были проанализированы данные 50 пациентов. Спектр фенотипических проявлений был гетерогенным: в основном отмечались пирамидный синдром, различные двигательные расстройства и судорожный синдром. Значительно реже встречались симптомы поражения мозжечка и периферической нервной системы. Самым частым симптомом при магнитно-резонансной томографии, помимо кальцификации, являлось поражение белого вещества головного мозга. Кальцификаты располагались в базальных ядрах и толще полушарного белого вещества. Из 50 пациентов у 16 были выявлены мутации в каком-либо из 59 изучаемых генов. В 14 случаях удалось выставить окончательный диагноз, у двоих результаты были неоднозначными. Таким образом, можно заключить, что в большой исследованной когорте наследственных энцефалопатий с церебральной кальцификацией молекулярно-генетический дефект удалось выявить лишь в 32% случаев, что говорит о недостаточности существующих знаний об этиопатогенезе данных заболеваний. Полученные результаты показали, что наличие кальцификатов является надежным критерием для отбора пациентов — кандидатов на проведение полноэкзомного и полногеномного секвенирования. Только совместная работа клиницистов, нейрорадиологов и генетиков может обеспечить полноценные результаты применения современных высокопроизводительных молекулярно-генетических методов.

*Tonduti D., Panteghini C., Pichiecchio A. et al. Encephalopathies with intracranial calcification in children: clinical and genetic characterization. Orphanet J. Rare Dis. 2018;13(1):135. doi: 10.1186/s13023-018-0854-y.*

**Амантадин и риск  
дискинезии у пациентов  
с ранней стадией  
болезни Паркинсона:  
открытое исследование**

Леводопа-индуцированная дискинезия возникает почти у 50% пациентов с болезнью Паркинсона (БП) в первые 5 лет после начала приема леводопы. Факторами риска дискинезии являются женский пол, низкая масса тела, ранний дебют заболевания, большая тяжесть симптомов, высокая доза принимаемой леводопы. Из-за этого риска лечение многих пациентов с БП, особенно молодых, начинается с монотерапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР), которые способны замедлять наступление лекарственной дискинезии. Однако АДР обладают большим числом побочных эффектов, а уже через 4–5 лет монотерапии эти препараты приходится комбинировать с леводопой для сохранения контроля над симптомами заболевания.

Среди доступных противопаркинсонических средств только амантадин (ПК-Мерц и др.) обладает доказанной способностью уменьшать выраженность леводопа-индуцированной дискинезии, но превентивные антидискинетические свойства амантадина до сих пор не оценивались.

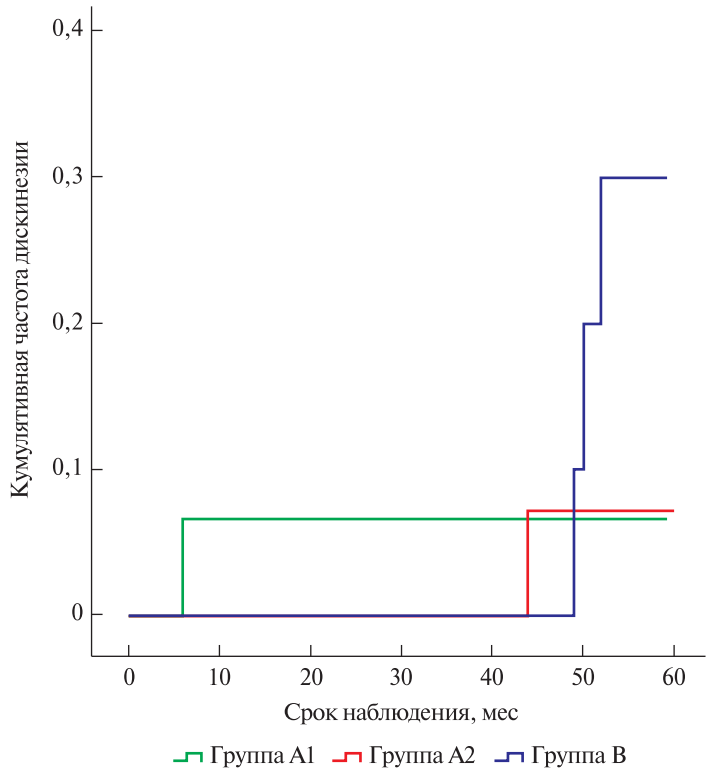
*Целью* работы было изучение вопроса, может ли амантадин предотвращать развитие лекарственной дискинезии у пациентов с БП. Было инициировано исследование ADAD – продолжительное одноцентровое наблюдательное исследование в параллельных группах больных с ранней стадией БП, получающих амантадин (ПК-Мерц) либо дофаминовый агонист.

*Методы.* В исследование с апреля 2011 по декабрь 2014 г. набирались пациенты с БП моложе 70 лет, не получавшие какой-либо противо-

паркинсонической терапии (drug-naïve) и находившиеся на ранних стадиях заболевания (<3 по функциональной шкале Хен–Яра). Критериями исключения были подозрение на синдром “паркинсонизм плюс”, использование в прошлом любых противопаркинсонических средств, наличие дискинезии любой природы, выраженные нарушения в психологическом статусе (депрессия, деменция и т.д.), а также наличие в анамнезе гиперчувствительности к лекарственным препаратам, сходным с исследуемыми. Оценка состояния пациентов проводилась специалистами в области двигательных расстройств на протяжении 60 мес, средний интервал между визитами – 6 мес. Все больные путем открытого распределения были поделены на три терапевтические группы:

- группа А1 – начало лечения с амантадина (150–300 мг трижды в день) и последующее присоединение леводопы по мере необходимости (т.е. при снижении контроля над двигательными проявлениями болезни);
- группа А2 – начало лечения с амантадина (в такой же дозе), далее присоединение при необходимости АДР и позднее леводопы;
- группа В – начало лечения с АДР и последующее присоединение при необходимости препаратов леводопы.

Первичной конечной точкой было развитие дискинезии (пика дозы и двухфазной), а вторичными – побочные эффекты сравниваемых препаратов, начальные немоторные симптомы как предикторы развития дискинезии, клинические характеристики и финальные



Кривая Каплана–Мейера для развития дискинезии (56 пациентов).

дозы препаратов при возникновении дискинезии.

**Результаты.** Всего в исследование вошло 80 пациентов: группа А1 – 27, группа А2 – 27, группа В – 26. В ходе исследования 24 пациента по разным причинам были исключены из анализа (нарушение протокола, изменение диагноза и др.). После этого изменения числа участников к моменту окончания исследования у 5 пациентов из 56 (8,93%) развилась леводопа-индуцированная дискинезия. Согласно наблюдавшейся тенденции, у пациентов групп А1 и А2 дискинезия развивалась реже, чем в группе В; соответствующие кумулятивные величины по кривой Каплана–Мейера составили 0,933 и 0,929 для первых двух групп и 0,700 для группы В, хотя различие не достигало уровня статистической значимости (рисунок). Между тремя группами пациентов не было различий в финальных дозировках амантадина, АДР или леводопы. У пациентов с дискинезией общая эквивалентная суточная доза леводопы при последнем визите оказалась статистически значимо выше, чем у остальных больных ( $p = 0,039$ ); по другим сравниваемым параметрам (включая немоторные симптомы) группы не различались.

**Заключение.** В качестве первого препарата, назначаемого в ранней стадии БП, амантадин (ПК-Мерц) способен до определенной степени предотвращать развитие леводопа-индуцированной дискинезии. Он может рассматриваться как средство для инициации противопаркинсонической терапии у пациентов *de novo*.

*Kim A., Kim Y.E., Yun J.Y. et al. Amantadine and the risk of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease: an open-label, pragmatic trial. J. Mov. Disord. 2018;11(2):65-71.*

## **Эффективность парентеральной терапии амантадином при мультисистемной атрофии с превалированием паркинсонизма**

Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой тяжелое нейродегенеративное заболевание с глиальными  $\alpha$ -синуклеин-положительными включениями и атрофическими изменениями во многих отделах центральной нервной системы – черной субстанции, стриатуме, мозжечке, ядрах моста и спинном мозге. Клинические симптомы включают в различной комбинации вегетативную дисфункцию, паркинсонизм, мозжечковую атаксию, пирамидные знаки. Выделяют два клинических варианта МСА – с преобладанием синдрома паркинсонизма (МСА-П) или мозжечковой атаксии. Оба варианта заболевания характеризуются быстрым прогрессированием и фатальным исходом спустя несколько лет от момента дебюта симптомов.

До настоящего времени эффективной терапии МСА, позволяющей улучшить состояние пациентов или остановить нарастание нейродегенеративных изменений, не существует, поэтому какие-либо клинические протоколы лечения МСА отсутствуют. Некоторые из симптомов болезни можно частично облегчить с помощью симптоматических средств. В литературе начиная с 1994 г. опубликовано несколько сообщений о применении пероральных таблетированных форм амантадина – хорошо известного противопаркинсонического средства – у пациентов с атипичным паркинсонизмом, включая МСА-П, однако результаты такого лечения остаются противоречивыми. В то же время не было выполнено работ, посвященных изучению возмож-

ностей внутривенно вводимого амантадина сульфата уменьшать выраженность симптомов МСА-П. Целью исследования была оценка клинического ответа на внутривенное введение высокой дозы амантадина сульфата (ПК-Мерц), применяемого на протяжении 5 последовательных дней у пациентов с МСА-П.

**Методы.** В исследование были включены 14 пациентов (8 женщин, 6 мужчин) с диагнозом вероятной МСА-П в соответствии с критериями Gilman et al. (1999). Возраст дебюта симптомов составил  $59,7 \pm 12,0$  лет, возраст больных в момент начала исследования –  $64,3 \pm 12,0$  лет. Тяжесть симптоматики измерялась в баллах по унифицированной шкале оценки мультисистемной атрофии (UMSARS). Амантадина сульфат в дозе 200 мг (в 500 мл физиологического раствора) вводился внутривенно в течение 3 ч дважды в день на протяжении 5 дней подряд. Проводимая базовая терапия при этом не менялась.

**Результаты.** Изменения суммы баллов по шкале UMSARS по окончании курса внутривенного введения амантадина сульфата были весьма вариабельны – от 0 до 7 баллов. При этом тяжесть симптомов уменьшилась у 10 пациентов с МСА-П (71,4% – подгруппа ответивших на терапию) и осталась без изменений у 4 (28,6% – подгруппа не ответивших на терапию). Среднее уменьшение тяжести симптомов в общей группе оказалось статистически значимым и составило 2 балла ( $p = 0,002$ ). Имелась также тенденция к уменьшению выраженности нарушений ходьбы (п. 7 шкалы UMSARS,  $p = 0,063$ ). Лечение не влияло на расстройство глотания. Побочные эффекты при курсовом внутривенном введении амантадина сульфата у наблюдавшихся пациентов с МСА-П были редкими (2 больных из 14); в одном случае развился психотический

эпизод, купировавшийся после отмены амантадина, в другом – отеки ног. Никакие из демографических показателей или побочных эффектов не были предикторами результатов лечения.

*Обсуждение.* Полученные результаты показывают, что парентеральное применение амантадина может быть эффективным видом терапии МСА. Интересно, что один из больных, ответивших на терапию, в последующем на протяжении года получал повторные

недельные курсы амантадина сульфата внутривенно, и первоначально достигнутое улучшение у него сохранялось. Таким образом, пациенты с МСА-П, имевшие положительный эффект от одного парентерального курса амантадина, могут рассматриваться как кандидаты для повторных курсов такого лечения. Перспективным представляется применение курсового внутривенного введения амантадина у больных в начальной стадии МСА, имеющих более лег-

кую клиническую картину. Результаты работы свидетельствуют о целесообразности организации двойного слепого контролируемого исследования с большим числом пациентов, что позволит более доказательно оценить терапевтический потенциал внутривенно вводимого амантадина при МСА.

*Friedberg A., Erikh I., Nassar M. et al.  
Efficacy of parenteral amantadine therapy in the treatment of multiple system atrophy with predominant parkinsonism. Clin. Neuropharmacol. 2018. doi: 10.1097/WFN.0000000000000291.*

