

Рефераты

**Генетические варианты
в гене *LRP10*
при семейных случаях
болезни Паркинсона
и деменции с тельцами
Леви: исследование
с использованием
полногеномного поиска
ассоциаций
и секвенирования**

Большинство пациентов с болезнью Паркинсона (БП), деменцией при БП и деменцией с тельцами Леви не являются носителями мутаций в каких-либо ответственных за заболевание генах. Целью обозреваемого исследования являлось обнаружение нового гена, вовлеченного в развитие этих заболеваний. Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе выполнялся полногеномный поиск ассоциаций в итальянской семье с аутосомно-доминантным типом наследования БП с целью определения возможного локуса. На втором этапе выполнялось секвенирование кандидатного гена среди неродственных пробандов с клинически или патоморфологически подтвержденным диагнозом БП, деменции при БП или деменции с тельцами Леви, рекрутированных из нескольких международных центров. В качестве контроля выполнялось секвенирование данного гена у пациентов с аневризмой брюшной аорты (неврологический статус не исследовался). На третьем этапе проводился скрининг на наличие специфических вариантов в независимой группе пациентов с клинически установленным диагнозом БП и в контрольной группе с отсутствием симптомов и отягощенного семейного анамнеза по БП, деменции при БП или деменции с тель-

цами Леви из центров в Португалии, на Сардинии и на Тайване. Также были проведены исследование мРНК и патоморфологическое исследование ткани головного мозга у трех пациентов-носителей вариантов, ассоциированных с заболеванием, из международной многоцентровой серии. Кроме того, проводились функциональные исследования белков *in vitro*. Молекулярная часть исследования выполнялась с 1 января 2008 по 31 декабря 2017 г. При исследовании ДНК 10 родственных пациентов из итальянской семьи (средний возраст начала заболевания $59,8 \pm 8,7$ года) обнаружена значимая ассоциация БП с локусом на 14-й хромосоме, а впоследствии в этой области был выделен ген *LRP10* в качестве кандидата, ответственного за развитие заболевания. Среди международной серии 660 пробандов обнаружено 8 пациентов (4 с БП, 2 с деменцией при БП, 2 с деменцией с тельцами Леви), которые являлись носителями редких, потенциально патогенных вариантов в гене *LRP10*; 1 носитель такого варианта выявлен в контрольной группе среди пациентов с аневризмой брюшной аорты. На независимых сериях обнаружено 2 из этих 8 вариантов еще у 3 пробандов с БП (2 с Сардинии, 1 с Тайваня), ни одного варианта в контроле не обнаружено. Из 11 пробандов международной и независимой когорты с вариантами в гене *LRP10* у 10 имелся отягощенный семейный анамнез, причем была доступна для исследования ДНК 10 пораженных родственников (из 7 семей). Варианты в гене *LRP10* обнаружены у 9 из 10 родственников, что подтвердило независимые, хотя и ограниченные доказательства косегрегации заболева-

ния. При аутопсии 3 пациентов-носителей вариантов в гене *LRP10* выявлена патоморфология с тельцами Леви тяжелой степени выраженности. В общей сложности из 9 обнаруженных вариантов (1 из исходной семьи, 8 из второго этапа исследования) 3 приводят к выраженному нарушению экспрессии *LRP10* и стабильности мРНК (1424+5delG, 1424+5G → A, Ala212Serfs*17), 4 приводят к нарушению стабильности белковой структуры (Tyr307Asn, Gly603Arg, Arg235Cys, Pro699Ser), 2 нарушают правильную локализацию белка (Asn517del, Arg533Leu). На основании этих данных в качестве патогенного механизма развития заболевания предложена потеря функции белка *LRP10*. Сделан вывод о вовлечении в патогенез наследственных форм α -синуклеинопатий вариантов в гене *LRP10*. Дальнейшее исследование функции белкового продукта данного гена может привести к формированию новых взглядов на механизм развития заболевания, биомаркеры и терапевтические мишени.

Quadri M., Mandemakers W., Grochowska M.M. et al. LRP10 genetic variants in familial Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a genome-wide linkage and sequencing study. Lancet. Neurol. 2018;17:597-608.

**Аллель $\epsilon 2$ гена *APOE*
ассоциирован
с увеличением
выраженности
тау-патологии
при первичной таупатии**

Аллель $\epsilon 4$ гена аполиipoproteина E (*APOE*) является фактором риска развития болезни Альцгеймера с поздним началом, опосредуемой по большей части амилоидной патологией. Также на модели



тау-трансгенных мышей показано, что наличие $\epsilon 4$ -аллеля гена *APOE* ассоциировано с усилением нейродегенеративного процесса и нейровошения. Для дальнейшей оценки ассоциации генотипа *APOE* с наличием и тяжестью тау-патологии с помощью аденоассоциированного вируса введен человеческий мутантный генетический вариант тау^{P301L} модифицированным мышам, несущим в своей ДНК человеческий вариант гена *APOE*. В результате было обнаружено повышение гиперфосфорилированного тау, агрегатов тау и поведенческих нарушений у мышей с генотипом *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 2$. Также было показано, что у людей аллель $\epsilon 2$ гена *APOE* ассоциирован с усилением выраженности тау-патологии в головном мозге пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом. На следующем этапе работы подтверждена ассоциация между генотипом *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 2$ и риском развития таупатий на двух сериях патоморфологически подтвержденных случаев прогрессирующего надъядерного паралича и кортикобазальной дегенерации. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о влиянии аллеля $\epsilon 2$ гена *APOE* на риск и прогрессирующую таупатий.

Zhao N., Liu C.C., Van Ingelgom A.J. et al. *APOE* $\epsilon 2$ is associated with increased tau pathology in primary tauopathy. *Nature Commun.* 2018;9:4388.

Редкие митохондриальные генетические варианты влияют на риск развития болезни Паркинсона

Дисфункция митохондрий играет ключевую роль в развитии болезни Паркинсона (БП), однако молекулярные механизмы этого явления остаются неизвестными. Высказано предположение, что нарушение функции митохондрий при БП опосредуется редкими, нару-

шающими структуру белка вариантами ядерных генов, контролирующими структуру и функцию митохондрий. Оценивалось влияние генетических вариантов в ядерных генах, ответственных за функцию митохондрий, на риск развития идиопатической БП. Для этого было выполнено полноэкзомное секвенирование в двух независимых когортах – в когорте участников норвежского исследования ParkWest (n = 411) и североамериканского обсервационного исследования North American Parkinson's Progression Markers Initiative (n = 640). Каждая когорта состояла из пациентов с клинически подтвержденным диагнозом БП и лиц группы контроля, не имевших клинических признаков нейродегенеративных и других неврологических заболеваний. При помощи большого статистического анализа показано, что идиопатическая БП ассоциирована с большим количеством значимых редких несинонимичных вариантов в наборе генов, кодирующих структуру белков, которые участвуют в репликации и репарации митохондриальной ДНК. Примечательно, что эта ассоциация была самой сильной в обеих когортах и прошла коррекцию на множественное тестирование (ParkWest: $p = 6,3 \times 10^{-3}$, Parkinson's Progression Markers Initiative: $p = 6,9 \times 10^{-5}$, метаанализ: $p = 3,2 \times 10^{-6}$). Таким образом, сделан вывод о том, что появление редких генетических вариантов, затрагивающих на ядерном уровне метаболический путь контроля репликации и репарации митохондриальной ДНК, может влиять на риск возникновения БП. Выдвинута гипотеза о том, что данные изменения могут лежать в основе нарушения структуры митохондриальной ДНК в области черной субстанции у пациентов с БП и могут объяснять часть случа-

ев БП с отсутствием четкого наследственного паттерна.

Gaare J.J., Nido G.S., Stromwasser P. et al. Rare genetic variation in mitochondrial pathways influences the risk for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018;33:1591-600.

Изменения серого вещества головного мозга у пациентов с функциональными двигательными расстройствами

Исследовали изменение объема серого вещества головного мозга у пациентов с функциональными двигательными расстройствами. Для этого при магнитно-резонансной терапии головного мозга были получены Т1-взвешенные изображения 48 пациентов с клинически достоверным диагнозом функциональных двигательных расстройств и 55 человек, сопоставимых по полу и возрасту, в качестве контрольной группы. С помощью воксельной морфометрии проводился поиск межгрупповых различий в объеме церебрального серого вещества. Все участники исследования дополнительно оценивались при помощи нейропсихологической батареи тестов, включающей шкалы оценки тревоги и депрессии Гамильтона, а также анкету по детским травмам (Childhood Trauma Questionnaire). Оценка влияния депрессии, тревоги и детских травм на выявленные структурные изменения проводилась при помощи непараметрического корреляционного анализа. В результате проведенного исследования обнаружено, что у пациентов с функциональными двигательными расстройствами наблюдался увеличенный объем серого вещества в области левой миндалины, левого стриатума, области мозжечка слева, левой веретенообразной извилины и таламусов с двух сторон, а также снижение объема серого вещества в левой

сенсомоторной коре ($p \leq 0,05$). Различия в объеме серого вещества не коррелировали с длительностью и тяжестью заболевания. Продемонстрировано, что у пациентов с функциональными двигательными расстройствами имеются структурные изменения серого вещества в ключевых компонентах лимбической и сенсомоторной систем. Однако остается неясным, являются ли эти изменения причиной или следствием заболевания; кроме того, они могут быть преморбидной особенностью, которая делает пациентов более склонными к развитию заболевания или компенсаторному ответу на заболевание.

Maurer C.W., LaFaver K., Limachia G.S. et al. Gray matter differences in patients with functional movement disorders. Neurology. 2018. doi: 10.1212/WNL.0000000000006514.

Предикторы чувствительности к алкоголю при дистонии

Известно, что для некоторых пациентов с дистонией характерно существенное улучшение симптоматики при принятии алкоголя, однако точная распространенность данного феномена при различных формах дистонии остается неясной. Определяли предикторы чувствительности к алкоголю на большой когорте пациентов с дистонией. Всего в исследование было включено 2159 пациентов с дистонией, которые были вовлечены в международное многоцентровое исследование Dystonia Coalition. Пациенты со вторичной, комбинированной и генетически подтвержденной дистонией (всего 164 человека), а также лица с неизвестным ответом на прием алкоголя ($n = 737$) были исключены из исследования. Пациенты отвечали на стандартизированные опросники, клиническая оценка проводилась с использованием стандартизированного видеопотока и

шкалы оценки тяжести дистонии Burke–Fahn–Marsden. Оценка чувствительности к алкоголю производилась согласно сообщению самого пациента. Общее количество пациентов с изолированной дистонией, удовлетворивших критериям включения в исследование, составило 1258 (в том числе 898 женщин; средний возраст выборки – $59,5 \pm 12,2$ года). Из них 369 человек (29,3%) сообщили об уменьшении выраженности симптомов дистонии после приема алкоголя. Параметр чувствительности к алкоголю не коррелировал с полом ($p = 0,742$), возрастом ($p = 0,715$) или тяжестью дистонии ($p = 0,623$). Возраст манифестации заболевания был меньше у пациентов с положительной алкогольной пробой ($p < 0,001$). Чувствительность к алкоголю различалась в клинических подгруппах дистонии (мультифокальная/генерализованная > сегментарная ($p = 0,014$); цервикальная и ларингеальная > краниальная и конечностная ($p < 0,001$)) и была ассоциирована с наличием отягощенного по двигательным расстройствам семейного анамнеза ($p = 0,001$) и наличием тремора ($p < 0,001$). По итогам работы сделан вывод о том, что выявленная ассоциация чувствительности к алкоголю с наличием отягощенного по двигательным расстройствам семейного анамнеза, генерализованного фенотипом и более ранним возрастом начала заболевания предполагает большую чувствительность к алкоголю пациентов с генетически обусловленной дистонией. Основопологающие механизмы уменьшения выраженности дистонии после приема алкоголя остаются неизвестными. Возможное объяснение связано со взаимодействием алкоголя с ГАМКергической системой. Факт наличия положительной реакции дистонического тремора на прием алкоголя согласуется с наблюдением, что

прием ГАМКергических препаратов может оказывать положительный эффект у части из этих пациентов.

Junker J., Brandt V., Berman B.D. et al. Predictors of alcohol responsiveness in dystonia. Neurology. 2018. doi: 10.1212/WNL.0000000000006514.

Различное действие пропранолола на тремор головы и рук у пациентов с эссенциальным тремором и дистонией

Пропранолол является препаратом первой линии при лечении эссенциального тремора, он также предлагается к использованию при наличии тремора у пациентов с дистонией (дистонический тремор). Однако многие аспекты применения данного препарата остаются неясными. Например, до сих пор не существует четкого мнения, имеется ли положительное действие пропранолола на тремор головы. Более того, не проведены исследования, в которых изучались бы отличия во влиянии пропранолола на тремор головы и рук при эссенциальном треморе и дистонии. Оценивали влияние пропранолола на тремор различных частей тела у пациентов с эссенциальным и дистоническим тремором. В исследование включено 29 пациентов с тремором головы и рук, у 14 из которых был диагностирован эссенциальный тремор, а у 15 – дистония. Все пациенты проходили клиническое обследование и кинематический анализ тремора в результате двух сессий – до начала лечения и на фоне терапии пропранололом. В результате исследования было обнаружено, что степень выраженности тремора головы была значительно больше у пациентов с диагнозом дистонии, в то время как тремор рук был более значимым у пациентов с эссенциальным тремором ($p < 0,05$). Пропранолол не оказывал эффекта на тремор головы ни в одной из иссле-



двух групп ($p > 0,05$), однако уменьшал степень выраженности тремора рук у пациентов с эссенциальным тремором. Таким образом, было продемонстрировано различное действие пропранолола на тремор головы и рук у пациентов с эссенциальным тремором, что может быть связано с разными патогенетическими механизмами развития тремора в разных частях тела. Отсутствие воздействия на дрожательный гиперкинез головы и рук у пациентов с дистонией связывают с различными патофизиологическими механизмами развития тремора при дистонии и эссенциальном треморе.

Paparella G., Ferrazzano G., Cannavacciuolo A. et al. Differential effects of propranolol on head and upper limb tremor in patients with essential tremor and dystonia. J. Neurol. 2018;265:2695-703.

Исходы стереотаксических хирургических вмешательств при эссенциальном треморе

В настоящее время существует несколько хирургических методик, которые используются при лечении эссенциального тремора (ЭТ): глубокая стимуляция мозга (DBS – от англ. deep brain stimulation), радиочастотная (РЧ) таламотомия, радиохирургическая (РХ) таламотомия с использованием аппарата гамма-нож и, с недавнего времени, таламотомия с использованием фокусированного ультразвука (ФУЗ). Выбор тактики хирургического лечения требует четкого представления и тщательного обсуждения положительных и отрицательных моментов каждой методики. Представлен обзор литературы по данному вопросу с целью сравнения особенностей и оценки этих различных хирургических методик. Наиболее часто используемым методом, по данным проведенного анализа лите-

ратуры, является метод DBS. После односторонней установки системы для хронической стимуляции в вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim DBS, от англ. ventral intermediate nucleus) наблюдается уменьшение выраженности тремора на 53–63% в течение года. Сходные результаты продемонстрированы и для других методик: 74–94% при РЧ-таламотомии, 48–63% при РХ-таламотомии, 35–75% при ФУЗ. При двусторонней установке системы для хронической стимуляции в Vim-ядро продемонстрирован больший процент улучшения (66–78%), поскольку выраженность симптомов уменьшалась в обеих конечностях. В нескольких исследованиях показан сохраняющийся положительный эффект после установки системы DBS до 5 лет. Также существуют данные о долгосрочном эффекте после выполнения РЧ-таламотомии и РХ-таламотомии. Демонстрировано увеличение показателя качества жизни среди всех пациентов, получивших разные типы хирургического лечения. Наиболее частым осложнением любого вида указанных хирургических вмешательств являются парестезии, дизартрия и атаксия, чаще всего они отмечаются после установки системы DBS с двух сторон. Многие из послеоперационных неврологических осложнений являются преходящими и разрешаются в ближайшее время после выполнения операции. Преимуществом системы DBS является возможность программирования настроек, что позволяет минимизировать осложнения, связанные с процессом стимуляции. Длительно сохраняющиеся неврологические осложнения наиболее характерны для РЧ-таламотомии. Сделан вывод о том, что таламическая система DBS является эффективным и безопасным методом лечения с длительной историей приме-

нения. Для пациентов, которые по определенным критериям не подходят или не желают получать данный вид хирургического лечения, могут быть рассмотрены деструктивные методики, которые даже могут иметь ряд преимуществ перед проведением односторонней хирургии по методу DBS. Каждый из перечисленных хирургических подходов имеет свои особенности и строгие критерии отбора пациентов, что должно учитываться нейрохирургами и пациентами при выборе способа лечения ЭТ.

Dallapiazza R.F., Lee D.J., De Vloo P. et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2018. doi: 10.1136/jnnp-2018-318240.

Денервация кожи области шеи ассоциирована с образованием агрегатов α -синуклеина при болезни Паркинсона

Вегетативная нервная система вовлечена в дебют болезни Паркинсона (БП), а α -синуклеин (α Syn) и его фосфорилированная форма (p- α Syn) обнаружены в кожных вегетативных нервных волокнах при БП. Целями исследования являлись оценка иммунореактивности специфичной олигомерной конформации α Syn в нервах кожи и описание паттерна денервации кожи при БП и атипичном паркинсонизме. Всего в исследование было включено 49 человек, из них 19 с диагнозом БП, 17 сопоставимых по возрасту здоровых лиц контрольной группы и 13 пациентов с атипичным паркинсонизмом. Группа атипичного паркинсонизма была неоднородна: первая подгруппа ($n = 7$) состояла из пациентов с предполагаемой α -синуклеинопатией (5 пациентов с возможным диагнозом мультисистемной атрофии и 2 с возможным диагнозом деменции с тельцами Леви, установленным согласно опубликованным диа-

гностическим критериям); вторая подгруппа ($n = 6$) состояла из пациентов с предполагаемой таупатией (4 пациента с диагнозом возможного прогрессирующего надъядерного паралича и 2 пациента с диагнозом возможной кортикобазальной дегенерации, установленным согласно опубликованным диагностическим критериям). Симптомы заболевания оценивались по нескольким клиническим шкалам: Хен–Яра, MDS-UPDRS, MMSE, МОСА, шкала депрессии Бека, опросник с целью скрининга нарушений REM-фазы сна; для пациентов с БП рассчитана эквивалентная доза леводопы (LEDD). Проведен иммунофлуоресцентный анализ биопсийного материала, полученного из области лодыжки, бедра и шеи, на наличие агрегатов α Syn. Для обнаружения олигомерной формы α Syn использовались специфические антитела 5G4, а в качестве аксонального маркера – антитела PGP9.5. В качестве маркера нейродегенеративного процесса определяли плотность интраэпидермальных нервных волокон. Через 12 мес 13 из 19 пациентов с БП повторно оценивались по клиническим шкалам и подвергались повторной биопсии. В результате проведенной работы обнаружено, что в группе пациентов с БП наблюдался наиболее выраженный процесс денервации кожи области шеи ($p < 0,03$), степень выраженности которого коррелировала с продолжительностью заболевания и степенью ухудшения между начальным и повторным осмотром ($p < 0,001$). Обнаружено, что такие биомаркеры, как фосфорилированная форма α Syn и 5G4-антитела, в равной степени чувствительны и специфичны по отношению к диагнозу БП (площадь под ROC-кривой составила 0,839 для p- α Syn и 0,886 для 5G4). Подобные признаки наличия денервации в области шеи и нали-

чие 5G4-антител отмечались и у пациентов из группы атипичного паркинсонизма в подгруппе α -синуклеинопатий. В подгруппе с предполагаемым диагнозом таупатий подобных изменений обнаружено не было. Таким образом, специфические олигомерные формы α Syn можно обнаружить методом флуоресценции в биоптатах кожи при БП. Они обладают диагностической эффективностью, сходной с фосфорилированной формой α Syn, что позволяет рассматривать их в качестве возможного биомаркера БП. Кроме того, обнаружение корреляции между степенью выраженности денервации кожи области шеи с продолжительностью и тяжестью заболевания позволяет использовать этот параметр как маркер в оценке прогрессирования БП.

Melli G., Vacchi E., Biemmi V. et al. Cervical skin denervation associates with alpha-synuclein aggregates in Parkinson disease. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2018. doi: 10.1002/actn.3.669.

Речевая адинамия при паркинсонизме: корреляции с когнитивными нарушениями и нейроанатомическим субстратом

Паркинсонизм при нейродегенеративных заболеваниях представлен в составе гетерогенной группы синдромов, которые сопровождаются когнитивными нарушениями. Основные из них – деменция при болезни Паркинсона (ДБП), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и кортикобазальный синдром (КБС). Различия в лингвистическом профиле при всех этих синдромах могут быть связаны с разным патогенезом заболеваний (депозиты α -синуклеина при ДБП/ДТЛ и депозиты тау-белка при ПНП/КБС). Наиболее характерным признаком

паркинсонизма является гипокинезия, что может иметь свой аналог в речевой функции в виде “речевой адинамии”. Основные цели работы: 1) показать, что речевая адинамия является важным симптомом, который может быть выделен при разных вариантах синдрома паркинсонизма; 2) предполагалось также показать изменение этого параметра в ответ на дофаминергическую активацию, учитывая ключевую патофизиологическую роль дофаминергической недостаточности при развитии паркинсонизма; 3) ставилась задача найти связь между речевой адинамией и нейроанатомическим субстратом нейродегенеративного процесса. Речевая адинамия оценивалась в нескольких группах – у пациентов с ДБП ($n = 18$), ПНП ($n = 7$) и КБС ($n = 4$), при этом у включенных в исследование пациентов речевые нарушения не были доминирующими в клинической картине. Пациенты были сгруппированы в две подгруппы ДБП и ПНП/КБС на основании предполагаемого разделения на синуклеино- и таупатии. Также в исследовании участвовали 19 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту. Все пациенты проходили клиническую оценку, включавшую применение соответствующих клинических шкал (Хен–Яра, MDS-UPDRS) и комплексное нейропсихологическое обследование. Динамика речи оценивалась при помощи серии задач, предназначенных для оценки речевой продукции в различном контексте. Ассоциация с нейроанатомическим субстратом проводилась на основании использования МР-морфометрии. В результате проведенной работы показано, что различные варианты синдрома паркинсонизма, ассоциированные с когнитивными нарушениями, сопровождаются нарушениями речевой продукции (на уровне слов и предложений). Обнаружено, что

дофаминергическая стимуляция избирательно улучшает речевую продукцию по сравнению с другими когнитивными нарушениями исключительно в подгруппе пациентов с БП. В результате выполненной МР-морфометрии обнаружена корреляция изменения объема серого вещества нижней лобной и задней верхней височной коры (атрофия) с параметрами речевой продукции. Сделан вывод о том, что речевая адиагния требует дальнейшего изучения в качестве одного из показателей речевых нарушений, а также реакции на дофаминергическую терапию при синдроме паркинсонизма.

Magdalinou N.K., Golden H.L., Nichola J.M. et al. Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate. Neurocase. 2018. doi: 10.1080/13554794.2018.1527368.

Применение агонистов и антагонистов β_2 -адренорецепторов и риск развития болезни Паркинсона

Недавно было установлено, что β_2 -адренорецепторы выступают в качестве одного из регуляторов экспрессии гена α -синуклеина, вовлеченного в патогенез болезни Паркинсона (БП). Целью проведенного исследования являлась оценка влияния использования β_2 -агонистов и β_2 -антагонистов на развитие БП. Для этого проведено исследование случай–контроль в когорте, включавшей 1762154 взрослых без диагноза БП. Участники были отобраны в январе 2004 г. согласно электронным медицинским записям самой большой медицинской базы данных Израиля. Наблюдение за участниками проводилось до 30 июня 2017 г. с целью регистрации случаев развития БП. Лица, случайно отобранные в группу контроля, соответствовали каждо-

му случаю БП по возрасту, полу, этнической группе и длительности наблюдения. В результате в процессе наблюдения было выявлено 11314 человек со вновь диагностированной БП, в качестве сравнения было отобрано 113140 лиц группы контроля. Повышенный риск развития БП отмечался при использовании неселективных β -антагонистов (относительный риск (ОР) 2,04 (1,90–2,20)) и не наблюдался при использовании селективных β_1 -антагонистов (ОР 1,00 (0,95–1,05)). Препараты из группы β_2 -агонистов были ассоциированы со сниженным риском развития БП: ОР 0,89 (0,82–0,96) при использовании препаратов короткого типа действия; ОР 0,84 (0,76–0,93) при использовании препаратов длительного типа действия; ОР 0,49 (0,25–0,92) при использовании препаратов сверхдлительного типа действия. При анализе отдельных препаратов было показано, что использование пропранолола и сальбутамола было ассоциировано с повышенным риском развития БП, даже когда эти препараты были назначены за 5 лет до индексируемой даты, по сравнению с пациентами, которые не использовали данные препараты (ОР 1,31 (1,08–1,58) и 1,89 (1,53–2,33) для пациентов, которым было сделано <6 и >6 назначений пропранолола соответственно; соответствующие значения ОР для сальбутамола были 0,95 (0,83–1,08) и 0,65 (0,45–0,94)). Сделан вывод, что использование пропранолола ассоциировано с повышенным риском развития БП, в то время как использование β_2 -агонистов ассоциировано со сниженным риском развития БП.

Gronich N., Abernethy D.R., Auriel E. et al. β_2 adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2018;33:1465–71.

Валидация клинических диагностических критериев MDS для болезни Паркинсона

В 2015 г. Международным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (International Parkinson and Movement Disorder Society – MDS) опубликованы новые критерии диагностики болезни Паркинсона (БП). Данные критерии направлены на систематизацию и воспроизведение экспертного клинического диагностического процесса, а также на стандартизацию постановки диагноза в исследованиях и клинической практике. Однако точность этих критериев по сравнению с экспертным клиническим диагнозом до настоящего времени не оценивалась. Целями обозреваемого исследования являлись валидация клинических диагностических критериев MDS относительно “золотого стандарта” – экспертного клинического диагноза и их сравнение с критериями клинической диагностики БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании 1988 г. Для выполнения этой работы было набрано 626 пациентов с паркинсонизмом (434 с БП, 192 с синдромом паркинсонизма другой этиологии) из 8 центров. Невролог-эксперт осматривал каждого пациента и определял его диагноз (БП или синдром паркинсонизма) независимо от критериев MDS (“золотой стандарт” – клинический диагноз). Затем другой невролог проводил оценку тех же пациентов согласно критериям MDS. Далее подсчитывался коэффициент точности/соответствия, а также чувствительность и специфичность критериев MDS по сравнению с “золотым стандартом”. В результате обнаружено, что из 434 пациентов с БП 94,5% пациентов соответствовали критериям MDS в качестве “возможной” БП (5,5% имели лож-

ноотрицательный результат). Из 192 пациентов, не имевших БП, 88,5% не соответствовали критериям (11,5% имели ложноположительный результат). Общая точность постановки диагноза “возможной” БП составила 92,6%. Кроме того, только 59,3% пациентов с БП и 1,6% пациентов, не имевших диагноза БП, соответствовали критериям MDS как “клинически достоверная” БП. Для сравнения: критерии клинической диагностики БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании имеют более низкую чувствительность (89,2%, $p = 0,008$), специфичность (79,2%, $p = 0,018$) и точность (86,4%, $p < 0,001$). Диагностическая точность не различалась в зависимости от возраста и пола. Специфичность повышалась по мере увеличения продолжительности заболевания. Таким образом, в проведенном исследовании продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность критериев MDS относительно “золотого стандарта” — экспертного диагноза. При этом показана большая чувствительность и специфичность этих критериев по сравнению с критериями клинической диагностики БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании.

Postuma R.B., Poewe W., Litvan I. et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2018;33:1601-8.

Положительное влияние разагилина на симптомы утомляемости у пациентов в ранней стадии болезни Паркинсона

Утомляемость является частым симптомом многих неврологических заболеваний, в том числе болезни Паркинсона (БП). Она определяется как “избыточное, чрезмерное ощущение усталости, потери энергии и истощения”.

При БП утомляемость не только имеет место в развернутых случаях заболевания, но может выявляться у трети пациентов уже в ранней стадии патологического процесса. Утомляемость нередко оценивается пациентами как один из наиболее инвалидирующих симптомов, который значительно снижает качество жизни. Несмотря на это утомляемость всё еще плохо распознается на практике, а какие-либо четкие рекомендации ведения пациентов с этим нарушением практически отсутствуют.

Целью обзриваемой работы была оценка эффектов селективного необратимого ингибитора моноаминоксидазы В (МАО-В) разагилина, принимаемого в режиме монотерапии, в отношении симптомов утомляемости у пациентов в ранней стадии БП. В основе работы — анализ фрагмента большого многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с отсроченным стартом ADAGIO (Olanow C.W. et al. N. Engl. J. Med. 2009;361:1268-78). В этом исследовании у пациентов, не принимавших ранее каких-либо противопаркинсонических препаратов, было показано, что разагилин в дозе 1 мг в день может способствовать определенной благоприятной модификации течения заболевания: об этом свидетельствовали достоверные различия в пользу группы начальной терапии разагилином по сравнению с группой, в которой назначение разагилина было отсрочено на 36 нед. Интересно, что для дозы 2 мг такого эффекта получено не было (Olanow C.W. et al. N. Engl. J. Med. 2009;361:1268-78). Анализ влияния разагилина на утомляемость был проведен на основе тщательного изучения результатов первой 9-месячной плацебоконтролируемой фазы исследования ADAGIO. При оценке выраженности проявлений утомляемости использовалась шкала утомляемости при

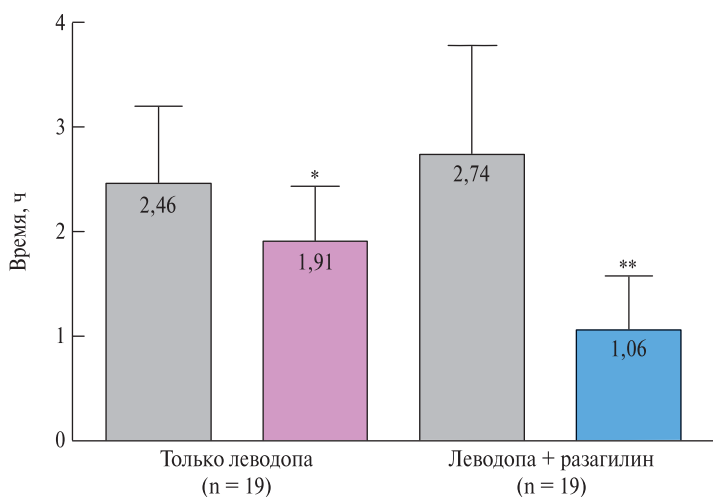
болезни Паркинсона (Parkinson' Fatigue Scale, PFS), в рамках которой сумма баллов $>3,3$ традиционно определяет наличие у пациента существенных проблем с данным симптомом. Утомляемость оценивалась перед началом исследования и спустя 36 нед от начала терапии разагилином либо плацебо.

Суммарно в анализ вошло 1076 пациентов в ранней стадии БП. Исходно средняя тяжесть симптомов БП по общей шкале UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) составила 20,4 балла, а тяжесть симптомов утомляемости по шкале PFS — $2,2 \pm 0,9$ балла. В большинстве случаев утомляемость была умеренной, а у 13% больных она квалифицировалась как “создающая проблемы”. В процессе анализа сопоставлялись три группы пациентов: группа плацебо; группа пациентов, принимавших 1 мг разагилина; группа пациентов, принимавших 2 мг разагилина. Группы были сопоставимы по основным клиническим показателям.

К концу 36-й недели пациенты в группе плацебо показали более значительное нарастание симптомов утомляемости по шкале PFS (0,17 балла) по сравнению с группами “разагилин 1 мг” (0,03 балла) и “разагилин 2 мг” (-0,02 балла). При этом различия по сравнению с плацебо оказались статистически значимыми для обеих групп пациентов, принимавших разагилин ($p < 0,01$). В группе плацебо имело место заметное ухудшение по 15 из 16 оцениваемых показателей шкалы PFS, тогда как в группе “разагилин 1 мг” такое ухудшение наблюдалось только по 2 показателям шкалы, а в группе “разагилин 2 мг” ухудшения показателей не было.

Таким образом, применение разагилина в ранней стадии БП может способствовать стабилизации симптомов утомляемости на протяжении как минимум 9-месячно-





Влияние проводимой терапии на латентный период сна. * $p = 0,003$ в сравнении с исходным значением; ** $p < 0,001$ в сравнении с исходным значением.

го периода наблюдения. Этот важный результат может иметь большое значение в выстраивании терапевтических стратегий у пациентов с БП.

Продолжение исследований в данном направлении должно включать сравнение разагилина с другими терапевтическими подходами, направленными на борьбу с утомляемостью, увеличение длительности наблюдения за больными на фоне приема разагилина, а также рекрутирование пациентов с более продвинутыми стадиями заболевания.

Stocchi F., on behalf of the ADAGIO investigators. Benefits of treatment with rasagiline for fatigue symptoms in patients with early Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2014;21:357-60.

**Разагилин
при расстройствах сна
у пациентов
с болезнью Паркинсона:
проспективное
обсервационное
исследование**

Болезнь Паркинсона (БП) сопряжена с разнообразными расстройствами сна, наиболее частыми из

которых являются инсомния, повышенная дневная сонливость, синдром беспокойных ног и нарушение поведения в фазу быстрого сна (REM-фаза). При полисомнографических исследованиях показано наличие у пациентов с БП увеличенного латентного периода сна, снижение эффективности сна и уменьшение длительности REM-фазы сна. Эти нарушения наблюдаются у 2/3 пациентов, негативно влияют на качество жизни и обуславливают большую общую тяжесть немоторных симптомов БП по сравнению с больными, не имеющими проблем со сном. Наиболее часто применяемые при БП лекарственные препараты, такие как леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов, не способны эффективно контролировать расстройства сна и, более того, нередко усугубляют их (например, типичным побочным эффектом дофаминовых агонистов является дневная сонливость).

Ингибитор МАО-В разагилин не только уменьшает выраженность симптомов БП за счет ингибирования стрийного метаболизма

дофамина, но и повышает уровень мелатонина в эпифизе, в связи с чем препарат способен участвовать в модулировании паттернов сна/бодрствования и циркадных ритмов. Целью обсервационного исследования была оценка эффективности комбинации леводопа + разагилин по сравнению с чистой леводопой в лечении расстройств сна у пациентов с БП.

В исследование были включены 38 пациентов с БП легкой и умеренной тяжести (I–II стадии по Хен–Яру), имеющие проблемы со сном (инсомния, гиперсомния, яркие беспокойные сновидения, синдром беспокойных ног и др.), степень которых оценивалась самими пациентами по шкале сна при болезни Паркинсона (PDSS) суммой баллов ≥ 100 . В группе “леводопа + разагилин” выраженность нарушений сна составила 103,9 \pm 21,8 балла, в группе леводопы – 104,7 \pm 21,5 балла. Доза принимаемой леводопы – 200–300 мг в день, разагилина – 1 мг в день однократно утром. Пациенты, рандомизированные на две группы, получали лечение на протяжении 12 нед. Первичной конечной точкой было улучшение качества сна, оцениваемое на основании латентного периода сна (в часах), числа пробуждений и общей продолжительности сна.

По итогам 12-недельной терапии средний латентный период сна оказался статистически значимо меньше ($p < 0,001$), а улучшение латентного периода сна по сравнению с исходным значением – статистически значимо больше ($p = 0,001$) у пациентов группы “леводопа + разагилин” по сравнению с монотерапией леводопой (рисунок). Общая продолжительность сна оказалась значимо длиннее ($p = 0,002$), а улучшение данного показателя по сравнению с исходным значением – значимо больше ($p = 0,026$) у пациентов,

получавших разагилин вместе с леводопой, чем у пациентов, принимавших только леводопу. Между исследованными группами не было достоверных различий в среднем числе пробуждений и в изменении этого показателя по сравнению с исходными значениями.

Таким образом, при БП добавление разагилина к леводопе способствует улучшению сна и может

представлять удобную дополнительную терапевтическую опцию для пациентов, страдающих теми или иными расстройствами сна. Для более точной оценки сложной архитектуры сна у пациентов с БП требуются дополнительные исследования с использованием объективных инструментальных методов, таких как полисомнография. С учетом высокой частоты нарушений сна у данной категории

пациентов актуальной задачей является проведение длительных проспективных рандомизированных исследований по оценке эффектов разагилина при нарушениях сна на обширных выборках больных БП.

Schettino C., Dato C., Capaldo G. et al. Rasagiline for sleep disorders in patients with Parkinson's disease: a prospective observational study. Neuropsych. Dis. Treat. 2016;12:2497-502.