

## Рефераты

**Стимуляция  
субталамического ядра,  
апоморфин и инфузионная  
форма леводопы  
при болезни Паркинсона  
(исследование EuroInf 2)**

Исследовательским консорциумом EUROPAR и MDS проведена сопоставительная оценка клинической эффективности двусторонней субталамической стимуляции (STN-DBS), апоморфина (APO) и интестинальной инфузии леводопы (IJLI) в отношении качества жизни, моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона (БП). В это проспективное многоцентровое международное когортное исследование были включены 173 пациента с БП на трех вышеуказанных методах лечения – STN-DBS ( $n = 101$ ), IJLI ( $n = 33$ ) и APO ( $n = 39$ ). В исследовании применялось несколько шкал, в том числе PDQuestionnaire-8, NMSScale (NMSS), унифицированная рейтинговая шкала БП (UPDRS-III, UPDRS-IV), в каждом случае рассчитывалась эквивалентная суточная доза леводопы (LEDD). Все показатели оценивались до и через 6 мес после вмешательства. Результаты были проанализированы с помощью рангового критерия Вилкоксона или парного t-теста, также была применена поправка на множественные сравнения, учитывались демографические и клинические характеристики. В процессе динамического наблюдения во всех трех группах показатели по шкалам PDQuestionnaire-8, UPDRS-IV и NMSS значительно улучшились. Эквивалентная суточная доза леводопы существенно снизилась у пациентов с STN-DBS. В ходе

исследования отдельных доменов шкалы NMSS выявлено, что при STN-DBS уменьшалась урологическая/сексуальная дисфункция, улучшались настроение/когнитивные способности, уменьшались проблемы со сном/утомляемостью. У пациентов с IJLI кроме перечисленных также уменьшились симптомы, связанные с желудочно-кишечным трактом. Применение APO улучшало настроение/когнитивные функции, уменьшало нейропсихиатрические проблемы/галлюцинации, улучшало внимание/память. В целом STN-DBS и IJLI положительно сказывались на общей сумме баллов NMSS, тогда как APO – на нейропсихологическом/нейропсихиатрическом профиле и результатах по опроснику PDQuestionnaire-8. Представленное исследование является первым сравнением ряда ключевых характеристик, к которым относятся качество жизни, немоторные и двигательные проявления, у пациентов с STN-DBS, IJLI и APO. Для каждого варианта лечения определены основные мишени воздействия. Полученные результаты подчеркивают, что выбор метода воздействия должен основываться на целостной оценке моторных и немоторных симптомов для персонализированного подхода к лечению БП.

*Dafsari H.S., Martinez-Martin P., Rizo A. et al. EuroInf 2: subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2019;34:353-65.*

**Безопасность  
и предварительная  
эффективность  
интраназального инсулина  
при когнитивных  
нарушениях  
при болезни Паркинсона  
и мультисистемной  
атрофии**

Известно, что болезнь Паркинсона (БП) ассоциирована с когнитивными нарушениями. В работе, проведенной американскими исследователями, была сделана попытка оценить влияние интраназального инсулина (ИНИ) на когнитивные функции и двигательную активность пациентов с БП. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивали влияние 40 Ед инсулина или физиологического раствора, применяемых 1 раз в день в течение 4 нед, на когнитивные и двигательные показатели. Из 16 пациентов, включенных в исследование, 8 были рандомизированы в группу ИНИ и 6 – в группу плацебо (1 пациент не рандомизирован по причине несоответствия критериям включения, 1 пациент досрочно вышел из исследования из-за не связанного с исследованием нежелательного явления). Все пациенты оценивались на речевую беглость (FAS), по унифицированной шкале болезни Паркинсона (UPDRS) и по модифицированной шкале Хен-Яра исходно и после завершения лечения. После лечения группа ИНИ имела лучшую сумму баллов по показателю речевой активности по сравнению с группой плацебо ( $41 \pm 8,2$  против  $30,8 \pm 7,1$ ;  $p = 0,02$ ). Группа ИНИ также



имела лучшие показатели по шкале Хен–Яра ( $p = 0,04$ ) и по подшкале UPDRS-III ( $p = 0,02$ ) по сравнению с исходным уровнем. Состояние одного пациента с мультисистемной атрофией (МСА), дополнительно включенного в активную группу, на протяжении исследования оставалось стабильным, без ухудшения когнитивных функций. В группе плацебо все исследуемые показатели в процессе наблюдения не изменились. Применение ИНИ хорошо переносилось. Каких-либо эпизодов гипогликемии или серьезных побочных явлений, связанных с исследованием, либо лекарственных взаимодействий отмечено не было. По результатам исследования был сделан вывод, что ИНИ безопасен для пациентов с БП и МСА и может приводить к клинически значимым улучшениям в состоянии пациентов. Необходимы дополнительные расширенные исследования для того, чтобы подтвердить положительное воздействие ИНИ на когнитивные и моторные нарушения при дегенеративном паркинсонизме.

*Novak P., Pimentel Maldonado D.A., Novak V. Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: a double-blinded placebo-controlled pilot study. PLoS ONE. 2019;14:e0214364.*

### **Рандомизированное исследование интрапутамального введения глиального нейротрофического фактора при болезни Паркинсона**

В работе международной группы из Великобритании и Канады было исследовано влияние глиального нейротрофического фактора (GDNF) при болезни Паркинсона (БП). GDNF доставлялся интракраниально в скорлупу с двух сторон конвекционным методом в

виде дискретных инфузий с помощью специально установленного по шкальпе чрескожного порта. Проведенное исследование было одноцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. Критериями включения пациентов в исследование были возраст от 35 до 75 лет, двигательные симптомы в течение 5 лет и более, средняя степень тяжести заболевания в состоянии “выключения” (2–3-я стадия по шкале Хен–Яра, 25–45 баллов по унифицированной шкале оценки БП (UPDRS-III)) и моторные флуктуации. После имплантации устройства для доставки лекарства до рандомизации проводилась тестовая инфузия для подтверждения того, что препарат распространяется по всему объему скорлупы в концентрации выше порогового значения. Шесть пациентов были включены в пилотную стадию исследования (рандомизация 2 : 1) и 35 пациентов – в первичную стадию (рандомизация 1 : 1). Пациенты получали двусторонние интрапутамальные инфузии GDNF (120 мг на скорлупу) или плацебо каждые 4 нед в течение 40 нед. Анализ эффективности включал всех рандомизированных пациентов. Первичной конечной точкой было процентное изменение суммы баллов по шкале UPDRS-III спустя 40 нед лечения в состоянии “выключения”. Анализ первичной конечной точки ограничивался пациентами первичной стадии исследования, тогда как анализ остальных показателей включал всех пациентов обеих стадий исследования. Среднее значение по шкале UPDRS в периоде “выключения” уменьшилось на  $17,3 \pm 17,6\%$  в основной группе, получающей препарат, и на  $11,8 \pm 15,8\%$  в группе плацебо ( $p = 0,41$ ). Вторичные конечные точки также не показали значимых различий между группами. В результате специального

анализа были выявлены 9 пациентов (43%) в основной группе со значительным клиническим двигательным улучшением ( $\geq 10$  баллов в состоянии “выключения”,  $p = 0,0008$ ), в группе плацебо таких пациентов не было. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -DOPA показано статистически значимое повышение накопления лиганда в скорлупе только в основной группе: от 25% в передних отделах левой скорлупы ( $p = 0,0009$ ) до 100% в задних отделах скорлупы с двух сторон ( $p < 0,0001$ ). Согласно результатам исследования, GDNF является хорошо переносимым и безопасным препаратом, каких-либо серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Хотя в исследовании не выявлены различия по первичной конечной точке, однако ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -DOPA продемонстрировала, что конвекционная доставка GDNF дискретными инфузиями позволяет эффективно распределять препарат по всему объему скорлупы. Перспективно дальнейшее изучение потенциала GDNF у пациентов с БП.

*Whone A., Luz M., Boca M. et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. Brain. 2019;142:512-25.*

### **Микроструктурные изменения дентато-рубри-таламического тракта после транскраниальной МР-направленной фокусированной ультразвуковой абляции постероventрального Vim при эссенциальном треморе**

Эссенциальный тремор (ЭТ) является наиболее распространенным двигательным расстройством среди взрослого населения. У пациентов, которые не поддаются

медикаментозной терапии, в качестве эффективного подхода к лечению рассматривается функциональная нейрохирургия, в частности (с недавних пор) методика фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ). Однако структурные изменения головного мозга после таламотомии, с которой связано клиническое улучшение, до сих пор не до конца ясны. В обозреваемой работе проводилось исследование диффузионно-взвешенных изображений в группе из 24 пациентов с ЭТ исходно и через 3 мес после односторонней таламотомии с помощью транскраниальной МР-ФУЗ (деструкция постероventральной части Vim-ядра). Микроструктурные изменения дентато-рубро-таламического тракта (ДРТТ) определялись количественно с помощью МР-трактографии, а затем сопоставлялись с клиническим улучшением состояния пациентов через 3 мес и через 1 год после оперативного вмешательства. Кроме того, были оценены изменения двух соседних путей – кортикоспинального тракта и медиальной петли, а также связь между этими изменениями и наличием побочных эффектов. Таламическая деструкция вызывала местные и отдаленные изменения ДРТТ, каждое из которых коррелировало с клиническим улучшением. Среди нежелательных явлений после таламотомии неустойчивость при ходьбе была ассоциирована с большими изменениями в ДРТТ, тогда как появление парестезий было связано с большим вовлечением в деструкцию медиальной петли. Работа представляет крупную серию исследований, описывающих микроструктурные изменения после таламотомии с помощью МР-ФУЗ при ЭТ. Полученные результаты свидетельствуют, что клиническое улучшение связано с избиратель-

ным воздействием на компоненты сложного церебелло-таламо-кортикального пути, подтверждая, таким образом, что трактография может помочь в выборе мишени для таламотомии.

*Pineda-Pardo J.A., Martínez-Fernández R., Rodríguez-Rojas R. et al. Microstructural changes of the dentato-rubro-thalamic tract after transcranial MR guided focused ultrasound ablation of the posteroventral VIM in essential tremor. Hum. Brain Map. 2019. doi: 10.1002/hbm.24569.*

### Длинные некодирующие РНК генов, ассоциированных с нейродегенерацией, снижены при болезни Паркинсона

К настоящему времени с помощью транскриптомного анализа выявлено большое количество длинных некодирующих РНК (нкРНК), экспрессирующихся в мозге и связанных с неврологическими заболеваниями. Однако остается вопрос, связаны ли уровни экспрессии длинных нкРНК с патогенезом болезни Паркинсона (БП). В работе, проведенной учеными из Греции, было показано, что ряд длинных нкРНК, находящихся рядом с транскрипционными областями “паркинсонических” генов, включая *SNCA*, *LRRK2*, *PINK1*, *DJ-1*, *UCH-L1*, *MAPT* и *GBA1*, экспрессируются в дофаминергических клетках человека и выявляются в аутопсийных образцах пациентов с БП – в коре, черной субстанции и мозжечке. Интересно, что уровень этих длинных нкРНК увеличивался в процессе нейрональной дифференцировки клеток линии SH-SY5Y и дофаминергических нейронов, получаемых из фибробластов и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с БП. Важно отметить, что в работе найдены шесть длинных нкРНК, уровень экспрессии которых сни-

жен в клетках черной субстанции, и три длинных нкРНК, экспрессия которых снижена в мозжечке пациентов с БП по сравнению с контролем. Одновременно с этим уровни мРНК гена *SNCA* увеличены в черной субстанции, а уровни мРНК генов *LRRK2* и *PINK1* снижены в черной субстанции и мозжечке у пациентов с БП по сравнению с контролем, что указывает на возможную связь между профилем экспрессии соответствующих длинных нкРНК и близлежащих генов паркинсонизма. Интересно, что измененный уровень экспрессии всех выявленных длинных нкРНК также обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови, а четыре из них также и в экзосомах цереброспинальной жидкости. Полученные различия указывают на потенциальную возможность использования их в качестве диагностических маркеров БП. Результаты работы свидетельствуют о возможности участия найденных длинных нкРНК в патогенезе заболевания, так как они могут быть связаны с регуляцией соседних “паркинсонических” генов. Помимо биомаркерной роли выявленные нкРНК могут использоваться в качестве потенциальных мишеней для разработки терапии БП.

*Elkouris M., Kouroupi G., Vourvoukeli A. et al. Long non-coding RNAs associated with neurodegeneration-linked genes are reduced in Parkinson's disease patients. Front. Cell. Neurosci. 2019;13:58.*

### Паттерны микроРНК, общие для болезни Альцгеймера и для болезни Паркинсона, и их предполагаемое влияние на симбиотическую кишечную микрофлору

С появлением секвенирования нового поколения (NGS) микроРНК заняли важное место в ландшафте генетических исследо-

ваний. Они стали доказанными диагностическими маркерами для некоторых неврологических патологий (рассеянный склероз, рак легких). В последнее время широко обсуждается их важная роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). По-видимому эти заболевания сопровождаются изменениями в паттернах экспрессии микроРНК. В связи с этим предпринимаются попытки использования микроРНК из различных биоматериалов для оценки прогрессирования заболевания и в диагностических целях. Помимо этого стало очевидно, что симбиотические (комменсальные) микроорганизмы могут играть важную роль в патогенезе различных нозологических форм: так, было показано, что по сравнению со здоровыми лицами состав этих микроорганизмов значительно отличается у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Поскольку недавно было установлено, что секретируемые микроРНК способны проникать в микроорганизмы, можно предположить, что микроРНК хозяина также влияет на микробную экосистему кишечника. Если это так, то микроРНК могут играть центральную роль в формировании “патологического” профиля микрофлоры и в связи с ней воздействовать на характеристики нейродегенеративных заболеваний. Исходя из указанных предпосылок был: 1) составлен список микроРНК, о которых известно, что они связаны с БА и/или БП; 2) проведен *in silico* поиск сайтов-мишеней для связывания этих микроРНК с последовательностями метагенома кишечника человека; 3) определен список значимых совпадений, которые потенциально могут иметь отношение к этиологии БА и/или БП. Изучение белков, связанных с бактериаль-

ной секрецией, биосинтезом липополисахаридов и образованием биопленок, позволило выявить 37 бактериальных белков, на синтез которых могли влиять микроРНК человека. Выявленные связи микроРНК с бактериальными биологическими процессами, а также с БА и БП еще предстоит проверить в экспериментах *in vivo*. Однако уже сейчас полученные результаты открывают новый подход к исследованию нейродегенеративных заболеваний в свете регуляции микробиома.

*Hewel C., Kaiser J., Wierzeiko A. et al. Common miRNA patterns of Alzheimer's disease and Parkinson's disease and their putative impact on commensal gut microbiota. Front. Neurosci. 2019;13:113.*

### Моделирование болезни Паркинсона на органоидах среднего мозга

Моделирование болезни Паркинсона (БП) с использованием наиболее современных экспериментальных моделей *in vitro* – значимый инструмент для изучения механизмов БП и раскрытия неизвестных аспектов этого нейродегенеративного заболевания. В обзоре авторы показали, что трехмерная (3D) дифференцировка нейральных прогениторных клеток вентральной пластинки среднего мозга ведет к формированию органоидов, демонстрирующих ключевые характеристики человеческого среднего мозга. Эти органоиды состоят из дофаминергических нейронов среднего мозга (ДНСМ), продуцирующих и секретирующих дофамин. Органоиды среднего мозга, полученные в результате клеточного репрограммирования от пациентов с БП – носителей мутации *LRRK2-G2019S*, воспроизводят типичный для данной формы БП фенотип. Автоматическая высоко-разрешающая визуализация показала снижение числа и дезоргани-

зацию ДНСМ в культурах *LRRK2-G2019S* по сравнению с контрольными органоидами. Уровень маркера вентральной пластинки *FOXA2*, необходимого для генерации ДНСМ, повышается в клетках “паркинсонического” органоида среднего мозга, позволяя предполагать наличие дефекта развития нервной системы в ДНСМ, экспрессирующей *LRRK2-G2019S*. Таким образом, представлен надежный и перспективный метод создания человеческих 3D-органоидов среднего мозга, содержащих ДНСМ, с целью изучения патогенетических механизмов БП.

*Smits L.M., Reinhardt L., Reinhardt P. et al. Modeling Parkinson's disease in midbrain-like organoids. NPJ Parkinsons Dis. 2019;5:5.*

### Обонятельная анозогнозия является предиктором когнитивных нарушений и деменции при болезни Паркинсона

Пациенты с болезнью Паркинсона (БП) часто не знают о своем сниженном обонянии, несмотря на то что гипосмия обнаруживается уже на ранних стадиях заболевания. В исследовании, проведенном южнокорейскими учеными, оценивалась обонятельная анозогнозия в качестве предиктора когнитивных нарушений при БП. В это ретроспективное когортное исследование были включены 77 пациентов с БП, которым проведены оценка обоняния и нейропсихологическое тестирование с последующим 5-летним динамическим наблюдением. По степени обонятельных нарушений и осведомленности об их наличии пациенты были разделены на три группы: 1) пациенты с нормосмией (n = 15); 2) пациенты с гипосмией без обонятельной анозогнозии (n = 40); 3) пациенты с гипосмией и с обонятельной анозогнозией (n = 22). С помощью линейной модели и

анализа выживаемости группы сравнивались по скорости снижения когнитивных функций и конверсии в деменцию. У большей части пациентов в 3-й группе с гипосмией и обонятельной анозогнозией отмечались умеренные когнитивные нарушения при исходном тестировании (77,3%) и большой процент конверсии в деменцию при динамическом наблюдении (50%). В этой группе наблюдалось более быстрое нарастание дисрегуляторных нарушений и общей когнитивной дисфункции по сравнению с двумя другими группами. Анализ Каплана–Мейера показал, что коэффициент конверсии в деменцию был значительно выше в группе с анозогнозией, чем в группах с нормосмией ( $p = 0,007$ ) и с гипосмией без анозогнозии ( $p = 0,038$ ). По результатам регрессионного анализа Кокса обонятельная анозогнозия оставалась значимым предиктором развития деменции в группе с гипосмией и анозогнозией по сравнению с группой с нормосмией (скорректированное отношение рисков 3,30; 95% доверительный интервал 1,10–8,21). Таким образом, обонятельная анозогнозия у пациентов с БП является предиктором снижения когнитивных функций и конверсии в деменцию.

Yoo H.S., Chung S.J., Lee Y.H. et al. *Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. J. Neurol. 2019. doi: 10.1007/s00415-019-09297-x.*

### **За рамками нейронов: роль клеточно- специфичной регуляции генов в наследовании болезни Паркинсона**

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется потерей nigrostriальных дофаминергических нейронов и накоплением в них  $\alpha$ -синуклеина, в связи с чем БП часто рассмат-

ривается как “нейрональное” заболевание. Тем не менее в последние годы появились доказательства, свидетельствующие о вовлечении в патогенез заболевания глиальных клеток, таких как астроциты и микроглия. В проведенном исследовании были использованы регрессионный анализ неравновесного сцепления, исследование экспрессии в зависимости от типа клеток нескольких областей мозга и клеточно-специфичная геномная аннотация для того, чтобы связать генетические находки при БП с определенными типами клеток мозга. В работе было обнаружено, что варианты, ассоциированные с БП, не связаны с какими-либо определенными областями мозга или с головным мозгом в целом и не ассоциированы с определенными клеточными типами центральной нервной системы. При этом была обнаружена связь БП с набором определенных лизосомальных генов, экспрессируемых в астроцитах, микроглии и олигодендроцитах, а также с генами, чувствительными к потере функции, которые экспрессируются во всех исследованных клеточных популяциях. Полученные результаты показывают, что локусы риска БП ассоциированы не с определенными типами клеток или отдельными областями мозга, а скорее с глобальными клеточными процессами, обнаруживаемыми в нескольких типах клеток.

Reynolds R.H., Botia J., Nalls M.A. et al. *Moving beyond neurons: the role of cell type-specific gene regulation in Parkinson's disease heritability. NPJ Parkinsons. Dis. 2019. doi: 10.1038/s41531-019-0076-6.*

Сразу две недавние публикации посвящены новым возможностям реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона, осложненной развитием постуральных нарушений, с использованием технологии

неинвазивной стимуляции блуждающего нерва.

### **Неинвазивная стимуляция блуждающего нерва улучшает ходьбу и уменьшает застывания при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона**

Фармакологические возможности помощи пациентам с нарушениями ходьбы при болезни Паркинсона (БП) остаются крайне ограниченными, а методика глубокой стимуляции мозга, которая может помочь части больных, является инвазивной и чревата различными осложнениями. На основании некоторых экспериментальных работ в клинике одного из неврологических центров Колкаты (Индия) было инициировано пилотное исследование неинвазивной вагусной стимуляции (транскутанное воздействие на область левого блуждающего нерва с помощью портативного аппарата “gammaCORE”) у 19 пациентов с БП и расстройствами ходьбы (средний возраст 63 года), в том числе у 12 с застываниями при ходьбе. Проводилось по 2 сеанса стимуляции длительностью 120 с и перерывом между сеансами 15 мин. Оценка параметров ходьбы проводилась перед стимуляцией и спустя 15 мин после нее с использованием электронной дорожки и опросника застываний при ходьбе (FOG-Q), оценка двигательных функций – по части III шкалы UPDRS. После 2 сеансов стимуляции наблюдалось значимое уменьшение суммы баллов по шкале UPDRS III – с 50,81 до 44,29 ( $p = 0,0001$ ), а также улучшение ряда пространственно-временных параметров ходьбы – числа шагов, скорости, длины шага и др. Видеоанализ пациентов с застываниями показал уменьшение времени поворота, числа шагов, требующихся для



поворота (этот показатель изменился статистически значимо) и числа шагов в стартовом “топтании”. Процедура хорошо переносилась пациентами. Полученные данные, по мнению авторов, обосновывают необходимость организации многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования неинвазивной вагусной стимуляции у пациентов с БП.

*Mondal B., Choudhury S., Simon B. et al. Noninvasive vagus nerve stimulation improves gait and reduces freezing of gait in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2019; doi: 10.1002/mds.27662.*

### Неинвазивная стимуляция блуждающего нерва с целью воздействия на нарушения ходьбы при болезни Паркинсона

Результаты недавних исследований свидетельствуют, что в развитии функциональных нарушений ходьбы при болезни Паркинсона (БП) важный вклад вносят утрата холинергических нейронов переднебазальных отделов мозга (базальное ядро Мейнерта) и ствола мозга (педункулопонтинное ядро). Неинвазивной техникой, которая активирует холинергический круг и интенсивно изучается в последнее время при неврологических заболеваниях, является неинвазивная стимуляция блуждающего нерва. Точный механизм действия процедуры не вполне ясен, но предполагается, что эффект косвенно опосредуется через холинергические противовоспалительные пути, нарушенные в условиях центральной холинергической дисрегуляции. Целью пилотного исследования ученых из Великобритании была оценка влияния однократной процедуры неинвазивной вагусной стимуляции на дофа-резистентные характеристики ходьбы (вариабельность длительности и

длины шага) у пациентов с БП. Всего было рекрутировано 30 пациентов с БП: 15 получили однократную (120 с) транскутанную стимуляцию области левого блуждающего нерва с помощью аппарата “gammaCORE”, 15 – ложную стимуляцию (воздействие тем же аппаратом с генерацией электрического тока, недостаточного для вагусной активации). Оценка ходьбы проводилась в состоянии “включения” в рамках 1-часового промежутка до и после стимуляции: анализировались разнообразные параметры спокойной ходьбы в течение 2 мин (включая отрезок на специальной электронной дорожке). В активной группе после воздействия уменьшилась вариабельность длины и скорости шага; в группе контроля эти показатели увеличились, причем различия в изменении вариабельности длины шага между активной и контрольной группами оказались статистически значимыми ( $-5,6$  vs  $25,4\%$ ;  $p = 0,045$ ). Таким образом, полученные предварительные результаты показывают, что дофа-резистентные параметры ходьбы могут улучшаться под воздействием неинвазивной транскутанной стимуляции блуждающего нерва. Требуется дальнейшие многоцентровые исследования этой методики на больших выборках пациентов с БП, которые позволят определить оптимальные параметры стимуляции (число сеансов, интенсивность стимуляции и т.д.).

*Morris R., Yarnall A.J., Hunter H. et al. Noninvasive vagus nerve stimulation to target gait impairment in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2019. doi: 10.1002/mds.27664.*

### Место метода фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении эссенциального тремора: Декларация Американского общества стереотаксической и функциональной нейрохирургии (American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, ASSFN)

#### Резюме

*Цель Декларации:*

1) представить обобщение лучших доказательных работ с целью сориентировать организаторов здравоохранения в применении методики фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) в лечении эссенциального тремора (ЭТ);  
2) установить единое мнение экспертов по данной проблеме и области, нуждающиеся в дальнейшем исследовании.

*Показания к применению МР-ФУЗ как опции в лечении пациентов с ЭТ включают все из нижеследующих критериев:*

- 1) подтвержденный диагноз ЭТ;
- 2) недостаточность ответа, непереносимость или медицинские противопоказания к применению как минимум двух препаратов для лечения ЭТ, один из которых должен быть препаратом первого ряда;
- 3) тремор конечностей, влияющий на качество жизни пациента;
- 4) односторонний тремор.

*Противопоказания к применению МР-ФУЗ:*

- 1) необходимость двусторонней таламотомии с применением МР-ФУЗ;
- 2) применение МР-ФУЗ контралатерально проведенной ранее таламотомии;

3) невозможность проведения магнитно-резонансной томографии по медицинским соображениям; 4) коэффициент плотности костей черепа (соотношение плотности кортикальной и губчатой массы костей) менее 0,40.

Рекомендации сделаны на основании одного рандомизированного двойного слепого исследования с контрольной группой “ложной хирургии” и нескольких неконтролируемых клинических исследований, а также прямого сравнения различных хирургических модальностей без влияния предпочтений пациентов, различий в показаниях и требований послеоперационного наблюдения.

### Детализация Декларации

#### *Распространенность и социальная значимость ЭТ*

Эссенциальный тремор – наиболее частое двигательное расстройство, за исключением синдрома беспокойных ног. Распространенность ЭТ в популяции США составляет от 0,3 до 5,55%. Хотя ЭТ не снижает продолжительность жизни, он ведет к прогрессирующей инвалидизации и значительно влияет на функциональную активность, социализацию и качество жизни, причем в отношении ряда привычных функций (еда, питье, письмо и др.) это влияние даже больше, чем при болезни Паркинсона.

#### *Медикаментозное и хирургическое лечение ЭТ*

Лечение пациентов с ЭТ остается симптоматическим. Первой линией является фармакотерапия – пропранолол либо примидон, которые эффективны примерно у 70% больных. Препараты второй линии (габапентин, карбамазепин и др.) менее значимы. Фармакотерапия может быть ограничена в силу недостаточной эффективности, противопоказаний к приему конкретных препаратов, побочных эффектов. Хирургическое

лечение рассматривается в контексте этих ограничений медикаментозной терапии.

Традиционные хирургические опции у пациентов с ЭТ включают радиочастотную таламотомию (открытую операцию), таламотомию с применением гамма-ножа и глубинную стимуляцию мозга (DBS), при этом все упомянутые процедуры направлены на вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM). Согласно Рекомендациям Американской академии неврологии по лечению ЭТ, для открытой таламотомии и DBS в литературе есть достаточные доказательства эффективности, но остаются вопросы относительно выбора операции.

#### *Эффективность таламотомии с применением МР-ФУЗ*

Метод фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии сочетает воздействие высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком, нагревающим и разрушающим “мишень” в мозге с помощью сотен точно направленных ультразвуковых пучков, с магнитно-резонансной томографией в реальном времени, позволяющей визуализировать процесс деструкции с помощью специального термографического мониторинга с учетом церебральной анатомии конкретного пациента. Метод фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии является неизвазивной процедурой без необходимости нанесения фрезевых отверстий и проведения радиочастотного электрода (диаметром 1–2 мм) через вещество полушария мозга по направлению к VIM-ядру. Эффективность МР-ФУЗ подтверждена несколькими открытыми исследованиями и одним проспективным двойным слепым исследованием с контролем в виде “ложной хирургии” (суммарно в этой работе было рекрутировано

76 пациентов в соотношении 3 : 1 в пользу группы таламотомии). Спустя 3 мес после вмешательства в группе таламотомии выраженность тремора рук уменьшилась в среднем на 47% в сравнении с 0,1% в группе “ложной хирургии” ( $p < 0,001$ ), и достигнутое улучшение сохранялось на протяжении 1 года. Общая оценка по рейтинговой шкале тремора (CRST) также значимо ( $p < 0,001$ ) улучшилась в группе таламотомии (41%) по сравнению с контролем (2%) через 3 мес после операции, и эффект сохранялся спустя 12 мес (35%), несмотря на то, что операция была лишь односторонней. Столь же убедительным было и уменьшение инвалидизации (еда, питье и т.д.).

#### *Длительность эффектов МР-ФУЗ*

Chang et al. в 2018 г. представили результаты 2-летнего наблюдения за 67 из 76 пациентов с ЭТ, подвергнутых МР-ФУЗ. Выраженность тремора была меньше исходной на 53% через 1 год и на 56% через 2 года после операции со сходным уменьшением уровня инвалидизации спустя 1 и 2 года. Был сделан вывод об отсутствии долговременных осложнений операции. Этой же группой совсем недавно было показано, что спустя 4 года сохранялось улучшение, достигнутое в отношении тремора рук (56%) и инвалидизации (63%); более того, постуральный тремор уменьшился на 70%.

#### *Безопасность МР-ФУЗ*

Ранние побочные эффекты МР-ФУЗ в контролируемых исследованиях, особенно нарушения ходьбы и парестезии, имели место у 36 и 38% больных соответственно, но к концу 1-го года наблюдения они уменьшались до 9 и 14%; большинство из них были легкими или умеренными и обычно разрешались к концу 1-го года. Серьезные побочные эффекты через год после вмешательства имели место лишь в 1,6% случаев, причем

некоторые не были связаны непосредственно с операцией (например, эмболический инсульт в отдаленной области мозга). Как и ожидалось, не было зарегистрировано таких типичных для открытых операций осложнений, как кровоизлияние в мозг или инфекции. Согласно полученному опыту, спустя 4 года после МР-ФУЗ у всех пациентов, доступных для наблюдения, имевшие место неврологические побочные эффекты процедуры полностью исчезли. Показано, что общая частота осложнений через год после операции составляет: для МР-ФУЗ – 4,4%, для открытой радиочастотной таламотомии – 11,8%, для DBS – 21,1%.

**Сравнительный анализ применения МР-ФУЗ и других хирургических методов**

До настоящего времени нет строгих сравнительных исследований МР-ФУЗ и других хирургических методов вмешательства на таламусе при ЭТ. В таких неопределенных случаях в медицине обычно принимаются во внимание социальные/демографические соображения, а также, что немаловажно, предпочтения пациента.

- DBS: есть несколько факторов, которые заставляют отвергнуть выбор этой технологии у пациентов с несомненными показаниями к операции. Среди них – противопоказания для установки постоянных имплантов (например, инфекции в анамнезе); повреждение скальпа или тонкий скальп с повышенным риском эрозий; затруднения повторных визитов в специализированный центр для коррек-

ции программ стимуляции и др. Эти факторы значимы для весьма большого числа пациентов.

- Соображения, по которым больные могут отказаться от открытой радиочастотной таламотомии, включают риск геморагических осложнений либо нежелание подвергаться дискомфорту, связанному с открытым вмешательством на мозге и черепе (например, этап высверливания фрезевых отверстий в черепе нередко проводится в состоянии бодрствования).

Соответственно, во всех указанных случаях МР-ФУЗ может рассматриваться в качестве альтернативы.

Метод фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии не может быть рекомендован пациентам с ЭТ, имеющим противопоказания для магнитно-резонансной томографии, или тем, у кого коэффициент плотности костей черепа (соотношение плотности кортикальной и губчатой массы костей) составляет менее 0,40. Кроме того, в настоящее время МР-ФУЗ не рекомендован для двусторонней таламотомии или для вмешательства на стороне, контралатеральной проведенной ранее (с помощью любой техники) таламотомии. Наконец, на сегодняшний день недостаточно данных для рекомендаций применять МР-ФУЗ в лечении ЭТ, если первичным показанием при этом является тремор головы или голоса.

**Будущие исследования МР-ФУЗ**

Для более детальной оценки рисков, пользы и альтернативных подходов в лечении ЭТ требуются

длительные наблюдательные исследования, выполненные на больших выборках пациентов. Нуждаются в уточнении точки цели, мощность ультразвукового воздействия и температурные пределы, а также корреляции этих параметров с клиническими исходами вмешательств. Следует отметить при этом, что в обозримом будущем в силу целого ряда причин вряд ли возможно проведение прямых объективных сравнительных исследований МР-ФУЗ и DBS у больных с тремором.

**Заключение**

Таким образом, МР-ФУЗ – новая эффективная и безопасная лечебная опция для пациентов с медикаментозно рефрактерным ЭТ. Показания к нему по ряду позиций отличаются от показаний к DBS, как и предпочтения пациентов в отношении этих операций, причем в ближайшее время нельзя рассчитывать на четкое установление приоритета одной процедуры над другой. Этот метод может быть рекомендован пациентам с ЭТ, понимающим все выгоды, риски и альтернативы этой процедуры и имеющим значительную инвалидизацию, у которых можно предполагать, что одностороннее воздействие (в отношении доминантной или недоминантной руки) приведет к существенному функциональному улучшению.

*Pouratian N., Baltuch G., Jeff Elias W., Gross R. ASSFN position statement on MR-guided focused ultrasound for the management of essential tremor. American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2019.*