

## Рефераты

### Уровень NFL в плазме крови позволит дифференцировать болезнь Паркинсона от атипичного паркинсонизма

Оценивалась диагностическая значимость определения уровня легких цепей нейрофиламентов (NFL) в плазме крови пациентов с синдромом паркинсонизма неясной этиологии. В начале исследования у пациентов с паркинсонизмом была собрана кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ). Клинический диагноз болезни Паркинсона (БП) или одного из заболеваний спектра атипичного паркинсонизма (АП) был установлен спустя 3 года наблюдения и подвергался пересмотру максимум через 12 лет при наличии более продолжительных случаев наблюдения. В конечном счете уровень NFL определялся в плазме крови у 55 пациентов с клиническим диагнозом БП и у 29 пациентов с АП (мультисистемная атрофия – 22, прогрессирующий надъядерный паралич – 7), а также у 53 человек контрольной группы, не имевших неврологических заболеваний. В результате обнаружен повышенный уровень содержания NFL в крови у больных группы АП (среднее значение  $23,8 \pm 10,2$  нг/л) в сравнении с группой БП (среднее значение  $10,4 \pm 4,9$  нг/л) и группой контроля (среднее значение  $11,5 \pm 6,5$  нг/л;  $p < 0,0001$ ), точность исследования до 91% (чувствительность 86%, специфичность 85%). Во всех группах пациентов уровень NFL сыворотки коррелировал с уровнем NFL ЦСЖ ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,0001$ ), он также коррелировал с возрастом в группе

пациентов с БП ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ) и в группе контроля ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,0001$ ). Таким образом, уровень NFL сыворотки крови значимо повышен при АП по сравнению с БП, что позволяет с высокой точностью дифференцировать случаи АП от БП. По мнению авторов, определение уровня NFL сыворотки крови может быть полезным для использования в качестве биомаркера АП даже на ранних стадиях заболевания, когда клинические симптомы не являются очевидными.

*Marques T.M., van Rumund A., Oeckl P. et al. Serum NFL discriminates Parkinson disease from atypical parkinsonisms. Neurology. 2019;92(13):e1479-86.*

### Случай суицида и суицидальные попытки при стимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона

Устанавливали частоту завершенных суицидов и попыток к суициду после имплантации электродов и электрической стимуляции области субталамического ядра (STN-DBS) в одноцентровой когорте пациентов, а также факторы риска, ассоциированные с данными событиями. В исследование ретроспективно включались пациенты с болезнью Паркинсона (БП), которым выполнялась билатеральная субталамическая имплантация электродов. Все пациенты наблюдались и получали лечение в Grenoble University Hospital (Франция) с 1993 по 2016 г. Для каждого пациента, у которого зарегистрирован случай завершеного суицида или попытка к суициду, подбирались по 2 пациента с БП и STN-DBS без суицидальных

эпизодов, сопоставимых по возрасту ( $\pm 1$  год), полу и году выполняемого хирургического вмешательства ( $\pm 2$  года). Проводилась детальная оценка данных предоперационного и постоперационного нейропсихологического осмотра, включающего оценку суммы баллов по шкале депрессии Бека и шкале лобной дисфункции. Всего в исследование включено 534 пациента с БП. Процент завершенных суицидов и суицидальных попыток составил 0,75% (4 из 534) и 4,11% (22 из 534) соответственно. Наблюдаемая частота суицидов была выше в первый год после оперативного вмешательства по сравнению с ожидаемым уровнем риска суицидов в данной возрастной/половой группе согласно National Observatory on Suicide Risks (стандартизированный коэффициент смертности составил 8,1). Этот показатель оставался одинаковым в течение второго и третьего послеоперационных годов. При сравнении 26 пациентов, завершивших/делавших суицидальную попытку, и 52 пациентов группы контроля было показано, что в первой группе отмечались большая частота суицидальных мыслей и психотических симптомов, более высокий процент психиатрических заболеваний в семейном анамнезе, более высокая частота приема психотропных препаратов (антидепрессанты, антипсихотики, анксиолитики) и худшие показатели по шкалам лобной дисфункции и шкале депрессии Бека. Таким образом, необходимо иметь настороженность относительно суицидального поведения после выполнения операции STN-DBS, особенно в первые 3 года заболевания. Рекомендуются тщательная мульт-



тидисциплинарная оценка и длительный период наблюдения с целью своевременного распознавания и лечения этого потенциально предотвратимого риска смертности.

*Giannini G., Francois M., Lhomme E. et al. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. Neurology. 2019;93:e97-105.*

### Повышение дозы карбидопы в комбинации с леводопой и энтакапоном может улучшить состояние пациентов с болезнью Паркинсона в периоде “выключения”

Изучали возможность улучшения состояния пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и моторными флуктуациями в периоде “выключения” путем повышения фиксированной дозы карбидопы до 65 или 105 мг (ODM-101/65 и ODM-101/105) в комбинации с 75, 100, 125 или 150 мг леводопы и 200 мг энтакапона; сравнение при этом проводилось со стандартной комбинацией леводопа/карбидопа 4 : 1 и 200 мг энтакапона (LCE) в течение 4-недельного периода лечения. Дизайн: рандомизированное двойное слепое контролируемое с помощью двух плацебо с активным контролем перекрестное многоцентровое исследование фазы II у пациентов с БП и моторными флуктуациями. В исследование включены 1017 пациентов (средний возраст 67,0 лет; ежедневная продолжительность периода “выключения” 5,3 ч; средняя дневная доза леводопы 610 мг). Средние изменения продолжительности периода “выключения” по сравнению с базовым уровнем составили для ODM-101/65 1,53 ч ( $p = 0,02$  при сравнении с LCE), для ODM-101/105 – 1,57 ч ( $p = 0,01$  при сравнении с LCE), а для LCE – 0,91 ч. Изменения продолжительности периода “включе-

ния” без дискинезий в дневное время составили 1,54 ч ( $p = 0,005$  при сравнении с LCE), 1,38 ч ( $p = 0,0214$  при сравнении с LCE) и 0,69 ч соответственно. Изменения продолжительности периода “включения”, осложненного дискинезиями, составили  $<0,1$  ч и не показали достоверных различий между разными режимами лечения. У пациентов с высокой активностью фермента КОМТ, ассоциированной с генотипами Val/Met или Val/Val, отмечалось более значительное уменьшение длительности периода “выключения” при использовании ODM-101/65 и ODM-101/105 по сравнению с LCE ( $p = 0,015$  и  $p = 0,006$ ). Не отмечено значимых различий относительно безопасности и толерантности разных схем терапии. Наиболее частыми побочными эффектами, ассоциированными с лечением, являлись тошнота, головокружение, дискинезии, которые в большинстве случаев имели легкую и среднюю степень тяжести. Среди серьезных побочных эффектов, ассоциированных с проводимым лечением, отмечены диарея (ODM-101/105 и LCE), ишемия миокарда и повышение уровня креатинкиназы крови (LCE). Таким образом, повышение дозы карбидопы в комбинации с леводопой и энтакапоном может быть эффективной стратегией при лечении моторных флуктуаций у пациентов с БП для уменьшения выраженности и длительности периода “выключения” в дневное время. Выполнение генотипирования пациентам с БП для уточнения активности КОМТ может быть дополнительным методом исследования при составлении индивидуальной терапевтической стратегии.

*Trenkwalder C., Kuoppamäki M., Vahteristo M. et al. Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves “off” time in a randomized trial. Neurology. 2019;92(13):e1487-96.*

### Исследование МР-направленной генной терапии с введением GDNF в область скорлупы в развернутых стадиях болезни Паркинсона

Ввиду того что существующее лечение болезни Паркинсона (БП) носит исключительно симптоматический характер, давно ведутся работы по поиску и оценке эффективности нейропротективных агентов для данной патологии. К их числу относится глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Клинические исследования с доставкой GDNF в мозг путем вентрикулярной или паренхиматозной инфузии показали неубедительный или отрицательный результат, что может говорить об отсутствии избирательного влияния данного фактора на nigrostriatalные нейроны. Исследование с доставкой гомолога GDNF (Neurturin) с помощью аденоассоциированного вируса серотипа 2 (AAV2) в область скорлупы также показало отрицательный результат. В обзорном исследовании представлены результаты работ, направленных на усиление терапевтического действия GDNF. Целью была оценка безопасности и переносимости конвекционно-усиленной доставки вектора AAV2 – носителя GDNF (AAV2-GDNF) – к области скорлупы с двух сторон у пациентов с БП. В исследование включено 13 пациентов с развернутыми стадиями БП, которым произвели одномоментную инфузию AAV2-GDNF и гадотеридола (суррогатный МР-маркер, позволяющий отслеживать инфузию вектора) в объеме 450 мкл в каждое полушарие с использованием эскалационных доз:  $9 \times 10^{10}$  вирусных частиц (в.ч.) ( $n = 6$ ),  $3 \times 10^{11}$  в.ч. ( $n = 6$ ) и  $9 \times 10^{11}$  в.ч. ( $n = 1$ ). Проводился интраоперационный МР-мониторинг распределения инфузии.

Всем включенным в исследование пациентам проводились оценка по шкале UPDRS и позитронная эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -флюородопой перед выполнением операции, а также через 6 и 18 мес после оперативного вмешательства. В работе для AAV2-GDNF показана хорошая переносимость без проявлений клинической и радиологической токсичности. Среднее покрытие области скорлупы составило 26%. Сумма баллов по шкале UPDRS оставалась стабильной. У 10 из 13 и у 12 из 13 пациентов показано повышение захвата  $^{18}\text{F}$ -флюородопы (Ki value) через 6 и 18 мес после инфузии соответственно (процент повышения Ki 5–274 и 8–130%; медиана – 36 и 54%). Различия между значениями Ki value исходного уровня и через 6 и 18 мес наблюдения были статистически значимыми ( $p < 0,0002$ ). Таким образом, показана безопасность и хорошая переносимость инфузии AAV2-GDNF. Повышение захвата  $^{18}\text{F}$ -флюородопы подтверждает положительное нейротрофическое влияние данной процедуры на дофаминергические нейроны.

Heiss J. D., Lungu C., Hammoud D. A. et al. Trial of magnetic resonance-guided putaminal gene therapy for advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019;34(7):1073-8.

### Профили МР-морфометрии при разных вариантах мультисистемной атрофии и их значение при проведении дифференциальной диагностики

МР-морфометрия представляет ценной методикой для раннего обнаружения признаков стриатонигральной дегенерации (СНД) и оливопонтocerebellарной атрофии (ОПЦА) – двух форм мультисистемной атрофии (МСА). Средняя мозжечковая ножка (СМН) является наиболее поражае-

мым регионом мозга в пределах оливопонтocerebellарной системы, а при нейровизуализационных исследованиях показана большая атрофия в области моста и СМН у пациентов с МСА по сравнению с болезнью Паркинсона (БП). Ввиду значительного развития алгоритмов обработки МР-изображений, включающих автоматизированную компартиментализацию головного мозга на различные регионы, расчет объема и пр. (алгоритм автоматизированной сегментации внутренних анатомических структур), в настоящее время возможно локализовать и оценить паттерн атрофии головного мозга, специфичный для конкретного заболевания, при сравнении с сопоставимой по полу и возрасту контрольной группой. Например, недавно была показана надежность данного подхода для дифференцирования прогрессирующего надъядерного паралича с синдромом Ричардсона и МСА типа Р (паркинсонический тип) от БП. Целью исследования являлась интеграция информации о СМН в существующий атлас магнитно-резонансной томографии для автоматизированной сегментации внутренних анатомических структур, а также оценка диагностических свойств нового атласа для дифференциальной диагностики МСА (паркинсонический и мозжечковый варианты) и БП. Для установления автоматизированной сегментации структур головного мозга, включая скорлупу, кору и белое вещество мозжечка, средние мозжечковые ножки, использовались МР-изображения 48 здоровых человек, полученные на 3Т-томографе. Точность классификации была проверена с использованием МР-изображений пациентов с ранней стадией МСА (18 с МСА типа Р и 13 с МСА типа С (“мозжечковый”)) и 19 пациентов с БП. В результате исследования атрофия в области скор-

лупы и инфратенториальная атрофия отмечены у 77,8 и 61,1% пациентов с МСА-паркинсонизмом соответственно. У 4 из 18 пациентов с МСА-паркинсонизмом (22,2%) выявлена инфратенториальная атрофия без атрофии в области скорлупы. Инфратенториальная атрофия отмечена среди всех пациентов с мозжечковым типом МСА, с сопутствующей атрофией в области скорлупы в 46,2% случаев. Диагностический алгоритм с использованием информации об объеме скорлупы и инфратенториальной области правильно классифицировал всех пациентов с БП и 96,8% пациентов с МСА. Таким образом, СМН была успешно интегрирована в атлас сегментации внутренних анатомических структур, а высокая диагностическая точность атласа превзошла другие стратегии МР-морфометрии при дифференциальной диагностике МСА и БП.

Krimer F., Seppi K., Göbel G. et al. Morphometric MRI profiles of multiple system atrophy variants and implications for differential diagnosis. *Mov. Disord.* 2019;34(7):1041-8.

### Интракeкальное введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при мультисистемной атрофии

Представлены результаты исследования I/II фазы по изучению эффективности интракeкального введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при мультисистемной атрофии (МСА). Использовался дизайн с эскалацией дозы, согласно которому пациентам с ранней стадией МСА было введено от 10 до 200 млн. МСК, полученных из жировой ткани каждого пациента в начале исследования. В течение всего периода исследования у больных осуществлялся тщательный мониторинг клинических, лабораторных и



нейровизуализационных показателей. Первичной конечной точкой было выявление частоты и типа побочных реакций; вторичная конечная точка представляла собой оценку степени прогрессирования согласно шкале оценки тяжести MCA (Unified MSA Rating Scale – UMSARS). Всего в работу было включено 24 пациента. В процессе исследования не зарегистрировано ни одной серьезной побочной реакции, инъекции переносились пациентами удовлетворительно. При введении высокой дозы у 3 из 4 пациентов отмечено появление болевого синдрома в нижней части спины и по задней поверхности ног, ассоциированного, вероятно, всего, с утолщением поясничных корешков. В этих случаях исследователями было сделано заключение о достижении токсической дозы. На средней дозе МСК у 6 из 12 пациентов развились похожие, но менее выраженные и кратковременные симптомы. Скорость прогрессирования заболевания (общий балл по шкале UMSARS) у пациентов в группе МСК была заметно ниже по сравнению с группой контроля ( $0,40 \pm 0,59$  против  $1,44 \pm 1,42$  балла в месяц;  $p = 0,004$ ) и имела отчетливый дозозависимый эффект. Таким образом, интратекальное введение МСК является безопасной процедурой и хорошо переносится пациентами, однако может сопровождаться развитием болевого синдрома при применении высоких доз. Полученные предварительные данные о возможной эффективности этого вида лечения являются основой для запланированного плацебоконтролируемого исследования.

*Singer W., Dietz A.B., Zeller A.D. et al. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. Neurology. 2019;93:e77-87.*

### Деменция с тельцами Леви: мутации в гене *GBA1* ассоциированы с профилем $\alpha$ -синуклеина в цереброспинальной жидкости

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) является классическим примером  $\alpha$ -синуклеинопатий, однако она часто бывает ассоциирована с сопутствующей амилоидной или тау-патологией. Клинические нейропсихологические профили не позволяют достоверно дифференцировать синуклеинопатию в отличие от заболеваний с отложением  $\beta$ -амилоида и тау-протеина. Однако в эпоху развития нозомодифицирующих подходов к лечению, например соединений, снижающих количество  $\alpha$ -синуклеина в центральной нервной системе, крайне важными становятся адекватная стратификация пациентов и последующий подбор индивидуальной схемы терапии. Мутации в гене глюкоцереброзидазы *GBA1* ассоциированы с развитием синуклеинопатии. В предыдущих исследованиях было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) – носителей мутации в гене *GBA1* – отмечается сниженный уровень  $\alpha$ -синуклеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Целью обозреваемого исследования являлось изучение ассоциации между наличием мутации в гене *GBA1* и профилем  $\alpha$ -синуклеина в ЦСЖ у пациентов с ДТЛ. В исследование включены 100 пациентов с диагнозом ДТЛ и 39 человек группы контроля. Всем включенным в исследование участникам проводился скрининг на наличие мутаций в гене *GBA1*, однонуклеотидных полиморфизмов rs356220 в гене *SNCA* (вариант риска БП), rs429358 в гене *APOE* (аллель E4) и rs1052587 в гене *MAPT* (гаплотип H1/H2), также у них определяли общий уровень  $\alpha$ -синуклеина,  $\beta$ -амилоида 1-42, общего тау-белка, фосфорилированного тау и лег-

ких цепей нейрофиламентов в ЦСЖ. В результате проведенного исследования выявлено, что носительство наиболее патогенных мутаций в гене *GBA1* ассоциировано с более ранним возрастом манифестации заболевания и большей распространенностью нарушений поведения во время фазы сна с быстрыми движениями глаз. Уровень общего  $\alpha$ -синуклеина в ЦСЖ был самым низким среди пациентов-носителей высокопатогенных мутаций *GBA1* по сравнению с носителями вероятно патогенных вариантов и нормальным генотипом. Таким образом, аналогично БП, патогенные варианты в гене *GBA1* ассоциированы с  $\alpha$ -синуклеиновым патологическим профилем у больных ДТЛ. Эти результаты могут быть использованы в отборе пациентов для применения специфической терапии, направленной против  $\alpha$ -синуклеина.

*Lerche S., Machetzanz G., Wurster I. et al. Dementia with Lewy bodies: GBA1 mutations are associated with cerebrospinal fluid alpha-synuclein profile. Mov. Disord. 2019;34(7):1069-73.*

### Результаты 4-летнего наблюдения за пациентами с эссенциальным тремором после выполнения МР-направленной фокусированной ультразвуковой таламотомии

Эссенциальный тремор (ЭТ) – распространенное двигательное расстройство, которое является частой причиной психологической, социальной и функциональной дезадаптации больных. Существует несколько вариантов хирургических методик для пациентов, симптомы которых не поддаются консервативному лечению. Таламотомия с использованием МР-направленного фокусированного ультразвука рассматривается в настоящее время как весьма перспективная методика лечения ЭТ ввиду очень малого риска побоч-

ных эффектов. Обобщены результаты 4-летних наблюдений за оперированными пациентами, описанными в ряде предшествующих сообщений, с основным акцентом на долговременности эффекта МР-направленной фокусированной ультразвуковой таламотомии при ЭТ. С октября 2013 по август 2014 г. в исследование включено 15 пациентов с лекарственно-резистентным ЭТ, которым была выполнена МР-направленная фокусированная ультразвуковая таламотомия. Двенадцать из этих пациентов находились под детальным наблюдением с оценкой клинической картины на исходном уровне, через 6 мес и далее ежегодно в течение 4 лет. Для оценки выраженности симптомов ЭТ использовалась клиническая шкала оценки тремора, согласно которой в баллах определяется степень выраженности тремора, выполнение задач и степень инвалидизации. Средний возраст 12 пациентов, которые наблюдались в динамике, составил  $61,7 \pm 78,1$  (47–72) года, средняя продолжительность заболевания –  $17,8 \pm 13,03$  (7–54) года. Средний объем постоперационного повреждения составил  $82,6 \pm 29,02$  мм<sup>3</sup>, а через 1 год –  $9,67 \pm 8,57$  мм<sup>3</sup>. В течение 4 лет послеоперационного периода улучшение показателя тремора рук составило 56%, инвалидизации – 63%, показателя постуального тремора – 70%, показателя тремора действия – 63% (по сравнению с исходным уровнем). Все улучшения были значимыми и сохранялись на протяжении всего 4-летнего периода. Каких-либо постоянных побочных реакций за время наблюдения не отмечено. Для подтверждения полученных результатов требуется большая когорта пациентов и более длительный срок наблюдения за больными.

*Park Y.S., Jung N.Y., Na Y.C., Chang J.W. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Mov. Disord. 2019;34(5):727-34.*

## Отдаленные эффекты односторонней стимуляции глубинных структур головного мозга при треморе голоса у пациентов с эссенциальным тремором

Тремор голоса – один из самых частых симптомов эссенциального тремора (ЭТ). Стимуляция глубинных структур головного мозга (DBS) является известным подходом к лечению ЭТ в целом, однако ее влияние на тремор голоса остается не до конца понятным. Оценивали отдаленные эффекты DBS в отношении тремора голоса и изучали развитие данного симптома у пациентов с ЭТ. Показатели, касающиеся проявления тремора голоса, были проанализированы ретроспективно в когорте из 81 пациента с ЭТ, которому выполнялось хирургическое лечение – DBS с установкой электрода в каудальные отделы *zona incerta* (сZi). У 34 пациентов наблюдался тремор голоса в предоперационном периоде, параметры оценки отдаленных эффектов были доступны для 19 пациентов. Отсроченный эффект оценивался на основе сравнения с предоперационным уровнем во время выключения стимуляции в постоперационном периоде. В результате проведенного исследования показано, что односторонняя стимуляция сZi-DBS приводит к уменьшению выраженности тремора голоса до 58% при 3-летнем наблюдении и до 67% при 5-летнем наблюдении после хирургического лечения. У пациентов выявлено 4 паттерна развития тремора голоса, и эффективность сZi-DBS в уменьшении выраженности симптомов тремора голоса различалась в данных подгруппах. Таким образом, в проведенном ретроспективном исследовании небольшой когорты пациентов показано, что сZi-DBS может уменьшать выраженность тремора голоса в отдаленной перспективе у

пациентов с ЭТ в целом, однако паттерн прогрессирования тремора голоса может влиять на эффективность данного вида лечения. Также эти результаты подтверждают, что сZi-DBS может быть более эффективной в лечении пациентов с легкой и умеренной степенью выраженности тремора голоса. Для уточнения паттернов развития тремора голоса, а также установления безопасности и эффективности сZi-DBS в лечении тремора голоса необходимо проведение проспективного слепого контролируемого клинического исследования.

*Sandström L., Blomstedt P., Karlsson F. Long-term effects of unilateral deep brain stimulation on voice tremor in patients with essential tremor. Parkinsonism Relat. Disord. 2019;60:70-5.*

## Случаи паркинсонизма при эссенциальном треморе: клинико-патологическое исследование

Эссенциальный тремор (ЭТ) и болезнь Паркинсона (БП) являются двумя самыми частыми расстройствами движений. У некоторых пациентов могут иметь место оба заболевания (синдром ЭТ–БП), при этом ЭТ развивается, как правило, раньше. Для большинства случаев ЭТ нет характерной патоморфологической картины, тогда как при различных вариантах синдрома паркинсонизма она является вполне определенной. Сотрудники Movement Disorders Clinic Saskatchewan из Канады представили результаты аутопсии пациентов с ЭТ, имевших сочетанную патологию в виде паркинсонизма. Всего с 1968 по 2018 г. в этой клинике выполнено 589 аутопсий, при этом 69 случаев соответствовали диагнозу ЭТ (12%). В 21 случае (30%) кроме симптомов ЭТ отмечались дополнительные клинические проявления паркинсонизма или финальное патоморфологическое исследование подтвердило сочетание ЭТ и паркинсонизма. Именно данные



пациенты включены в описываемое исследование. Средний возраст манифестации симптомов ЭТ данной группы пациентов составил 51 (6–71) год. Осложненный семейный анамнез в виде тремора, ЭТ, паркинсонизма отмечался в 15 случаях (71%). Среднее время наблюдения от момента первого обращения в клинику до проведения аутопсии составило 7 (4–16) лет, средняя продолжительность симптомов ЭТ до постановки сопутствующего диагноза синдрома паркинсонизма – 30 (медиана 24; 4–62) лет, средняя продолжительность жизни после манифестации ЭТ – 38 (10–75) лет. При проведении патоморфологического исследования было выделено несколько подгрупп. Наиболее распространенным клинико-патологическим диагнозом был ЭТ–БП, который обнаружен в 12 случаях. При этом в 1 случае патоморфология БП не была предсказана клинически: при последнем осмотре за 2 мес до смерти у пациента не отмечалось признаков паркинсонизма. Вторая по величине подгруппа представлена случаями сочетания ЭТ и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) – 5 случаев. Следует обратить внимание, что у данных пациентов не отмечалось глазодвигательных нарушений и других характерных для ПНП признаков, клинически им был поставлен диагноз ЭТ–БП. У 1 пациента с клинически установленным диагнозом ЭТ–БП на секции не было обнаружено никаких характерных для синдрома паркинсонизма изменений (за исключением одного синуклеинположительного тельца Леви в миндалине). У 1 пациента с диагнозом ЭТ и выраженным мозжечковым синдромом также были обнаружены патоморфологические признаки БП, что не было предсказано клинически. У 1 пациента имелись клинические

и патоморфологические признаки мультисистемной атрофии, а также отмечались патоморфологические признаки БП, не предсказанные клинически. У 1 пациента обнаружены патоморфологические признаки болезни Пика, клинически установлен диагноз ЭТ–кортико-базальный синдром. На сегодняшний день это крупнейшее патоморфологическое исследование случаев ЭТ, сочетанных с синдромом паркинсонизма. Результаты работы имеют большое значение для понимания эволюции ЭТ и его взаимоотношений с другими экстрапирамидными заболеваниями.

*Rajput A.H., Rajput E.F., Bocking S.M. et al. Parkinsonism in essential tremor cases: a clinicopathological study. Mov. Disord. 2019;34(7):1031-40.*

### Особенности клинической картины гомозиготных носителей CAG-экспансии в гене *HTT* при болезни Гентингтона

Существует предположение, что пациенты с болезнью Гентингтона (БГ), которые являются носителями гомозиготной экспансии в гене *HTT*, могут иметь более тяжелое клиническое течение заболевания по сравнению с носителями гетерозиготной экспансии ввиду нарушения функции гена в двойном объеме. Проведен анализ различий клинической картины между пациентами-носителями гомозиготной экспансии с количеством повторов  $\geq 36$  CAG в обоих аллелях и носителями такой же экспансии только в одном аллеле гена *HTT*. Работа представляет собой международное продольное исследование по типу случай–контроль с использованием базы данных European Huntington's Disease Network Registry. При использовании унифицированной шкалы оценки БГ (UHDRS) проводилась оценка общей функциональной

способности, двигательных, когнитивных и поведенческих нарушений на исходном уровне и в процессе наблюдения пациентов. В работе проанализированы данные 4-летнего наблюдения. С целью оценки ассоциации между возрастом манифестации заболевания и размером более длинного и более короткого аллелей у гомозиготных и гетерозиготных носителей использовался регрессионный анализ. В исследование был включен 10921 пациент с БГ (5777 женщин (52,9%) и 5144 мужчины (47,1%)), средний возраст  $55,1 \pm 14,1$  года, из них 28 – гомозиготные носители CAG-экспансии (0,3%) и 10893 (99,7%) – гетерозиготные носители. После поправки на множественную проверку гипотез для гомозиготных и гетерозиготных носителей показан сходный возраст манифестации, сумма баллов по шкале UHDRS, скорость прогрессирования заболевания. При использовании многофакторного линейного регрессионного анализа показано, что наиболее длинный аллель является наибольшим фактором риска снижения возраста манифестации БГ как среди гомозиготных ( $p < 0,0001$ ), так и среди гетерозиготных ( $p < 0,0001$ ) носителей мутации. Таким образом, частота встречаемости CAG-экспансии в обоих аллелях гена *HTT* весьма невысока. Возраст манифестации, клиническая картина, прогрессирование заболевания не различаются у носителей гомозиготной и гетерозиготной экспансии, что может указывать на одинаковое влияние данных изменений на мутантный белок (“истинная доминантность” мутации).

*Cubo E., Martinez-Horta S.I., Santalo F.S. et al. Clinical manifestations of homozygote allele carriers in Huntington disease. Neurology. 2019;92(18):e2101-8.*