

Рефераты

Исследование уровня α -синуклеина в цереброспинальной жидкости в динамике у пациентов с продромальной болезнью Паркинсона и на ранней стадии заболевания

Агрегация α -синуклеина занимает центральное место в патогенезе болезни Паркинсона (БП). Поэтому считается, что биомаркеры, отражающие его уровень, могут быть информативными для диагностики и/или прогрессирования БП. Изучали информативность уровня α -синуклеина в ликворе для оценки прогрессирования заболевания. С этой целью в течение 36 мес определяли уровень α -синуклеина в ликворе и его корреляцию с суммой баллов по моторной части шкалы MDS-UPDRS, выраженностью когнитивных нарушений и визуализацией транспортера дофамина. В исследование было включено 376 пациентов с БП, которые не получали лечения (средний возраст $61,7 \pm 9,62$ года), 173 здоровых добровольца (средний возраст $60,9 \pm 11,3$ года), а также пациенты с продромальной стадией БП — в виде гипосмии (16 человек, возраст $68,3 \pm 9,62$ года) и идиопатическим нарушением поведения в REM-фазу сна (32 человека, средний возраст $69,3 \pm 4,83$ года). В начале исследования уровень α -синуклеина в ликворе был ниже у пациентов с манифестной и продромальной БП в сравнении с контрольной группой. Исследовалась динамика уровня α -синуклеина через 12, 24 и 36 мес. У лиц контрольной группы отмечалась тенденция к небольшому увеличению его уровня, тогда как у паци-

ентов с продромальной стадией БП уровень α -синуклеина несколько уменьшился через 12 мес. У пациентов с ранними стадиями БП через 24 и 36 мес отмечалось статистически значимое снижение уровня α -синуклеина в ликворе. Однако после исключения образцов с высокой концентрацией гемоглобина снижение уровня α -синуклеина оказалось статистически незначимым. Изменения уровня α -синуклеина в ликворе не коррелировали с суммой баллов моторной части шкалы MDS-UPDRS или данными визуализации транспортера дофамина при однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. Таким образом, было показано, что α -синуклеин снижается на ранних стадиях заболевания, предшествующих моторным проявлениям БП. Его уровень в ликворе не коррелирует с прогрессированием заболевания и не отражает продолжающуюся дофаминергическую нейродегенерацию. Для оценки прогрессирования заболевания необходимо идентифицировать другие биомаркеры, непосредственно связанные с патофизиологией БП.

Mollenhauer B., Caspell-Garcia C.J., Coffey C.S. et al. Longitudinal analyses of cerebrospinal fluid α -synuclein in prodromal and early Parkinson's disease. Mov. Disord. 2019;34:1354-64.

Антитела пациентов с болезнью Паркинсона замедляют распространение α -синуклеина *in vitro* и распознают его агрегацию в клетках черной субстанции

Агрегация α -синуклеина в тельцах и нейритах Леви является ключе-

вым признаком болезни Паркинсона (БП). Предполагается, что α -синуклеин способен распространяться по “прионоподобному” механизму, и различные внеклеточные конформации α -синуклеина и/или его посттрансляционные модификации могут служить биомаркерами заболевания или потенциальными мишенями для новых терапевтических подходов. Выясняли, есть ли среди пула естественных антител пациентов с БП антитела к α -синуклеину, которые потенциально могут быть использованы в качестве маркеров заболевания или для разработки иммунотерапии. Для этого изучали реактивность к α -синуклеину периферических IgG⁺ В-клеток памяти пациентов с БП. Было обнаружено 10 соматически мутированных антител к α -синуклеину, что может свидетельствовать о наличии постоянного иммунного ответа, направленного против него. Три антитела, которые имели самую высокую аффинность к рекомбинантному полноразмерному α -синуклеину, aSyn-323.1, aSyn-336.1 и aSyn-338.1, были охарактеризованы более подробно. При этом было показано, что они распознают и связываются с эпитопами С-конца α -синуклеина с аффинностью от 0,3 до 2,8 мкМ. Кроме того, все три антитела были способны нейтрализовать распространение (стадию “нуклеации”) внутриклеточных агрегатов α -синуклеина *in vitro*. Наконец, изучалась реактивность обнаруженных антител (aSyn-323.1, aSyn-336.1 и aSyn-338.1) на аутопсийном материале пациентов с БП. Было показано, что все три антитела связывались с тельцами и/или нейритами Леви компактной части черной субстанции, хотя их реактивность зависела от преобработки тканей.



Результаты исследования показывают, что антитела, полученные из В-клеток памяти пациентов с БП, потенциально могут стать одним из биомаркеров заболевания или служить для разработки новых методов лечения БП.

Li X., Koudstaal W., Fletcher L. et al. Naturally occurring antibodies isolated from PD patients inhibit synuclein seeding in vitro and recognize Lewy pathology. Acta Neuropathol. 2019;137:825-36.

Поли(АДФ-рибоза) направляет ассоциированную с α -синуклеином нейродегенерацию при болезни Паркинсона

В основе болезни Паркинсона (БП) лежит патологическое накопление и агрегация синаптического белка α -синуклеина. Однако точные механизмы, благодаря которым его патологические формы приводят к нейродегенерации при БП, остаются неизвестными. Показано, что патологические формы α -синуклеина активируют фермент PARP-1 (поли-(АДФ-рибоза)-полимеразу 1), а синтезированная поли-(АДФ-рибоза) (ПАР), в свою очередь, ускоряет формирование патологического α -синуклеина. Таким образом, образуется порочный круг, который приводит к смерти клетки через механизм партанатоса. При этом ингибиторы PARP-1, а также делеция гена, кодирующего PARP-1, предотвращают нейротоксичность α -синуклеина. При исследовании ликвора и аутопсийного материала было показано увеличение уровня ПАР в цереброспинальной жидкости и тканях головного мозга пациентов с БП, что подтверждает роль активации PARP-1 в патогенезе заболевания. Таким образом, целесообразным представляется изучение стратегий, направленных на ингибирование PARP-1, в качестве возможной

нормомодифицирующей терапии БП, которая могла бы предотвратить дегенерацию дофаминергических нейронов.

Kam T.I., Mao X., Park H. et al. Poly(ADP-ribose) drives pathologic α -synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease. Science. 2018;362(6414). pii: eaat8407.

Взаимосвязь между приемом статинов и заболеваемостью болезнью Паркинсона

Остается предметом дискуссий взаимосвязь между приемом статинов и риском развития болезни Паркинсона (БП). В предыдущих эпидемиологических исследованиях получены противоречивые результаты, что может частично объясняться различиями в дизайне исследований, но также, по-видимому, отражает сложные взаимоотношения между сосудистыми факторами риска, заболеваемостью БП и прогрессированием заболевания. В обзоре исследовании изучалась связь между приемом статинов и заболеваемостью БП в зависимости от длительности приема препаратов, а также с учетом зависимости доза—ответ и уровня общего холестерина. Используя данные Национальной службы медицинского страхования Кореи, исследователи изучили информацию о 76403 пациентах в возрасте старше 60 лет, у которых на момент начала наблюдения не отмечалось признаков БП и деменции, а также не было данных о наличии в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения. Дозу принимаемых статинов оценивали каждые 6 мес. Заболеваемость БП определялась по данным о назначении пациентам противопаркинсонической терапии. За период 10-летнего наблюдения было зарегистрировано 1427 случаев БП. Исследователи учитывали в своей работе ряд факторов риска, которые связаны с использованием

статинов, включая курение, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, уровень общего холестерина, возраст и физическую активность, при этом было показано, что некоторые из указанных факторов сами являются факторами риска или ассоциированы с развитием БП (уровень физической активности, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца). В целом прием статинов был достоверно ассоциирован с высоким риском развития БП. Однако наибольший интерес представляет тот факт, что, хотя использование статинов на протяжении >1 года было ассоциировано с повышением риска БП, более длительный их прием не обладал подобным эффектом. При этом какой-либо пользы статинов применительно к БП отмечено не было. Таким образом, существует сложная взаимосвязь между уровнем холестерина, использованием статинов и риском развития БП, что требует дальнейших исследований.

Jeong S.M., Jang W., Shin D.W. Association of statin use with Parkinson's disease: dose—response relationship. Mov. Disord. 2019;34:1014-21.

Выраженность аксиальной симптоматики является предиктором повышенной смертности у пациентов с болезнью Паркинсона при субталамической стимуляции

За последние 20 лет было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) глубинная стимуляция мозга (DBS) является эффективным способом уменьшения гипокинезии, ригидности и тремора, а также нарушений походки и постуральных нарушений на короткий (до 1 года) и более длительный (до 5 лет) срок. Однако на настоящий момент недостаточно информации о более длительном эффекте субталамической

стимуляции (более 7 лет). Имеющиеся данные на малых выборках пациентов говорят о сохранении положительного эффекта в отношении ригидности и тремора при тенденции к прогрессированию нарушений походки и поструральных нарушений на фоне DBS. Изучалась связь между прогрессированием заболевания и смертностью пациентов с длительной стимуляцией субталамического ядра (STN-DBS). Были собраны данные о 143 пациентах. Когнитивные нарушения и выраженность двигательных проявлений заболевания оценивались до операции и спустя 1, 2, 5 и 10 лет после нее. Среднее время наблюдения составило 12 лет после операции. Через 10 лет после оперативного вмешательства акинезия, ригидность и аксиальные проявления заболевания ухудшились на 8,8 ($\pm 6,5$), 1,8 ($\pm 3,1$) и 5,4 ($\pm 4,1$) балла соответственно (оценка проводилась на фоне приема препаратов леводопы и стимуляции STN). Ответ на терапию леводопой и STN-DBS уменьшался со временем, однако эффективность сохранялась для всех симптомов, кроме аксиальных, для которых в соответствии с прогнозом ответ на оба вида терапии и их комбинацию должен полностью нивелироваться через 20 лет после операции. За время наблюдения смерть наступила у 41 пациента, среднее время от оперативного вмешательства до смерти составило 9 лет. Выраженность аксиальной симптоматики была единственным симптомом, который мог выступать в качестве достоверного предиктора наступления смерти. Полученные данные показывают актуальность разработки новых терапевтических методов, направленных на уменьшение аксиальных симптомов при БП.

Lau B., Meier N., Serra G. et al. Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation. Neurology. 2019;92:e2559-70.

Тирозиндекарбоксилазы кишечных бактерий ограничивают уровень леводопы при лечении пациентов с болезнью Паркинсона

Основной симптоматической терапией болезни Паркинсона (БП) остается леводопа в комбинации с ингибитором декарбоксилазы, который необходим для того, чтобы достаточное количество дофамина достигало центральной нервной системы. Однако биодоступность препарата среди пациентов с БП значительно варьирует, и он оказывается неэффективен у части больных. Более того, со временем эффективность леводопы/ингибитора декарбоксилазы снижается, что требует более частого приема препарата и повышения его дозы и, соответственно, увеличивает риск развития дискинезий и моторных флуктуаций. Многочисленные сообщения свидетельствуют о том, что кишечная микробиота и продукты ее метаболизма могут играть ключевую роль в развитии заболевания или поддержании здоровья человека. Возникает вопрос, может ли необходимость повышения дозы леводопы у части пациентов с БП быть обусловлена различиями в составе и функциональности микробиоты кишечника. В обозреваемом исследовании изучали на крысах способность кишечных бактерий декарбоксилировать леводопу до дофамина. Было выявлено, что бактериальные тирозиндекарбоксилазы эффективно преобразуют леводопу в дофамин, причем эта способность проявляется даже в присутствии тирозина, конкурентного субстрата, или ингибитора человеческой декарбоксилазы. Длительный прием леводопы/ингибитора декарбоксилазы приводил к увеличению у пациентов роста бактерий, синтезирующих тирозиндекарбоксилазу. Однако остается неясным, наблю-

дается ли этот эффект в проксимальном отделе тонкой кишки — месте всасывания леводопы; увеличение активности фермента только в этом участке кишечника может быть клинически значимым. В обозреваемой работе более высокое относительное содержание бактериальных тирозиндекарбоксилаз в проксимальном отделе тонкой кишки оказывало существенное влияние на уровень леводопы в плазме крови. Полученные результаты подчеркивают роль микробного метаболизма в биодоступности лекарственных средств и показывают, что обилие бактериальной тирозиндекарбоксилазы в проксимальном отделе тонкой кишки может объяснить необходимость повышения дозы леводопы у части пациентов с БП.

van Kessel S.P., Frye A.K., El-Gendy A.O. et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. Nat. Commun. 2019;10:310.

Рандомизированное исследование отсроченного назначения леводопы при болезни Паркинсона

Препараты леводопы остаются основой симптоматической терапии при болезни Паркинсона (БП). Однако продолжается дискуссия по вопросу, надо ли назначать леводопу с момента дебюта заболевания или следует отложить начало ее приема. Определение роли леводопы в качестве нозомодифицирующей терапии могло бы помочь выбрать оптимальное время для назначения препарата. С целью уточнения данного вопроса было инициировано многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. В него были включены 445 пациентов на ранней стадии БП, которых распределили на две группы. В одной группе пациентам сразу назначался препарат леводопы в



сочетании с карбидопой на период 80 нед (группа с ранним началом терапии, 222 пациента), в другой группе в течение первых 40 нед пациенты получали плацебо, после чего в течение 40 нед принимали препарат леводопы/карбидопы (группа с отсроченным началом терапии, 223 пациента). Оценивалась разница общей суммы баллов по шкале UPDRS. Разница в сумме баллов между началом терапии и 80-й неделей терапии составила $-1,0 \pm 13,1$ балла в группе с ранней терапией леводопой/карбидопой и $-2,0 \pm 13$ балла в группе отсроченного старта (межгрупповое различие 1 балл; 95% доверительный интервал 1,5–3,5; $p = 0,44$). Это межгрупповое различие оказалось незначимым, что подразумевает отсутствие нозомодифицирующего эффекта леводопы. Кроме того, рассчитывали скорость прогрессирования заболевания (увеличение общей суммы баллов по шкале UPDRS в неделю), которая также значимо не различалась между группами ни в один из периодов (между 4-й и 40-й неделями и между 44-й и 80-й неделями). Не было найдено различий между группами и в частоте появления дискинезий и моторных флуктуаций. Таким образом, показано, что прием комбинированного препарата леводопы/карбидопы в суточной дозе 375 мг на протяжении 80 нед не имеет нозомодифицирующего эффекта для пациентов на ранней стадии БП.

Verschuur C.V.M., Suwijn S.R., Boel J.A. et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 2019;380:315-24.

Транскраниальная магнитная стимуляция может улучшить когнитивные функции пациентов с болезнью Паркинсона

Уже на ранней стадии болезни Паркинсона (БП) у пациентов

могут наблюдаться когнитивные нарушения, что повышает риск развития деменции. Было показано, что когнитивный дефицит связан с функциональными изменениями в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК) и хвостом ядра. В предыдущих исследованиях транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) левой ДЛПФК показано краткосрочное улучшение когнитивных функций пациентов с БП. В обзорное исследование были включены 28 пациентов с БП и умеренными когнитивными нарушениями, 14 из которых вошли в группу активного лечения, а другие 14 – в группу контроля. Проводилась ритмическая стимуляция в режиме τ -вспышек (iTBS) левой ДЛПФК дважды в день в течение 3 сут с 1–2-дневными перерывами между ними. До проведения iTBS, а также на 1-е, 10-е и 30-е сутки после последнего сеанса проводилась детальная нейропсихологическая оценка пяти когнитивных доменов. При оценке когнитивных нарушений в группе активного лечения было показано значимое улучшение, которое сохранялось и даже нарастало в течение 1 мес. При оценке отдельных когнитивных сфер было обнаружено статистически значимое улучшение зрительно-пространственных функций пациентов активной группы и улучшение внимания в обеих группах. Эти предварительные данные свидетельствуют о том, что проведение iTBS способно привести к улучшению когнитивных функций больных БП с умеренными когнитивными нарушениями и что этот эффект может сохраняться в течение 1 мес. Подобная положительная динамика, вероятно, обусловливается в первую очередь улучшением зрительно-пространственных функций. Возможности iTBS как терапевтического инструмента для замедления процессов снижения когнитивных функций у паци-

ентов с БП представляются весьма перспективными, а их изучение необходимо продолжить.

Trung J., Hanganu A., Jobert S. et al. Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2019;66:3-8.

Транскраниальная электрическая стимуляция улучшает речь при прогрессирующем надъядерном параличе

Помимо двигательных и глазодвигательных расстройств для пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП) характерны и когнитивные симптомы, включая нарушение исполнительных функций и проблемы с речью. У пациентов нарушается доступ к лексическим и семантическим образам, что приводит к снижению инициации и беглости речи. В нейровизуализационных исследованиях у пациентов с ПНП продемонстрирована корреляция между подобными речевыми нарушениями и уровнем атрофии левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали влияние транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) ДЛПФК на характеристики речи у пациентов с ПНП. В исследование было включено 12 пациентов с ПНП. Два режима ТЭС (стимуляцию левой ДЛПФК и ингибирование правой ДЛПФК) сравнивали с эффектами плацебо (“ложной” стимуляционной процедурой). До и сразу после сеанса ТЭС оценивали лексическую и семантическую беглость речи. Сопоставление показателей до и после стимуляции выявило улучшение семантической беглости языка после проведения правосторонней ТЭС и лексической беглости после левосторонней ТЭС. Результаты исследования показывают, что проведение ТЭС может

способствовать улучшению речи пациентов с ПНП. Необходимы дальнейшие исследования на более многочисленной выборке пациентов и с более длительным протоколом стимуляции для подтверждения полученных данных и исследования более длительного терапевтического эффекта ТЭС при ПНП.

Valero-Cabré A., Sanches C., Godard J. et al. Language boosting by transcranial stimulation in progressive supranuclear palsy. Neurology. 2019;93:e537-47.

Эффективность дистанционно контролируемых домашних аэробных упражнений при болезни Паркинсона: двойное слепое рандомизированное исследование

Существует предположение, что высокоинтенсивные аэробные упражнения могут уменьшить проявления болезни Паркинсона (БП), однако до настоящего момента нет достоверных доказательств этой теории. Оценивалась эффективность аэробных упражнений для уменьшения двигательных симптомов у пациентов на ранних стадиях заболевания. Для увеличения приверженности занятия проводились на дому и с использованием технологии виртуальной реальности. В исследовании было включено 130 малоподвижных пациентов с диагнозом БП. Критериями включения были возраст 30–75 лет, стадия заболевания по Хен–Яру 2 или ниже, а также получение стабильной противопаркинсонической терапии. Пациенты были разделены на две группы, в одной проводились аэробные упражнения (группа вмешательства, 65 пациентов), в другой – упражнения на растяжку (активная контрольная группа, 65 пациентов). Занятия в обеих группах проводились на дому, каждая трени-

ровка длилась 30–45 мин и проводилась 3 раза в неделю в течение 6 мес. За всеми участниками осуществлялся дистанционный контроль. Исследование завершили 125 пациентов (96%). Из них 20 человек (по 10 в каждой группе) не выполнили назначенную им программу. Спустя 6 мес оценивались моторные проявления пациентов в off-периоде (по моторной части MDS-UPDRS). Разница между группами составила 4,2 балла (95% доверительный интервал 1,6–6,9; $p = 0,002$) в пользу пациентов, которые занимались аэробными упражнениями (в среднем ухудшение составило 1–3 ($\pm 1,8$) балла в группе вмешательства и 5,6 ($\pm 1,9$) балла в контрольной группе). Таким образом, аэробные упражнения, выполняемые в домашних условиях, уменьшают выраженность моторных проявлений заболевания у пациентов на начальных стадиях БП.

van der Kolk N.M., de Vries N.M., Kessels R.P.C. et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. Neurol. 2019;18:998-1008.

Безопасность и эффективность деферипрона при нейродегенерации с дефектом пантотенаткиназы 2: рандомизированное двойное слепое исследование и дальнейшее открытое исследование

Нейродегенерация с дефектом пантотенаткиназы 2 (РКАН) – редкое наследственное заболевание из группы нейродегенераций с накоплением железа в головном мозге (ННЖГМ), которое характеризуется развитием прогрессирующей генерализованной дистонии. На настоящий момент не существует терапии, которая могла бы

замедлить течение заболевания или остановить его. Оценивали, может ли хелатор железа деферипрон уменьшить накопление железа в головном мозге и замедлить прогрессирование РКАН. В исследование были включены пациенты в возрасте старше 4 лет с выраженностью дистонии более 3 баллов по шкале дистонии Барри–Олбрайта (Barry–Albright Dystonia Scale, BADS). Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 2 : 1. В течение 18 мес 58 пациентов основной группы получали лечение деферипроном в дозировке 30 мг/кг/сут, другие 30 пациентов получали плацебо. Части пациентов до начала приема препарата и через 18 мес проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в режиме R2*. Исследование завершили 49 пациентов основной и 27 пациентов контрольной группы. По окончании всем пациентам предлагалось войти в открытое исследование, где в течение следующих 18 мес все пациенты принимали деферипрон в той же дозировке. Через 18 мес после начала исследования общая сумма баллов по шкале BAD увеличилась на 2,48 ($\pm 0,63$) балла у пациентов основной группы и на 3,99 ($\pm 0,83$) балла у пациентов контрольной группы (разница –1,51 балла; 95% доверительный интервал –3,19–0,16; $p = 0,076$). В последующем открытом исследовании было показано, что у пациентов, продолжающих принимать деферипрон, скорость прогрессирования заболевания осталась на том же уровне (ухудшение в среднем на 1,9 ($\pm 0,5$) балла за первые 18 мес и 1,4 ($\pm 0,4$) балла за последующие 18 мес), тогда как у пациентов, которые начали принимать деферипрон, отмечалась тенденция к снижению скорости прогрессии (4,4 ($\pm 1,1$) и 1,4 ($\pm 0,9$) балла соответственно; $p = 0,021$). Деферипрон показал хорошую

переносимость. В целом нежелательные реакции совпадали между группами плацебо и лечения. Единственным исключением стало развитие анемии, которая появилась у 12 пациентов (21%) в группе лечения и не наблюдалась ни у одного пациента в группе плацебо. Сравнение МРТ до и после приема препарата показало, что в группе плацебо концентрация железа в бледном шаре не изменилась, тогда как в группе, получавшей препарат, отмечалось статистически значимое уменьшение накопления железа ($p < 0,0001$). Таким образом, деферипрон показал хороший профиль переносимости и безопасности, уменьшил концентрацию железа в бледном шаре и, возможно, несколько замедлил прогрессирование заболевания по шкале VAD, хотя достоверных данных для этого показателя получено не было. В обозреваемом исследовании впервые показано снижение прогрессирования заболевания у пациентов с ННЖГМ. Однако необходимы дальнейшие, более длительные исследования на большей выборке пациентов, чтобы можно было сделать окончательные выводы о целесообразности применения деферипрона у пациентов с РКАН.

Klopstock T., Tricta F., Neumayr L. et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. Lancet. Neurol. 2019;18:631-42.

Накопление α -синуклеина в спинном мозге ассоциировано с миоклонусом у пациентов с мозжечковым типом мультисистемной атрофии

Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей вегетативной недостаточностью, пар-

кинсонизмом и/или мозжечковой атаксией. Мультисистемная атрофия разделяется на мозжечковый (МСА-М) и паркинсонический типы. Гистологически МСА характеризуется глиальными цитоплазматическими включениями, которые содержат агрегаты α -синуклеина. Реже при МСА описывают и нейрональные цитоплазматические включения с накоплением α -синуклеина, например в стриатуме, неокортексе и спинном мозге. У пациентов с мозжечковым типом МСА включения α -синуклеина в основном локализируются в мозжечке, варолиевом мосту и продолговатом мозге. При МСА клинически может выявляться миоклонус, механизмы развития которого не вполне ясны. Выказано предположение, что миоклонус у пациентов с МСА-М может быть связан с более интенсивным накоплением α -синуклеина в передних рогах спинного мозга. Проведено сравнение степени накопления α -синуклеина в спинном мозге при МСА-М у 3 пациентов с миоклонусом и у 3 пациентов без миоклонуса. Срезы спинного мозга окрашивали гематоксилином, эозином и красителем Luxol fast blue; кроме того, срезы обрабатывали моноклональными антителами к α -синуклеину. Полученные изображения спинальных срезов были оцифрованы, и при помощи программы ImageJ был осуществлен количественный анализ следующих 8 областей спинного мозга: передние и задние канатики, правый и левый передние рога, правый и левый задние рога, а также правый и левый латеральные кортикоспинальные тракты. Было показано, что в передних рогах спинного мозга ($p < 0,001$) и латеральных кортикоспинальных трактах с двух сторон ($p = 0,02$) патологическое накопление α -синуклеина было выше у пациентов с миоклонусом, чем у пациентов

без миоклонуса. Таким образом, согласно предварительному выводу, миоклонус при МСА-М может быть связан с повышенным отложением α -синуклеина в областях спинного мозга, ответственных за двигательную функцию.

Hwang J., Bank A.M., Mortazavi F. Spinal cord α -synuclein deposition associated with myoclonus in patients with MSA-C. Neurology. 2019;93:302-9.

Уровень легких цепей нейрофиламентов плазмы крови: биомаркер прогрессирования и тяжести заболевания при болезни Паркинсона

При болезни Паркинсона (БП) до настоящего момента не имеется неинвазивных биомаркеров, которые отражали бы процесс нейродегенерации и могли использоваться для индивидуального прогноза прогрессирования заболевания и/или в качестве маркера ответа на терапию в клинических исследованиях. Легкие цепи нейрофиламентов (NfL) экспрессируются в крупных миелинизированных аксонах и являются основным побочным продуктом нейродегенерации. Показана хорошая корреляция уровня NfL плазмы крови с содержанием NfL в ликворе, позволяющая предположить, что уровень легких цепей нейрофиламентов плазмы может стать неинвазивным маркером для оценки выраженности нейродегенеративного процесса. Изучалась ассоциация между NfL плазмы крови и выраженностью моторных и когнитивных нарушений при БП. В исследование были включены 178 пациентов, в том числе 116 пациентов с диагнозом БП, 22 пациента с мультисистемной атрофией (МСА) и 40 здоровых добровольцев. У всех пациентов при помощи электрохемилюминесцентного анализа был исследован уровень NfL плазмы крови. Кроме того, при помощи III части

шкалы UPDRS и шкалы MMSE оценивали выраженность моторных и когнитивных нарушений в начале исследования и в динамике (в среднем через 3 года). Было показано, что уровень NfL в плазме крови был достоверно выше в группе MCA, чем у пациентов с БП и в группе контроля ($35,8 \pm 6,2$; $17,6 \pm 2,8$ и $10,6 \pm 2,3$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$). В группе пациентов с БП содержание NfL повышалось с прогрессированием заболевания и у пациентов с деменцией ($p < 0,001$). Уровень NfL умеренно коррелировал с суммой баллов III части шкалы UPDRS ($r = 0,42$; 95% доверительный интервал $0,46-0,56$; $p < 0,001$). После периода наблюдения, который в среднем составил $3,4 \pm 1,2$ года, регрессионный анализ (с поправкой на возраст, пол, продолжительность заболевания, а также двигательные нарушения и когнитивный статус в начале исследования) показал, что более высокий уровень NfL был ассоциирован с более высоким риском прогрессирования моторных и когнитивных нарушений ($p = 0,029$ и $p = 0,015$ соответственно). Таким образом, уровень NfL плазмы крови потенциально может быть использован как неинвазивный маркер тяжести и прогрессирования БП.

Lin C.H., Li C.H., Yang K.C. et al. Blood NfL: a biomarker for disease severity and progression in Parkinson disease. Neurology. 2019;93(11):e1104-11.

Чувствительность и специфичность диагностических критериев прогрессирующего надъядерного паралича

На настоящий момент диагностика прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) представляет сложную задачу. Диагностическая точность при клинической диагностике не превышает 80%, и

достоверный диагноз может быть установлен только при аутопсии. Среди пациентов с патологоанатомически подтвержденным ПНП обращает на себя внимание значительная клиническая гетерогенность заболевания, что обусловлено различиями в степени тяжести и нейроанатомическом распространении нейродегенеративного процесса. Кроме классического фенотипа, за последние годы были описаны и другие варианты ПНП, например паркинсонический тип, ПНП с прогрессирующими застытиями при ходьбе, ПНП с постуральными нарушениями и др. В 2017 г. группой ученых Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движений (MDS) были предложены новые диагностические критерии заболевания, в которых учитывались различные его фенотипы. Сравнили специфичность и чувствительность новых диагностических критериев с предыдущими (NINDS-PSP, 1996). Для этого из банка мозга Общества прогрессирующего надъядерного паралича были отобраны данные о пациентах с клиническим и/или патологоанатомическим диагнозом ПНП, а также с паркинсонизмом и установленным диагнозом иного нейродегенеративного заболевания. Для всех пациентов имелись записи подробного клинического осмотра. Невролог, специализирующийся на экстрапирамидных заболеваниях, ретроспективно оценивал данные неврологического осмотра пациентов и определял, можно ли установить диагноз ПНП в соответствии с критериями MDS 2017 г. и критериями NINDS-PSP 1996 г. При этом патологоанатомический диагноз ему был неизвестен. Всего в исследование было включено 129 пациентов, у 66 из них (51%) при аутопсии был подтвержден диагноз ПНП. Общая чувствитель-

ность критериев MDS 2017 г. составила 87,9%, тогда как этот показатель для критериев NINDS-PSP 1996 г. составил 45,5%. Специфичность критериев MDS и NINDS составила 85,7 и 90,5% соответственно. Было отмечено, что у отдельных пациентов наблюдаются признаки более чем одного фенотипа ПНП. Таким образом, критерии MDS обладают большей чувствительностью в сравнении с предыдущими, по-видимому, в связи с тем, что в них учитываются различные фенотипы ПНП.

Ali F., Martin P.R., Botha H. et al. Sensitivity and specificity of diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy. Mov. Disord. 2019;34(8):1144-53.

Эффективность и безопасность глубинной стимуляции головного мозга при синдроме Туретта

За последние десятилетия накоплены данные, убедительно свидетельствующие о том, что глубинная стимуляция головного мозга (DBS) является многообещающим методом лечения синдрома Туретта. Поставили целью изучить эффективность и безопасность данного метода. В исследование было включено 163 пациента, рефрактерных к медикаментозной терапии, средний возраст на момент операции составил $29,1 (\pm 10,8)$ года (13–58 лет). Проявления обсессивно-компульсивного синдрома присутствовали у 97 пациентов, а у 32 в анамнезе наблюдалось самоповреждающее поведение. В период с 2012 по 2016 г. DBS проводили в 31 институте 10 различных стран мира. Структурами для глубинной стимуляции служили центромедианное ядро таламуса (93 из 163 случаев; 57,1%), передние отделы внутреннего бледного шара (41 из 163 случаев; 25,2%), задние отделы внутреннего бледного шара (25 из 163 случаев; 15,3%) и переднее

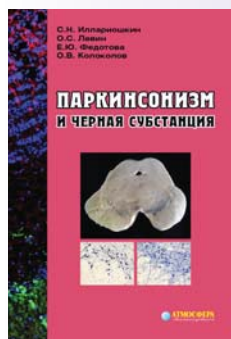


бедро внутренней капсулы (4 из 163 случаев; 2,5%). До и после оперативного вмешательства тяжесть состояния пациентов определялась по Йельской шкале оценки тяжести тиков, кроме того, оценивались нежелательные явления. Было показано достоверное улучшение по общему баллу Йельской шкалы оценки тяжести тиков, который составил 75,01 ($\pm 18,36$) до операции и 41,19 ($\pm 20,00$) через 1 год после имплантации электродов ($p < 0,001$). Достоверные изменения были показаны и при оценке по субшкале моторных тиков – общий балл до операции составил 21,00 ($\pm 3,72$), а через год после

вмешательства – 12,91 ($\pm 5,78$) ($p < 0,001$), а также по субшкале оценки вокальных тиков – 16,82 ($\pm 6,56$) и 9,63 ($\pm 6,99$) балла до операции и через 1 год после нее соответственно ($p < 0,001$). Общая частота нежелательных явлений составила 35,4%. У 2 пациентов развилось внутричерепное кровоизлияние (1,3%), кроме того, наблюдалось развитие 5 инфекционных осложнений у 4 пациентов (3,2%), в связи с чем у 1 пациента (0,6%) электроды были удалены. Наиболее распространенными побочными эффектами, вызванными стимуляцией, были дизартрия (10 (6,3%)) и парестезии (13 (8,2%)).

Таким образом, было показано, что применение DBS улучшает состояние пациентов с синдромом Туретта по крайней мере на протяжении первого года после операции, и это вмешательство может быть использовано для отдельных пациентов с данным заболеванием. В то же время необходимо помнить, что в редких случаях процедура может сопровождаться серьезными осложнениями.

Martinez-Ramirez D., Jimenez-Shahed J., Leckman J.F. et al. Efficacy and safety of deep brain stimulation in Tourette syndrome: the International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. JAMA Neurol. 2018;75(3):353-9.



Паркинсонизм и черная субстанция. Судьба великого открытия: Монография (Серия “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин, Е.Ю. Федотова, О.В. Колоколов

В коллективной монографии, приуроченной к 100-летию со дня выхода пионерского труда К.Н. Третьякова, обобщены современные представления о структурно-функциональной организации черной субстанции и клинико-патофизиологических аспектах ее поражения. Подробно рассмотрены возможности новых методов прижизненной визуализации nigrostriatalной системы в диагностике болезни Паркинсона. Читатели впервые могут ознакомиться с русскоязычным переводом исторической диссертации К.Н. Третьякова, вспомнить основные вехи жизненного пути этого выдающегося отечественного ученого. 304 стр., ил.

Для неврологов, нейроморфологов, специалистов в области лучевой и ультразвуковой диагностики, а также для всех интересующихся историей неврологии.

Эту и другие книги издательства “Атмосфера” вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru>, в интернет-магазине OZON (<https://www.ozon.ru/seller/8932/>) или по телефону: (495) 730-63-51