

## Рефераты

**Использование  
клинических показателей  
и биомаркеров  
болезни Паркинсона  
при прогнозировании  
когнитивных нарушений  
у пациентов с впервые  
установленным диагнозом:  
когортное исследование**

Болезнь Паркинсона (БП) ассоциирована с повышенным риском развития когнитивных нарушений и деменции. Ранее выявление пациентов с высоким риском когнитивных расстройств важно как для прогнозирования течения заболевания, так и для стратификации пациентов при проведении клинических исследований. Когортное исследование, включавшее пациентов с впервые установленным диагнозом БП, было направлено на поиск маркеров прогрессирования заболевания (Parkinson's disease progression markers initiative study).

Проводили оценку когнитивных функций у пациентов с использованием шкалы MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций), осуществляли сбор демографических и клинических данных, оценивали аллельные варианты гена *ApoE*, проводили анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и визуализацию церебрального транспортера дофамина (DAT). В качестве итогового оценочного критерия использовали различия баллов по шкале MoCA и развитие у пациентов когнитивных расстройств (умеренных или деменции) на протяжении 2 лет. В качестве предположительных прогностических факторов оценивали различные клинические симптомы, статус *ApoE*, результаты визуализации DAT, пока-

затели ЦСЖ (как самостоятельно, так и в различных комбинациях). Выполняли одно- и многофакторный линейный анализ изменения количества баллов по MoCA через 2 года в сравнении с начальным уровнем с использованием метода пошагового обратного линейно-регрессионного анализа. При помощи логистического регрессионного анализа была создана модель прогнозирования когнитивных расстройств.

В период с 1 июля 2010 г. по 13 мая 2013 г. было обследовано 390 человек с диагнозом БП. При проведении многофакторного линейного анализа были выявлены корреляционные связи между возрастом дебюта заболевания, результатами обонятельного тестирования по шкале UPSIT (University of Pennsylvania Smell Inventory Test – тест идентификации запахов Пенсильванского университета), отношением  $\beta$ -амилоида к общему тау-белку (A $\beta$ 42/o-тау) в ЦСЖ, статусом *ApoE* и изменением количества баллов по шкале MoCA. Возраст дебюта, баллы по MoCA и UPSIT, A $\beta$ 42/o-тау в ЦСЖ были ассоциированы с изменениями количества баллов по MoCA за 2 года. Возраст дебюта заболевания как самостоятельный прогностический критерий оценки риска когнитивных нарушений оказался менее точным (0,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,76) по сравнению с его комбинацией с показателями других методик. Наиболее эффективной в прогнозировании когнитивных расстройств оказалась комбинация таких пяти показателей, как возраст, баллы по UPSIT и RBDSQ (Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire – скрининговый опросник для оценки расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями

глаз), уровень  $\beta$ -амилоида в ЦСЖ и снижение захвата DAT в хвостатом ядре (0,80; 95% ДИ 0,74–0,87;  $p = 0,0003$  в сравнении с возрастом как самостоятельным критерием). Для прогнозирования возможного развития когнитивных расстройств по прошествии 2 лет у пациентов с впервые диагностированной БП достаточно точной является комбинированная методика одновременной оценки возраста пациента, немоторных проявлений болезни, визуализации DAT и анализа ЦСЖ.

*Schrag A. et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study // Lancet. Neurol. 2017. V. 16. P. 66–75.*

**Длительное наблюдение  
за ходом  
рандомизированного  
исследования  
по применению  
генной терапии AAV2- GAD  
в лечении  
болезни Паркинсона**

Представлены клинические и визуализационные данные, полученные за 12 мес наблюдения за пациентами с поздней стадией болезни Паркинсона (БП) после билатерального введения в субталамические ядра (СТЯ) гена глутаматдекарбоксилазы (*GAD*) в составе аденовирус-ассоциированного (AAV) вектора.

В исследовании было включено 45 больных БП. В течение 6 мес проводилось двойное слепое исследование: сравнение введения AAV2-*GAD* билатерально в СТЯ и проведения симуляционной процедуры (“ложной хирургии”); после этого в течение 12 мес проводилось открытое наблюдение. Оценивались клинические прояв-



ления и данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой.

По прошествии 12 мес в группе пациентов, получавших AAV2-GAD, по сравнению с группой “ложной хирургии” отмечался лучший результат при тестировании по моторной шкале UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона) (фактор времени:  $F(4,138) = 11,55, p < 0,001$ ; фактор группы:  $F(1,35) = 5,45, p < 0,03$ ; анализ ANOVA с повторными измерениями (RMANOVA)). В группе AAV2-GAD значимо уменьшилась длительность лекарственных дискинезий ( $p = 0,03$ , post-hoc Bonferroni test), в то время как в группе “ложной хирургии” никаких изменений не наблюдалось. При анализе данных ПЭТ через 12 мес было выявлено значимое снижение уровня метаболизма в таламусе, стриатуме, префронтальной, передней поясной и орбитофронтальной коре в группе AAV2-GAD в сравнении с группой “ложной хирургии” ( $p < 0,001$  при статистическом параметрическом картировании результатов RMANOVA). На протяжении всего исследования показатели уровня метаболизма во всех вышеописанных областях в двух группах различались, и значимое его снижение было отмечено только в группе AAV2-GAD ( $p < 0,005$ ). Более того, базальный уровень метаболизма в префронтальной коре имел обратную корреляционную связь с изменением результатов тестирования по моторной шкале UPDRS. Полученные данные свидетельствуют о хороших результатах генной терапии БП с использованием AAV2-GAD, которые сохраняются на протяжении 12 мес.

*Niethammer M. et al. Long-term follow-up of a randomized AAV2-GAD gene therapy trial for Parkinson’s disease // JCI Insight. 2017. V. 2. P. e90133.*

### **Физическая активность пациентов на доклинических стадиях болезни Паркинсона и их двигательный резерв**

Повышенная умственная активность, проявляемая человеком на протяжении жизни, увеличивает когнитивный резерв. В случае развития болезни Альцгеймера у таких лиц когнитивный дефицит оказывается менее выраженным в сравнении с остальными пациентами при одинаковых патологических изменениях. В Южной Корее проведено исследование, целью которого было выяснить, могут ли превентивные физические нагрузки приводить к минимизации двигательного дефицита у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), т.е. способствовать менее выраженным двигательным расстройствам при том же уровне дофаминергического дефицита.

Оценивались результаты внедрения в свободное время физических нагрузок у 102 больных БП, не получавших терапию. Диагноз всем пациентам был установлен на основании радиоизотопного исследования уровня транспортера дофамина в головном мозге (DAT-Scan). Пациенты были разделены на группы в зависимости от частоты, длительности, интенсивности тренировок.

Среди пациентов со снижением активности стриатонигральной дофаминергической системы от легкой до умеренной степени двигательный дефицит был значимо меньшим у лиц с наивысшей интенсивностью, продолжительностью и частотой тренировок (при одинаковом дефиците дофамина,  $p = 0,01$ ). Однако у пациентов, занимавшихся интенсивнее, ухудшение двигательных функций проходило быстрее в сравнении с занимавшимися умеренно или мало ( $p = 0,002$  и  $p = 0,001$  соответственно).

Полученные данные позволяют предположить, что внедрение физических упражнений на максимально ранних, доклинических стадиях БП служит хорошим подспорьем для развития двигательного резерва у пациентов.

*Sunwoo M.K. et al. Premorbid exercise engagement and motor reserve in Parkinson’s disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2017. V. 34. P. 49–53.*

### **Поиск патогенетических механизмов болезни Паркинсона за пределами головного мозга: изучение транскриптомного профиля кожи пациентов**

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с полиморфной симптоматикой. И если патогенез неврологических проявлений БП достаточно хорошо изучен, то об изменениях, затрагивающих другие органы и системы, известно крайне мало. Более того, описана взаимосвязь БП и повышенного риска развития меланомы и рака кожи, что позволяет предположить наличие у этих нозологий определенных общих черт.

Для понимания молекулярных механизмов и изменений генной экспрессии, происходящих в периферических тканях при БП, а также для изучения взаимосвязи между развитием рака кожи и нейродегенерацией в исследовании оценивался полный транскриптомный профиль образцов кожи пациентов. Был получен биопсийный материал от 12 больных БП и 12 лиц из группы контроля (сопоставимых по полу и возрасту с основной группой). На этих образцах проводилось высокопроизводительное РНК-секвенирование. В результате секвенирования было обнаружено более 1000 генов с изменениями экспрессии различной степени выраженности, между которыми удалось выявить определенные корреляционные

связи и построить функциональные сети. Основные функциональные системы, которые удалось выявить и связать с патогенезом БП, можно условно разделить на 6 групп: митохондриальная дисфункция и сниженный клеточный метаболизм, измененный белковый метаболизм, нарушение кожного гомеостаза, дисфункция ядерных процессов, измененный опухолевый сигналинг и иммунная дисрегуляция.

Было установлено, что молекулярные нарушения, которые опосредуют нейродегенерацию, происходят не только в центральной нервной системе, а носят системный характер и наблюдаются в том числе в периферических тканях. Это свидетельствует о наличии своеобразной “перекрестной” системы кожа—головной мозг при БП. Помимо этого системный дисбаланс гомеостаза и исходный уровень стресса приводят к повышенной восприимчивости организма к внешним и внутренним мутагенным факторам. Это объясняет наличие молекулярной связи между раком кожи и БП.

*Planken A. et al. Looking beyond the brain to improve the pathogenic understanding of Parkinson's disease: implications of whole transcriptome profiling of patients' skin // BMC Neurol. 2017. V. 17. P. 6.*

### **Проживание вблизи крупных автомобильных дорог и частота развития деменции, болезни Паркинсона и рассеянного склероза: популяционное когортное исследование**

Появляется всё больше доказательств того, что проживание рядом с крупными дорогами плохо сказывается на когнитивных функциях. Однако имеется мало информации о взаимосвязи этого фактора с деменцией, болезнью Паркинсона (БП) и рассеянным склерозом (РС). Целью работы

была оценка взаимосвязи проживания в непосредственной близости от крупных автомобильных трасс и развития трех указанных неврологических заболеваний в Онтарио, Канада.

В популяционное исследование было включено две когорты: приблизительно 4,4 млн. лиц в возрасте от 20 до 50 лет — “когорта РС” и приблизительно 2,2 млн. лиц в возрасте от 55 до 85 лет — “когорта деменции и БП”, которые проживали в Онтарио на 1 апреля 2001 г. На тот период никто из участников исследования не страдал каким-либо из трех указанных заболеваний, все они родились в Канаде, проживали в Онтарио  $\geq 5$  лет. Данные о заболеваемости РС, БП и деменцией были получены из региональных административных баз данных по стандартному протоколу. Корреляционные связи между местом проживания и развитием РС, БП и деменции рассчитывались с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса, с поправкой на такие индивидуальные и средовые факторы риска, как сахарный диабет, черепно-мозговая травма, благополучие района. При анализе делалась поправка на следующие показатели: посещение/непосещение невролога, воздействие различных загрязняющих агентов, фактор изменения места проживания и проживания в крупных городах.

За период с 2001 по 2012 г. было зарегистрировано 243611 случаев деменции, 31577 случаев БП и 9247 случаев РС. Скорректированное отношение рисков (ОР) развития деменции составило 1,07 для лиц, проживающих на расстоянии менее 50 м от дороги (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,08), 1,04 (95% ДИ 1,02–1,05) для лиц, проживающих в 50–100 м от дороги, 1,02 (95% ДИ 1,01–1,03) для лиц, проживающих в 101–200 м от дороги, и 1,00 (95% ДИ 0,99–1,01)

для лиц, проживающих в 201–300 м от дороги, в сравнении с лицами, проживающими на расстоянии более 300 м от автомобильных дорог ( $p = 0,0349$ ). Эта взаимосвязь оказалась еще более значимой при проведении дополнительной статистической обработки; более того, она была более выраженной для городских жителей, особенно проживающих в крупных городах (ОР 1,12; 95% ДИ 1,10–1,14 для проживающих менее чем в 50 м от дорог), и тех, кто не переезжал в другое место (1,12; 95% ДИ 1,10–1,14 для проживающих менее чем в 50 м от крупных дорог). Взаимосвязи между местом жительства и развитием БП или РС выявлено не было.

Таким образом, у представителей описанной крупной когорты, проживающих рядом с оживленными автомагистралями, оказался повышенный риск развития деменции, однако не было выявлено повышенного риска развития БП либо РС.

*Chen H. et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study // Lancet. 2017. V. 389. P. 718–726.*

### **Патоморфологические и генетические корреляты развития деменции и выживаемости при синуклеинопатиях: ретроспективный анализ**

Заболевания, ассоциированные с тельцами Леви, существенно различаются по выживаемости больных и срокам от возникновения первых двигательных симптомов до развития деменции. Целью исследования был поиск патоморфологических и генетических факторов, ассоциированных с этими характеристиками синуклеинопатий.

В ретроспективном исследовании оценивали клинические проявле-



ния заболеваний, генетические и нейропатологические данные пациентов с синуклеинопатиями, подтвержденными при помощи аутопсии (данные получены в 5 клиниках пяти городов США). При помощи различных гистологических методик определяли наличие тау-нейрофибриллярных клубков, сенильных бляшек, включений  $\alpha$ -синуклеина и прочих патологических изменений корковых областей головного мозга как при спорадических формах заболеваний, так и в случаях генетически обусловленных синуклеинопатий. Оценивали сроки от возникновения первых двигательных симптомов до развития деменции и выживаемость пациентов с синуклеинопатиями, а также больных, в той или иной мере отягощенных патологией альцгеймеровского типа (на основании критериев Национального института по проблемам старения США). Для расчетов использовали многофакторный регрессионный анализ с учетом возраста смерти пациентов и их пола.

В исследование вошли клинические и аутопсийные данные 213 пациентов. Все они имели клинический диагноз того или иного заболевания с тельцами Леви и патоморфологически подтвержденный диагноз синуклеинопатии. Пациенты были распределены на несколько групп в зависимости от выраженности патологических изменений альцгеймеровского типа: нет изменений ( $n = 49$ ; 23%), слабо выраженные ( $n = 56$ ; 26%), умеренно выраженные ( $n = 45$ ; 21%) и выраженные ( $n = 63$ ; 30%) изменения. У пациентов с выраженными изменениями альцгеймеровского типа отмечались большее отложение  $\alpha$ -синуклеина, меньший промежуток времени до развития деменции, меньшая длительность заболевания ( $p < 0,0001$  для всех показателей). При проведении многофакторного регресси-

онного анализа была выявлена обратная корреляционная связь между количеством тау-белка в головном мозге и сроками до развития деменции ( $\beta = -4,0$ ; 95% доверительный интервал (ДИ)  $-5,5 \dots -2,6$ ,  $p < 0,0001$ ;  $R^2 = 0,22$ ,  $p < 0,0001$ ) и выживаемостью ( $\beta = -2,0$ ; 95% ДИ  $-3,2 \dots -0,8$ ,  $p < 0,0001$ ;  $R^2 = 0,15$ ,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, изменения альцгеймеровского типа являются характерными для спектра заболеваний, ассоциированных с тельцами Леви. Наличие таких изменений связано с худшим прогнозом. Наличие тау-положительных нейрофибриллярных клубков,  $\alpha$ -синуклеина и сенильных бляшек является наиболее точным предиктором быстрого развития деменции и гибели пациентов с заболеваниями с тельцами Леви. В будущем диагностические критерии, позволяющие оценивать наличие альцгеймеровских изменений в сочетании с патологией с тельцами Леви, должны использоваться в том числе и для выявления пациентов, для которых необходимо включение в клинические исследования новых препаратов, направленных на элиминацию патологического субстрата заболевания.

*Irwin D.J. et al. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis // Lancet. Neurol. 2017. V. 16. P. 55–65.*

### Различные паттерны метилирования гена *MAPT* в головном мозге при прогрессирующем надъядерном параличе

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – редкое нейродегенеративное заболевание, проявляющееся синдромом паркинсонизма, в развитии которого играет роль изменение экспрессии гена *MAPT*, кодирующего тау-белок – структурный элемент микротрубо-

чек нейронального цитоскелета. Активация различных участков гена *MAPT* путем их метилирования регулирует уровень экспрессии тау-белка и, как следствие, опосредует развитие специфических проявлений таупатий.

Исследовали уровень метилирования интрона 0 указанного гена в тканях головного мозга пациентов с разными формами таупатий (35 – с болезнью Альцгеймера, 10 – с кортикобазальной дегенерацией, 18 – с ПНП) и 19 лиц группы контроля. Также оценивали уровень метилирования ДНК в независимой когорте пациентов с ПНП (11 случаев) и у 12 человек группы контроля. Исследовались участки лобной (патологически измененной) и затылочной (неизмененной) коры головного мозга. В первоначальных образцах лобной коры, полученной от пациентов с ПНП, в отличие от контрольной группы ( $p = 0,022$ ) был выявлен гипометилированный участок CpG исследуемого интрона (CpG1). Такой же уровень гипометилирования был обнаружен и при анализе второй выборки образцов ПНП; гипометилирование не отмечалось в затылочной коре больных ПНП, а также ни в одном отделе мозга при других таупатиях. Определялись значимые различия в уровне метилирования между образцами группы ПНП и группы контроля (материалы обеих выборок пациентов) даже после поправки на возраст и H1/H2-генотип ( $p = 0,0005$ ). В тканях, полученных от пациентов с ПНП, в отличие от группы контроля ( $p = 0,004$ ) была выявлена гиперэкспрессия РНК гена *MAPT*, хотя и не удалось обнаружить каких-либо корреляционных связей с уровнем метилирования локуса CpG1. Результаты обозреваемого предварительного исследования позволяют предположить, что в патогенезе таупатий принимает участие не только основной промотор

гена *MAPT*. Существуют и другие участки гена, ответственные за его регуляцию, а гипометилирование интрона 0 может оказаться специфическим эпигенетическим маркером ПНП.

Huin V. et al. *The MAPT gene is differentially methylated in the progressive supranuclear palsy brain* // *Mov. Disord.* 2016. V. 31. P. 1883–1890.

### Синдром Туретта ассоциирован с гипометилированием гена дофаминового D<sub>2</sub>-рецептора

Существует множество доказательств в пользу дофаминергической гипотезы патогенеза синдрома Туретта (СТ). В обозреваемом исследовании впервые оценивали эпигенетические изменения в уровне метилирования ДНК различных генов дофаминергической системы у взрослых пациентов с СТ. Был обследован 51 пациент с СТ (41 мужчина, 10 женщин в возрасте от 18 до 71 лет; средний возраст  $35 \pm 12,6$  года) и 51 человек группы контроля, сопоставимой с группой СТ по полу и возрасту. Уровень метилирования ДНК генов дофаминового транспортера (*DAT*), D<sub>2</sub>-дофаминового рецептора (*DRD2*) и катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) в периферической крови определяли при помощи бисульфитного секвенирования.

У пациентов с СТ было выявлено значимое повышение уровня метилирования гена *DRD2*, а также его прямая корреляционная связь с тяжестью заболевания. Уровень метилирования *DAT*, наоборот, оказался ниже у пациентов с более выраженными тиками. Полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности эпигенетической регуляции генов дофаминергической системы в патогенез заболевания. Гиперметилирование *DRD2*, вероятно, напрямую воздействует

на дофаминергические нейроны при СТ, вызывает повышенную активацию таламокортикальной системы и, соответственно, активирует ее контроль над двигательным актом. Гипометилирование *DAT* может являться своеобразным компенсаторным механизмом, возникающим в ответ на избыточный дофаминергический сигнал, получаемый в результате гиперметилирования *DRD2*. Более того, создается впечатление, что спонтанные флуктуации тиков у пациентов с СТ могут быть обусловлены кратковременными колебаниями уровня метилирования соответствующих генов. Это приводит к динамическим изменениям тонического/фазического сигнала в стриатуме и таламокортикальных путях головного мозга.

Müller-Vahl K.R. et al. *Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene* // *J. Psychiatr. Res.* 2017. V. 86. P. 1–8.

### Клинические проявления и течение истинной акинезии с застыванием при ходьбе

Застывание при ходьбе крайне редко встречается в виде первого или ведущего симптома того или иного заболевания. Тем не менее, если такой симптом выявляется, он может считаться весьма специфичным для определенных состояний. Первоначально этот синдром получил название “истинная акинезия с застывающей походкой”, а спустя некоторое время он был описан как одно из проявлений прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП). Существуют лишь единичные описания характера течения указанного клинического проявления.

Целью исследования была оценка демографических особенностей, клинических проявлений, ответа на лечение, нейровизуализационных параметров и прогрессирова-

ния “истинной акинезии с застывающей походкой”. Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с соответствующим фенотипом. У больных, включенных в исследование, отсутствовали или были минимальными такие симптомы, как ригидность конечностей, брадикеинезия, тремор покоя; у всех пациентов после появления первых симптомов заболевания проводилось нейровизуализационное исследование. Критериям включения удовлетворяли 30 пациентов, которых наблюдали в течение 21 года после дебюта заболевания. По мере развития заболевания у 28 пациентов (93%) отмечались падения, у 12 пациентов (40%) – дизартрия, у 13 пациентов (43%) изменился почерк. Нарушения походки имели место у всех пациентов, однако сроки до появления падений у всех были разными. Ни у кого из пациентов не было отмечено развития вертикального пареза взора, никто из них не удовлетворял диагностическим критериям какого-либо заболевания из группы атипичного паркинсонизма.

Таким образом, “истинная акинезия с застывающей походкой” – особое состояние, с которым может столкнуться клиницист. Оно несколько отличается от ПНП и имеет значительно более мягкое течение, нежели классический синдром Ричардсона. Тем не менее практически у всех пациентов имеется крайне высокий риск падений. Характерной чертой “истинной акинезии с застывающей походкой” в отличие от болезни Паркинсона и атипичного паркинсонизма является изолированное нарушение походки в отсутствие брадикеинезии, тремора покоя, мышечной ригидности.

Owens E. et al. *The clinical spectrum and natural history of pure akinesia with gait freezing* // *J. Neurol.* 2016. V. 263. P. 2419–2423.



## Применение тетрабеназина в лечении гиперкинезов: обсервационное исследование

Гиперкинетические расстройства движений часто лечатся с помощью тетрабеназина. Обзорное ретроспективное исследование было посвящено оценке эффективности применения препарата и его побочных действий при лечении болезни Гентингтона (БГ), сосудистой хорее, тиков, дистонии, поздней оромандибулярной дискинезии (ОМ) и других форм поздних дискинезий (ПД). Для оценки эффективности тетрабеназина использовали качественный анализ. Переносимость лечения оценивали по частоте развития нежелательных явлений и последующей отмены препарата. Профиль переносимости препарата строили, исходя из приема его минимальных доз и сроков до возникновения нежелательных явлений. Спустя 40 мес лечения у 87% из 108 пациентов, включенных в исследование, отмечалось клинически значимое улучшение состояния. Количество пациентов с ответом на лечение колебалось от 100% при БГ до 62,5 и 77,1% при тиках и ОМ соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота нежелательных явлений при приеме тетрабеназина колебалась от 40,9% при ПД и 41,7% при сосудистой хорее и БГ до 60% при ОМ ( $p < 0,001$ ). Самым частым нежелательным явлением было развитие паркинсонизма (51,8%) и психических расстройств (25%). Другие нежелательные явления (главным образом, сомноленция) развивались в течение 3 мес терапии. Нежелательные явления возникали при лечении тиков при дозировке препарата 18,8 мг, при лечении ПД при дозировке 25 мг, при лечении БГ при дозировке 75 мг. Тенденция к увеличению частоты нежелательных явлений

отмечалась у пациентов старшего возраста на момент начала приема тетрабеназина.

Таким образом, тетрабеназин рекомендовал себя как эффективный, хорошо переносимый препарат для лечения гиперкинетических расстройств, особенно БГ. Нежелательные явления наиболее часто возникали при лечении тетрабеназином ОМ, что, вероятно, объясняется старшим возрастом пациентов на момент начала терапии. Сомноленция и паркинсонизм как побочные эффекты лечения тетрабеназином возникали чаще всего в периоды титрования и поддержания дозы соответственно.

*Miguel R. et al. Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2017. V. 10. P. 81–90.*

## Транскраниальная стимуляция постоянным током может улучшать кратковременную память пациентов, страдающих болезнью Гентингтона

Транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct-current stimulation, tDCS) в сочетании с когнитивными нагрузками может улучшать когнитивные функции. Расстройства движения, характерные для болезни Гентингтона (БГ), сопровождаются прогрессирующим снижением когнитивных функций. Снижение кратковременной памяти может проявляться уже на ранних стадиях заболевания и существенно уменьшать функциональные возможности пациента. Целью исследования было изучение влияния tDCS в сочетании с когнитивными нагрузками на кратковременную память пациентов с БГ и выявление клинических или когнитивных предикторов эффективности этой методики.

В перекрестное исследование было включено 20 пациентов с

диагнозом БГ, всем пациентам на различных визитах осуществлялась либо анодная стимуляция левой префронтальной дорсолатеральной коры током силой 1,5 мА, либо стимуляционная стимуляция. Исследование было двойным слепым, а условия и параметры проводимой процедуры были рандомизированы среди пациентов. У всех пациентов проводились тщательный клинический осмотр и оценка когнитивных функций. Тестирование, осуществлявшееся до и после стимуляции, включало следующие методики: тест перестановки чисел, компьютеризированный тест “н-назад” и тест Струпа. В течение 15 мин стимуляции/симуляции обследуемые должны были решать задания серии “1-назад” и “2-назад”.

Результаты прохождения теста “н-назад” после стимуляции оказались выше по сравнению с таковыми до стимуляции, чего не отмечалось при симуляции. Улучшение кратковременной памяти имело прямую корреляционную связь с улучшением двигательных функций и обратную – с результатами тестирования на беглость речи. У пациентов с более выраженными двигательными расстройствами отмечалось лучшее восстановление кратковременной памяти. Это позволяет предположить, что поиск кандидатов для проведения стимуляции следует проводить с опорой на клиническую оценку и двигательные симптомы заболевания.

Было сделано заключение, что необходимы дальнейшие исследования, которые продемонстрировали бы, что использование tDCS в сочетании с когнитивными нагрузками может улучшать повседневную активность больных БГ.

*Eddy C.M. et al. Transcranial direct current stimulation can enhance working memory in Huntington's disease // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017. V. 77. P. 75–82.*

**Таламическая глубокая стимуляция головного мозга постоянным током при эссенциальном треморе: контролируемое клиническое исследование**

Изучали глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS) таламуса у пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ). Оценивали влияние стимуляции постоянным электрическим током на дрожательный гиперкинез и повседневную активность пациентов.

Проспективное контролируемое многоцентровое исследование проводилось на базе 12 клиник. Оценивались безопасность и эффективность одно- и двусторонней стимуляции постоянным током вентрального интрамедияльного ядра таламуса (VIM) у пациентов с грубым тремором, который не поддавался медикаментозной коррекции. Оценка первичных результатов (спустя 6 мес после операции) проводилась вслепую: исследовалось изменение тремора у пациентов с включенным и выключенным генератором. Спустя 1 год после оперативного вмешательства оценивали двигательные симптомы, настроение пациентов, их качество жизни.

В исследование было включено 127 пациентов, которым были имплантированы электроды для VIM-DBS. При оценке первичных результатов у 76 пациентов было выявлено улучшение в среднем на  $1,25 \pm 1,26$  балла по TRS (Tremor Rating Scale – оценочная шкала тремора) в руке, контралатеральной электроду DBS ( $p < 0,001$ ). Вторичные результаты, оцененные по прошествии 1 года от начала исследования, указывали на существенное улучшение ( $p \leq 0,001$ ) качества жизни, уменьшение уровня депрессии, повышение повседневной активности пациентов. Сорока семи пациентам в последующем был имплан-

тирован второй электрод для DBS. Спустя 180 дней у них был отмечен регресс тремора и во второй руке ( $p < 0,001$ ). Среди серьезных нежелательных явлений, связанных с оперативным вмешательством, встречались инфекционные осложнения ( $n = 3$ ), внутримозговые кровоизлияния ( $n = 3$ ), экплантация генератора ( $n = 3$ ).

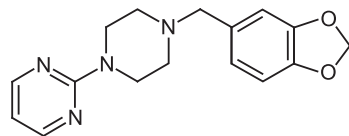
Таким образом, одно- и двусторонняя DBS постоянным током значимо уменьшает тремор рук, снижает депрессию, повышает активность и качество жизни у пациентов с ЭТ.

*Wharen R.E. et al. Thalamic DBS with a constant-current device in essential tremor: a controlled clinical trial // Parkinsonism Relat. Disord. 2017. pii: S1353-8020(17)30112-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.03.017. [Epub ahead of print].*

**Пирибедил в лечении моторных и немоторных симптомов болезни Паркинсона**

Леводопа остается “золотым стандартом” противопаркинсонической терапии, однако первоначальный весьма благоприятный терапевтический эффект спустя несколько лет осложняется появлением двигательных лекарственных осложнений. В связи с этим лечение болезни Паркинсона (БП) предполагает назначение по показаниям и ряда других препаратов – агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторов моноаминоксидазы В и др. При этом леводопа и АДР считаются противопаркинсоническими препаратами первого ряда.

За последние 40 лет на рынке в разное время появились 10 представителей группы АДР, включая 5 производных спорыньи (в настоящее время практически не применяются из-за большого числа побочных эффектов) и 5 неэрголиновых соединений, сохраняющих свое значение при БП (в порядке



Химическая структура пирибедила.

их появления – апоморфин, пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротиготин).

Пирибедил впервые был применен на практике в 1969 г. и стал первым доступным таблетированным представителем АДР неэрголинового ряда. Он широко используется в странах Европы, Латинской Америки и азиатского континента. Помимо стандартной известна форма пирибедила с контролируемым высвобождением и пролонгированным эффектом (пирибедил ретард). В соответствии со своей структурой (рисунок) пирибедил действует как частичный селективный агонист  $D_2/D_3$ -дофаминовых рецепторов и антагонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Предполагается, что именно частичный агонизм в отношении дофаминовых рецепторов и, следовательно, предотвращение патологически избыточной дофаминергической стимуляции лежит в основе благоприятного влияния пирибедила на дискинезии и когнитивную сферу. Препарат имеет также небольшую тропность к серотонинергическим, холинергическим и гистаминергическим рецепторам.

В экспериментах на животных пирибедил демонстрирует отчетливое уменьшение симптомов паркинсонизма с меньшей склонностью к индукции лекарственных дискинезий по сравнению с леводопой. Этот противопаркинсонический эффект пирибедила является дозозависимым и показан при его пероральном, трансдермальном и внутривенном введении. На моделях *in vitro* и *in vivo* пирибедил проявлял также опре-

деленные нейропротекторные и антиоксидантные свойства как на уровне целого мозга, так и на культуре дофаминергических нейронов.

У пациентов с ранней стадией БП, как продемонстрировано в рандомизированных двойных слепых исследованиях, применение 150–300 мг пирибедила в день (в 3 приема) сопровождается достоверно более значительным снижением уровня двигательной инвалидизации по сравнению с плацебо. На основе этих данных в последнем обзоре по доказательной медицине Международного общества двигательных расстройств (Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine) пирибедил был назван эффективным и клинически полезным препаратом для симптоматического лечения БП как в виде монотерапии, так и в качестве дополнения к леводопе у пациентов без двигательных флуктуаций в ранней стадии заболевания. Указанный эффект сопоставим с результатами лечения данной категории

пациентов другими современными  $D_2$ -агонистами.

До сегодняшнего дня не было проведено рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния пирибедила на леводопа-индуцированные двигательные осложнения у пациентов в развернутой стадии БП. Тем не менее в литературе есть сообщения об уменьшении выраженности дискинезий при назначении пирибедила, и эти свидетельства могут быть отнесены к III классу доказательности.

Имеющиеся клинические данные позволяют предположить, что пирибедил способен уменьшать выраженность ряда немоторных симптомов БП, таких как апатия (показано в рандомизированных двойных слепых исследованиях, в том числе у больных на фоне стимуляции субталамического ядра), депрессия, снижение когнитивных функций. Влияние на апатию особенно ценно, поскольку известно лишь весьма ограниченное число лекарственных препаратов с “антиапатической” направленностью. Показано, что пирибе-

дил в большей степени снижает дневную сонливость, чем неэрголиновые АДР следующего поколения – прамипексол и ропинирол. Все эти данные требуют подтверждения в доказательных исследованиях на большой когорте пациентов.

Профиль толерантности и безопасности пирибедила в целом типичен для всей группы АДР, включая влияние на артериальное давление, риск появления импульсивно-компульсивных расстройств, периферических отеков и т.д. Как и другие неэрголиновые агонисты, пирибедил не вызывает развития легочного, ретроперитонеального и клапанного фиброза. Оригинальное сочетание  $D_2$ -дофаминергических и  $\alpha_2$ -адренергических свойств пирибедила заслуживает дополнительных исследований с целью более точной оценки противопаркинсонического потенциала данного лекарственного препарата.

*Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson disease // CNS Drugs. 2016. V. 30. P. 703–717.*