

Рефераты

**Экспрессия
прионного белка
в цереброспинальной
жидкости у пациентов
с болезнью Паркинсона,
осложненной
расстройством поведения
в фазу сна с быстрыми
движениями глаз**

Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement, REM) встречается у 15–47% пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Считается, что прионные белки (ПрБ), экспрессируемые как в нейронах, так и в глии, играют определенную роль в нарушении нормального функционирования головного мозга. Тем не менее вклад ПрБ в развитие нарушений сна остается неизученным.

Исследовали профиль экспрессии ПрБ у больных БП с расстройством поведения в REM-фазу сна в сравнении с больными БП без указанного расстройства и здоровыми добровольцами (по 23 человека в каждой группе). Для определения уровня матричной РНК (мРНК) и ПрБ в цереброспинальной жидкости использовали количественную полимеразную цепную реакцию и вестерн-блоттинг соответственно. Затем оценивали взаимосвязи между уровнем ПрБ и расстройствами сна у больных БП. У пациентов с расстройством поведения в REM-фазу сна экспрессия ПрБ (мРНК и белковый продукт) была значимо выше в сравнении и с больными БП без указанного расстройства, и с группой здоровых ($p < 0,05$). Был сделан вывод, что повышенная экспрессия ПрБ, выявленная у больных БП с нарушением поведения в REM-фазу, может использоваться как диагно-

стический критерий расстройств сна при БП.

Zhang W.J. et al. Expression of prion protein in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease complicated with rapid eye movement sleep behavior disorder // Genet. Mol. Res. 2017. V. 16. № 1. doi: 10.4238/gmr16019022.

**Плазменный α -синуклеин
как предиктор
когнитивных нарушений
при болезни Паркинсона**

α -синуклеин играет ведущую роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП). Уровень α -синуклеина в плазме крови существенно ниже, чем в цереброспинальной жидкости, поэтому имеются лишь немногочисленные исследования, посвященные изучению уровня α -синуклеина в крови.

В настоящей работе оценивали плазменный уровень α -синуклеина у пациентов с разной степенью тяжести БП. В исследование было включено 114 человек (80 больных БП и 34 здоровых добровольца). Проводилась полная оценка моторных и немоторных симптомов, включая когнитивные функции. Плазменный уровень α -синуклеина оценивался с помощью иммунотеста на основе иммуномагнитного восстановления.

Уровень α -синуклеина в плазме крови оказался значимо выше у больных БП, чем у здоровых (1,56 пг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,98) и 0,02 пг/мл (95% ДИ 0,01–0,03) соответственно; $p < 0,0001$). Несмотря на то что уровень α -синуклеина в плазме крови у пациентов с более поздними стадиями заболевания по шкале Хен–Яра был значимо более высоким, не удалось выявить какой-либо корреляционной связи между концен-

трацией α -синуклеина и выраженностью моторных симптомов при оценке по UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона, часть III) после поправки на возраст, пол и длительность заболевания. Также оказалось, что плазменная концентрация α -синуклеина значимо выше у больных БП с деменцией (4,09 пг/мл (95% ДИ 1,99–6,19)), чем у больных БП с умеренными когнитивными расстройствами (1,29 пг/мл (95% ДИ 0,76–1,93)) и у больных БП с интактными когнитивными функциями (0,42 пг/мл (95% ДИ 0,25–0,93)). Уровень плазменного α -синуклеина имел обратную корреляционную связь с количеством баллов по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) даже после соответствующих поправок на возраст, пол и длительность заболевания.

Полученные результаты позволяют предположить, что у больных БП плазменная концентрация α -синуклеина коррелирует с когнитивными функциями, но не имеет взаимосвязи с моторными симптомами заболевания. Этот показатель может служить биомаркером риска развития деменции.

Lin C.-H. et al. Plasma α -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2017. pii: jnnp-2016-314857. doi: 10.1136/jnnp-2016-314857. [Epub ahead of print].

**Отношение
тау/ α -синуклеин и белки
воспаления при болезни
Паркинсона: поисковое
исследование**

На сегодняшний день нет единого общепризнанного биомаркера,

оцениваемого в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или плазме крови, который мог бы служить для подтверждения диагноза болезни Паркинсона (БП) или определять ее прогрессирование.

Целью работы была оценка возможности применения для постановки диагноза БП и определения тяжести заболевания показателей уровня белков, ассоциированных с патологическими включениями при БП, а также маркеров нейровоспаления в ЦСЖ и крови пациентов.

У 40 больных БП и 40 здоровых добровольцев определяли уровни α -синуклеина, амилоида- β_{1-42} , общего тау-белка (о-тау) и треоин-181-фосфорилированного тау-белка (ф-тау) в ЦСЖ, уровни интерлейкина-1 β , интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерферона- γ и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в крови и ЦСЖ. Уровень цитокинов в плазме крови был определен у 51 больного БП и у 26 здоровых добровольцев.

По результатам исследования, уровни α -синуклеина, амилоида- β_{1-42} и ФНО- α в ЦСЖ у пациентов с БП оказались ниже в сравнении с группой контроля, а отношения о-тау/ α -синуклеин, ф-тау/ α -синуклеин, о-тау/амилоид- β_{1-42} + α -синуклеин и ф-тау/амилоид- β_{1-42} + α -синуклеин – выше в сравнении с контролем. Лучший показатель AUC (area under the curve – площадь под кривой) был получен для отношения ф-тау/ α -синуклеин изолированно (0,86) и при его сочетании с уровнем ФНО- α в ЦСЖ (0,91; чувствительность 92,9%, специфичность 75%, пороговое значение $\leq 0,71$). Отношения ф-тау/ α -синуклеин и ф-тау/амилоид- β_{1-42} + α -синуклеин в ЦСЖ у пациентов с БП были выше, чем в группе контроля. Уровень цитокинов в плазме крови в группах не различался, однако уровень интерлейкина-6 прямо коррелировал с баллами по

UPDRS-I–III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона, части I–III). Таким образом, отношение ф-тау/ α -синуклеин в качестве изолированного показателя или в сочетании с уровнем ФНО- α в ЦСЖ, а также уровень интерлейкина-6 в плазме крови могут служить биомаркерами БП и использоваться для оценки тяжести заболевания.

Delgado-Alvarado M. et al. Tau/ α -synuclein ratio and inflammatory proteins in Parkinson's disease: an exploratory study // Mov. Disord. 2017. doi: 10.1002/mds.27001. [Epub ahead of print].

Дисрегуляция работы генов наследственных форм паркинсонизма в среднем мозге пациентов с болезнью Паркинсона

Для многих заболеваний, проявляющихся сложными синдромами расстройств движений, характерно развитие паркинсонизма, при этом могут отсутствовать мутации в генах наследственно-семейных форм болезни Паркинсона (БП). В то же время дисрегуляция соответствующих генов в компактной части черной субстанции (кЧЧС) у больных БП ранее не оценивалась. Был проведен анализ представленности функциональных групп генов (gene set enrichment analysis, GSEA) по спискам 10 ранее опубликованных наборов данных полногеномной экспрессии в пигментированных нейронах, которые были выделены с помощью лазерной микродиссекции из кЧЧС. На основании базы данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Менделевское наследование у человека) была создана диагностическая панель, включающая 78 генов, ответственных за развитие паркинсонизма (речь идет не только о моногенных формах БП, но и о разнообразных

ассоциированных наследственных синдромах с фенотипом паркинсонизма). Всего проанализированы образцы мозга 108 больных БП и 95 лиц контрольной группы. В 9 из 10 экспрессионных тестов было выявлено, что у больных БП работа изучаемых генов в кЧЧС находилась в состоянии пониженной регуляции в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$ для 5 тестов). Среди 63 ведущих генов со сниженной экспрессией 79,4% составляли гены, не ассоциированные с установленными моногенными (наследственными) вариантами БП. В метаанализе GSEA, проведенном по модели со случайными эффектами, была установлена достоверная связь между группой генов наследственного паркинсонизма и наличием БП в изученной когорте больных ($p < 6,2 \times 10^{-5}$).

Можно заключить, что в кЧЧС у невыборочной группы больных БП имеет место снижение экспрессии генов, опосредующих различные наследственные двигательные синдромы с фенотипом паркинсонизма. Данные, полученные в исследовании, подчеркивают взаимосвязь генов, вызывающих те или иные варианты синдрома паркинсонизма, с патогенезом спорадической БП.

Kim Y.J. et al. Dysregulation of the causative genes for hereditary parkinsonism in the midbrain in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2017. doi: 10.1002/mds.27019. [Epub ahead of print].

Изменения, выявляемые при ПЭТ с переносчиком дофамина и серотонина на премоторных стадиях LRRK2-ассоциированного паркинсонизма: одномоментные срезовые исследования

У пациентов с болезнью Паркинсона (БП) на премоторных стадиях заболевания уже имеются



изменения в работе дофаминергических и недофаминергических систем мозга. При помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) оценивали указанные системы у пациентов с *LRRK2*-формой БП и у пациентов со спорадической формой БП, а также у носителей мутации в гене *LRRK2* на доклинической стадии заболевания.

В Тихоокеанском центре изучения болезни Паркинсона (Ванкувер, Канада) было проведено два срезовых ПЭТ-исследования. В работу включались носители мутаций в гене *LRRK2* (как симптомные, так и асимптомные), пациенты со спорадической формой БП и сопоставимые по возрасту здоровые добровольцы (18 лет и старше). На первом этапе всем носителям мутаций выполнялась ПЭТ для оценки мембранного переносчика дофамина и синтеза/запасов дофамина (^{18}F -DOPA), полученные данные сравнивались с таковыми у пациентов со спорадической БП и у здоровых лиц. На втором этапе участникам исследования проводилась ПЭТ для определения уровня серотонинового переносчика и везикулярного переносчика моноаминов-2 (VMAT2). Связывание дофаминового переносчика и VMAT2, захват ^{18}F -DOPA, связывание серотонинового переносчика в различных областях головного мозга сравнивали при помощи ковариационного анализа ANCOVA с учетом поправки на возраст.

С января 1997 г. по январь 2012 г. были собраны данные по 40 носителям мутаций в гене *LRRK2*, 63 пациентам со спорадической БП, 35 лицам группы контроля. Между группами были выявлены значимые различия по уровню связывания дофаминового переносчика в стриатуме (в хвостатом ядре и скорлупе для всех возрастных групп – $p < 0,0001$) и по уровню захвата ^{18}F -DOPA (в хвостатом

ядре: для возраста ≤ 50 лет – $p < 0,0002$, для остальных возрастных групп – $p < 0,0001$; в скорлупе: для всех возрастных групп – $p < 0,0001$). У асимптомных носителей мутаций ($n = 15$) по сравнению с больными спорадической БП такой же длительности был обнаружен сниженный уровень связывания в стриатуме дофаминового переносчика и захвата ^{18}F -DOPA. У асимптомных носителей мутаций ($n = 25$) в сравнении с пациентами со спорадической БП, напротив, был выявлен повышенный уровень захвата ^{18}F -DOPA и связывания переносчика дофамина (при этом первый показатель был сопоставим с таковым в группе контроля, а второй был ниже, чем в группе контроля). С ноября 2012 г. по май 2016 г. были собраны данные для второго этапа исследования, в которое были включены 16 носителей мутаций в гене *LRRK2*, 13 пациентов со спорадической формой БП и 9 здоровых добровольцев. В группе асимптомных носителей мутации ($n = 9$) после поправки на возраст был выявлен значимо повышенный уровень связывания переносчика серотонина в гипоталамусе (по сравнению с группами контроля, спорадической БП, симптомных носителей мутаций *LRRK2* – $p < 0,0001$), стриатуме (по сравнению со спорадической БП – $p = 0,02$), стволе мозга (по сравнению с *LRRK2*-ассоциированной БП – $p = 0,01$). Связывание переносчика серотонина в коре мозга не имело значимых различий между группами. Уровень связывания VMAT2 в стриатуме был симметрично снижен у всех пациентов с любыми формами БП и асимметрично – у 1 асимптомного носителя мутации *LRRK2*.

Таким образом, изменения в серотонинергической и дофаминергической системах мозга при спорадической и *LRRK2*-ассоциированной формах БП схожи.

У асимптомных носителей мутаций отмечен повышенный уровень связывания переносчика серотонина в стриатуме, стволе головного мозга и гипоталамусе, что, по-видимому, отражает компенсаторные изменения в серотонинергической иннервации, предшествующие развитию моторной стадии БП. Повышенная серотонинергическая иннервация может объяснять клинические различия спорадической и *LRRK2*-ассоциированной БП, в том числе с точки зрения наличия немоторных симптомов и разного ответа на лечение препаратами леводопы.

Wile D.J. et al. Serotonin and dopamine transporter PET changes in the premotor phase of LRRK2 parkinsonism: cross-sectional studies // Lancet. Neurol. 2017. V. 16. № 5. P. 351–359.

Взаимосвязь между шкалами визуальной оценки МРТ и нейропсихологическим профилем пациентов с умеренными когнитивными расстройствами при болезни Паркинсона

Оценке визуальных шкал по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с болезнью Паркинсона и умеренными когнитивными расстройствами (БП-УКР) посвящены немногочисленные работы.

В исследование было включено 79 пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и 92 здоровых добровольца, составивших группу контроля. У всех участников оценивали нейропсихологический профиль, большие БП были разбиты на “амнестическую” (БП-УКР) и “неамнестическую” подгруппы. Обследуемым проводили МРТ головного мозга, изображения анализировали при помощи следующих визуальных шкал: GSA

(Global Cortical Atrophy – шкала общей корковой атрофии), Fazekas (шкала визуальной оценки лейкоареоза), МТА (Medial Temporal Atrophy – шкала медиальной височной атрофии). Установлено, что память, регуляторные функции, внимание в большей степени были нарушены в “амнестической” подгруппе БП-УКР. Однако в подгруппе БП-УКР не было обнаружено каких-либо статистически значимых особенностей по сравнению с “неамнестической” подгруппой при сопоставлении клинических и нейровизуализационных проявлений. Наблюдалась значимая обратная корреляционная связь между показателями по шкале GCA и количеством баллов по шкалам MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) и MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций), количеством баллов по данному тесту на семантическую вербальную беглость, теста Струпа, теста копирования фигур, теста следования по маршруту, части Б теста связывания чисел, теста Рея на слухоречевое заучивание. Результаты оценки по шкале МТА коррелировали с результатами теста Струпа, а показатели шкалы визуальной оценки лейкоареоза Fazekas – с данными теста копирования фигур, теста на запоминание цифр и теста Струпа. Таким образом, шкалы визуального анализа МРТ у пациентов с БП-УКР должны приниматься в расчет при оценке когнитивного профиля и могут иметь особенно существенное значение на более выраженной стадии умеренных когнитивных расстройств и стадии деменции.

Vasconcellos L.F. et al. Correlation of MRI visual scales with neuropsychological profile in mild cognitive impairment of Parkinson's disease // Parkinsons Dis. 2017. V. 2017. P. 7380102.

“Острый” ответ немоторных симптомов болезни Паркинсона на субталамическую глубокую стимуляцию мозга

Субталамическая глубокая стимуляция головного мозга (subthalamic nucleus deep brain stimulation, STN-DBS) – доказанный метод лечения моторных осложнений болезни Паркинсона (БП), но он также может оказывать определенное воздействие на немоторные симптомы заболевания. Однако до сих пор немедленный ответ немоторных симптомов на указанную стимуляцию оценивался только в небольших выборках пациентов и на протяжении лишь раннего послеоперационного периода.

Целью исследования являлась оценка ответа немоторных симптомов БП в тесте “острой” стимуляции STN-DBS с последующим послеоперационным наблюдением в среднесрочном и отдаленном периодах.

Тридцать два пациента с установленными для субталамической стимуляции электродами дважды тестировались в рамках эксперимента (в момент проведения стимуляции и при выключенном стимуляторе). Оценивали уровень артериального давления (АД), количество баллов по шкале MDS-UPDRS-III (MDS – International Parkinson and Movement Disorder Society (Международное общество по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам), UPDRS-III – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона, часть III)), визуальной аналоговой шкале боли и усталости, опроснику состояния и тревожности. Немоторные проявления оценивали при помощи шкалы MDS-UPDRS-I, шкалы немотор-

ных симптомов, гериатрической шкалы депрессии и нейропсихологического опросника.

Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 13,3$ года, средняя длительность заболевания – $18,7 \pm 5,1$ года, средний срок после операции – $4,6 \pm 1,3$ года, среднее уменьшение эквивалентной дозы леводопы после начала стимуляции – $58,9 \pm 25,4\%$. Уменьшение выраженности моторных симптомов после начала стимуляции составило в среднем $40 \pm 15\%$. Субталамическая стимуляция способствовала значимому снижению выраженности тревожности (в среднем на 18% ; $p < 0,005$) и усталости (25% ; $p < 0,05$), но болевой синдром регрессировал незначительно. В момент стимуляции отмечалось значимое снижение АД при ортостатических пробах ($p < 0,05$), а также наблюдалось значимое увеличение частоты асимптомной ортостатической гипотензии ($p < 0,05$).

Выводы: “острое” воздействие STN-DBS при БП снижает выраженность таких симптомов, как тревожность и усталость, но усиливает ортостатическую гипотензию в отдаленном послеоперационном периоде. Следует помнить об этих непосредственных эффектах глубокой стимуляции мозга при оценке отдаленных результатов.

Fabbi M. et al. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2017. pii: S1353-8020(17)30165-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.003. [Epub ahead of print].



Растительные вытяжки защищают нейроны от нейротоксичности, вызванной МФТП: будущее в терапии болезни Паркинсона

Основным звеном патогенеза болезни Паркинсона (БП) является депонирование в нейронах α -синуклеина с формированием телец Леви, сопровождающееся гибелью nigrostriатных дофаминергических структур и других образований в головном мозге. На сегодняшний день нет радикального лечения болезни, а исследователи во всем мире ведут поиск различных методов нейропротекции, которые позволили бы остановить или замедлить прогрессирующее заболевание. Доказано, что МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) вызывает гибель дофаминергических нейронов nigrostriатного пути головного мозга, и этот эффект широко используется для создания модели БП на животных. Во многих исследованиях у различных растительных вытяжек была обнаружена способность защищать нейроны от воздействия МФТП. Нейропротективный эффект опосредован активацией каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы – ферментов, снижающих внутриклеточный уровень свободнорадикальных соединений, что предотвращает внутриклеточное высвобождение ионов кальция и, соответственно, активацию апоптоза. К числу нейропротективных механизмов растительных экстрактов относят также инициацию аутофагии молекул α -синуклеина, антиапоптотическую активность, обусловленную торможением протеолитической поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (АДФ – аденозиндифосфат), и воздействие на каспазный каскад. Такой спектр защитных механизмов, обнаруженный у рас-

тительных агентов, позволяет одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза БП. Требуется дальнейшие исследования, которые позволят доказательно использовать обнаруженные нейропротективные агенты в качестве безопасных и эффективных лекарственных средств для лечения БП.

Abushouk A.I. et al. Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: future applications in Parkinson's disease // Biomed. Pharmacother. 2017. V. 85. P. 635–645.

Клинический диагноз прогрессирующего надъядерного паралича: критерии Международного общества по изучению двигательных расстройств

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) является, по существу, нейропатологическим диагнозом. Клинические диагностические критерии, предложенные в 1996 г. Национальным институтом неврологических заболеваний США и Обществом по изучению ПНП, являются высокоспецифичными, но их чувствительность мала и оставляет за пределами диагностики множество вариантов течения ПНП, отличающихся от синдрома Ричардсона.

Целью работы было создание новых диагностических критериев ПНП, основывающихся на доказательной базе и принятых коллегально.

В базах данных PubMed, Cochrane, MEDLINE, PsycINFO были найдены статьи, опубликованные с 1996 г., с описанием ПНП. Критерием включения была постановка диагноза, основанная либо на патолого-анатомических находках, либо на высокоспецифичных клинических критериях. Затем был проведен ретроспективный стандартизованный анализ ин-

формации о пациентах с диагнозом ПНП, подтвержденным на аутопсии. На основании полученных данных были сформированы предварительные диагностические критерии, которые в дальнейшем оптимизировались в два этапа при помощи дельфийской методики. Полученные критерии обсуждались на двухдневном заседании, после чего были приняты еще три поправки по дельфийской методике.

По итогам работы экспертной группой были выделены конкретные клинические, визуализационные, лабораторные и генетические признаки, которые позволили сформировать группы “подтверждающих критериев”, “основных критериев исключения”, “добавочных критериев исключения”. Было идентифицировано 4 симптомокомплекса, явившихся клиническими предвестниками развития ПНП: глазодвигательные нарушения, постуральная неустойчивость, акинезия, когнитивные расстройства. Внутри каждой группы симптомов было выделено по три диагностических ступени, соответствующих трем степеням вероятности диагноза ПНП (вероятный, возможный и предположительный). Прочие клинические и нейровизуализационные симптомы носили вспомогательный характер.

Предлагаемые международной экспертной группой новые диагностические критерии рассчитаны на раннюю диагностику ПНП и обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Höglinger G.U. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the Movement Disorder Society criteria // Mov. Disord. 2017. V. 32. № 6. P. 853–864.

**Фокусированный
ультразвук в лечении
эссенциального тремора:
обзор результатов
исследований
и обсуждение
возможностей
использования**

На сегодняшний день в медикаментозном лечении эссенциального тремора (ЭТ) не достигнуто существенных успехов. Тем не менее в последние десятилетия определенный прорыв был сделан в области хирургических методов лечения. Так, хороший эффект был отмечен для радиочастотной таламотомии, таламической глубокой стимуляции мозга, таламотомии с использованием гамма-ножа. Одним из новейших методов является МР-навигационный (МР – магнитный резонанс) фокусированный ультразвук (МР/ФУЗ).

В настоящей обзорной работе проведено обобщение и обсуждение результатов применения МР/ФУЗ в лечении ЭТ и других заболеваний, сопровождающихся тремором. Преимуществом МР/ФУЗ является то, что это метод безразрезного операционного лечения, не требующий анестезии и не несущий лучевой нагрузки (нет риска накопления дозы облучения и отсроченных побочных явлений). В исследованиях были продемонстрированы безопасность и эффективность односторонней МР/ФУЗ-таламотомии при ЭТ. Метод также был успешно апробован у больных БП и у пациентов с FXTAS (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome – синдром тремора/атаксии, ассоциированный с ломкой X-хромосомой). Безопасность МР/ФУЗ и отдаленный эффект после проведения манипуляции до сих пор остаются не до конца изученными, но описаны отдельные случаи временных либо постоянных нежелательных явлений и возобновления тремора в послеоперационном периоде.

Заключение: МР/ФУЗ – новый многообещающий метод лечения, остающийся пока недостаточно изученным. Метод является резервным для тех пациентов, у которых по каким-либо причинам не удастся выполнить, например, операцию глубокой стимуляции мозга или нежелательно проведение более инвазивной разновидности абляционной хирургии.

Rohani M., Fasano A. Focused ultrasound for essential tremor: review of the evidence and discussion of current hurdles // Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N.Y.). 2017. V. 7. P. 462.

**Дисфункция стриатной
системы при дистонии-
паркинсонизме,
сцепленной
с X-хромосомой,
как прогностический
критерий
прогрессирования
заболевания**

Дистония-паркинсонизм, сцепленная с X-хромосомой (ДПХ), – наследственное нейродегенеративное заболевание взрослого возраста, обусловленное мутациями в гене *TAF1*. С морфологической точки зрения в основе ДПХ лежит атрофия стриатума. Функционирование дофаминергической системы при этом модельном поражении базальных ганглиев изучено недостаточно, и остается не ясным, вносит ли нигростриатная дисфункция вклад в развитие паркинсонизма при ДПХ.

Оценивали пре- и постсинаптическую активность дофаминергических нейронов при ДПХ. У 9 пациентов в возрасте $42,3 \pm 9,5$ года (30–52 года) и 1 асимптомного носителя мутации *TAF1* (38 лет) была проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с $^{1,2,3}\text{I}$ -бензамидом (постсинаптический трейсер); у 4 пациентов в возрасте $41,5 \pm 11,6$ года (30–52 года) была

выполнена ОФЭКТ с иофлупаном (пресинаптический трейсер). Также всем носителям мутации и здоровым добровольцам, сопоставимым (попарно) по возрасту с каждым пациентом, проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга.

Все обследованные были мужчинами, страдавшими тяжелой инвалидизирующей дистонией (сегментарной или генерализованной), которая сопровождалась паркинсонизмом разной степени выраженности. При ОФЭКТ с $^{1,2,3}\text{I}$ -бензамидом у 8 из 9 пациентов были обнаружены отклонения: существенное снижение захвата радиофармпрепарата на постсинаптическом уровне в хвостатом ядре и скорлупе. У асимптомных носителей мутации наблюдались аналогичные изменения, но статистически незначимые. Большая длительность заболевания коррелировала с меньшим захватом $^{1,2,3}\text{I}$ -бензамида. У всех носителей мутации было выявлено некоторое снижение захвата иофлупана во всех оцениваемых областях головного мозга в сравнении с группой контроля, что, возможно, было связано со снижением объема базальных ганглиев. Физиологический уровень захвата иофлупана отмечался у 1/4 пациентов.

Проведенное исследование позволило выявить функциональное снижение постсинаптической дофаминергической нейротрансмиссии, связанное с длительностью заболевания и процессами нейродегенерации. Очевидно, гибель нейронов в полосатом теле (которая была зарегистрирована при помощи постсинаптической радиоизотопной визуализации) приводит к развитию как дистонии, так и паркинсонизма.

Büggemann N. et al. Striatal dysfunction in X-linked dystonia-parkinsonism is associated with disease progression // Eur. J. Neurol. 2017. V. 24. № 5. P. 680–686.



Разагилин при умеренных когнитивных расстройствах у пациентов с болезнью Паркинсона: плацебоконтролируемое исследование

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона (БП) представляют собой сложную проблему, далекую от решения: кумулятивная частота деменции у пациентов с этим заболеванием достигает 80%, а среди остальных пациентов примерно у 25–30% лиц состояние соответствует критериям умеренных когнитивных расстройств (УКР). Снижение когнитивных функций – один из ведущих факторов социальной дезадаптации пациентов с БП, ухудшения качества жизни и повышения стоимости ухода за больными. Поэтому внедрение эффективных методов лечения УКР при БП является весьма актуальной задачей современной неврологии, причем речь идет не только о симптоматическом улучшении, но и о потенциальной возможности отсрочить конверсию УКР в более тяжелую стадию процесса – деменцию.

В большинстве недавних проведенных клинических исследований, направленных на изучение дофаминергической, холинергической и норадренергической церебральных систем, не было выявлено значимого влияния используемых препаратов на когнитивную сферу у пациентов с “преддементной” стадией БП. Однако предварительные результаты небольшого плацебоконтролируемого исследования, включавшего больных БП с признаками УКР (Hanagasi H.A. et al., 2011), позволяют предположить, что селективный ингибитор моноаминоксидазы В (МАО-В) разагилин может способствовать улучшению внимания и исполнительных функций.

Целью работы являлась расширенная оценка эффективности и переносимости разагилина у пациентов с БП, осложненной развитием УКР.

Методы. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было включено 170 больных БП, имевших клинические признаки УКР и находившихся на стабильной дофаминергической терапии. Пациенты, наблюдавшиеся в 41 клиническом центре в США, были рандомизированы в группы разагилина (1 мг/сут) или плацебо; длительность исследования составила 24 нед. Основным оцениваемым критерием были изменения по батарее шкал оценки когнитивных функций при БП (Scales for Outcomes of Parkinson’s Disease-Cognition, SOPD-C), дополнительными – изменения по шкалам повседневной активности (Penn Daily Activities Questionnaire, PDAQ), двигательных функций (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS – части II и III), общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI) и др., а также безопасность и переносимость препарата.

Результаты. Из 170 рандомизированных пациентов 151 завершил исследование, пройдя полную программу лечения и наблюдения в рамках единого протокола. Средний возраст пациентов в группе разагилина составил $67,4 \pm 7,19$ года, в группе плацебо – $67,9 \pm 8,22$ года. К концу 24-недельного курса лечения в группе разагилина отмечалось вдвое более выраженное улучшение по батарее когнитивных шкал SOPD-C в сравнении с пациентами группы плацебо ($1,6 \pm 0,5$ и $0,8 \pm 0,5$ балла соответственно), однако эти изменения не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,22$). Не было обнаружено различий между группами при оценке показателей повседневной активности по шкале

PDAQ ($p = 0,48$), показателей общего клинического впечатления по шкале CGI ($p = 0,1$) и суммы баллов по MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций) ($p = 0,84$). При этом по окончании курса лечения в группе больных БП, получавших разагилин, было зарегистрировано более выраженное улучшение двигательных функций по UPDRS-III и повседневной активности по UPDRS-II в сравнении с пациентами группы плацебо. Указанные различия между группами оказались статистически значимыми ($p = 0,02$ и $p < 0,001$ соответственно). Была отмечена хорошая переносимость разагилина у рассматриваемой категории пациентов на всем протяжении курса терапии: к его окончанию группы не различались по частоте, спектру и выраженности побочных эффектов, которые были клинически незначимыми (головокружение и др.).

Заключение. Таким образом, длительное применение селективного ингибитора МАО-В разагилина у больных БП, осложненной развитием УКР, не приводит к достоверному уменьшению выраженности когнитивных нарушений, но и не сопровождается каким-либо ухудшением мышления (такой риск, как известно из клинической практики, всегда существует при назначении дофаминергических лекарственных средств лицам старших возрастных групп со сниженными когнитивными функциями). При этом препарат способствует достоверному улучшению моторики и активности в повседневной жизни. Важным достоинством препарата является отсутствие серьезных побочных эффектов у пожилых пациентов с БП.

Weintraub D. et al. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: a placebo-controlled trial // *Mov. Disord.* 2016. V. 31. № 5. P. 709–714.