

Рефераты

Продромальная стадия болезни Паркинсона по критериям MDS среди лиц пожилого возраста

Недавно Международное общество по болезни Паркинсона и расстройствам движений (International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS) определило критерии продromальной болезни Паркинсона (БП), однако до настоящего времени их прогностическая значимость в популяционных исследованиях не оценивалась.

Исследователи из Австрии применили данные критерии ретроспективно к когорте Bruneck Study, в которую вошли лица 55–94 лет. В имеющихся характеристиках выделяли факторы риска и продромальные маркеры.

После исключения пациентов с идиопатической БП и вторичным паркинсонизмом распространенность продromальной БП среди оставшихся 539 участников составила 2,2% (95% ДИ 1,2–3,9%). Из 488 участников при повторном осмотре у 11 выявлена БП. Исходя из этого чувствительность критериев “вероятной продromальной БП” составила 54,6% (95% ДИ 28,0–78,8%), специфичность 99,2% (97,8–99,8%), положительная прогностическая значимость 60,0% (31,2–83,3%) и отрицательная прогностическая значимость 99,0% (97,5–99,6%).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что новые исследовательские критерии продromальной БП представляют собой весьма перспективный подход к идентификации случаев заболевания, которое клинически манифестирует в последующие 5 лет. Также новые критерии можно использовать в определе-

нии целевой популяции для клинических исследований, посвященных превентивным подходам (превентивная нейропротекция).

Mahlknecht P. et al. Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community // Mov. Disord. 2016. V. 31. P. 1405–1408.

Сканы без выявления дофаминергического дефицита (SWEDD): 10-летнее ретроспективное исследование

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с ^{123}I -иофлупаном является ключевым методом оценки целостности nigrostriарной дофаминергической системы. В нескольких независимых исследованиях было показано, что 1–15% пациентов с предполагаемым паркинсонизмом дегенеративного генеза, преимущественно с болезнью Паркинсона (БП), имеют ОФЭКТ-сканы без признаков дофаминергического дефицита (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit, SWEDD). Высказано предположение, что у большинства пациентов со SWEDD либо протекает недегенеративный процесс, который имеет сходство с БП (атипичный тремор, дистония и т.п.), либо в этих случаях БП дофаминергический дефицит может обнаружиться при отсроченном повторном проведении ОФЭКТ. Учеными из Швейцарии было показано, что при анализе случаев SWEDD важна интерпретация результатов сканирования, значение которой может недооцениваться.

Для подтверждения этого предварительно были установлены возрастзависимые референсные зна-

чения стриарного захвата при сканировании выборки пациентов без дегенеративных заболеваний. Затем ученые, используя идентичный протокол сканирования, исследовали большую выборку с установленным дегенеративным паркинсонизмом ($n = 410$, 80% с БП) для выявления пациентов с нормальными значениями данных показателей. У пациентов с БП результаты сканирования были исследованы повторно таким же методом, как в контрольной группе, с проведением детального 3D-анализа.

В результате были выявлены 10 случаев SWEDD (2,4%). Однако оба метода повторного анализа изображений независимо показали, что все случаи были вне референсных границ и/или визуально имели на томограммах те или иные патологические изменения, вполне убедительно объясняющие природу паркинсонизма, кроме одного случая (0,2%) с кортикобазальным синдромом.

Таким образом, неправильная интерпретация ОФЭКТ-данных является важным фактором в формировании так называемой группы SWEDD. Подчеркивается, что случаи SWEDD – это не только серьезный диагностический вызов, но и равновероятный повод для переоценки данных сканирования. Истинные случаи SWEDD представляются крайне редкими феноменами среди всей когорты случаев паркинсонизма дегенеративной природы. Высказано предположение, что концепция SWEDD вносит больше путаницы, чем пользы, и от нее определенно следует отказаться.

Nicastro N. et al. Scan without evidence of dopaminergic deficit: A 10-year retrospective study // Parkinsonism Relat. Disord. 2016. V. 31. P. 53–58.



Различия в паттерне атрофических изменений мозжечка при дрожательной и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП), основными симптомами которой являются гипокинезия и ригидность, характеризуется наличием дисфункции базальных ядер с возможным вовлечением в патологический процесс мозжечково-таламо-кортикальных связей.

Бразильскими учеными проведено нейровизуализационное исследование с целью изучения паттерна изменений мозжечка при БП и выявления его корреляции с клиническими параметрами. В исследовании было включено 50 здоровых добровольцев (группа контроля) и 63 пациента с БП, из которых 44 имели дрожательную форму БП, а остальные 19 пациентов — акинетико-ригидную форму. В работе применен ковариационный анализ со следующими вариантами противопоставлений: 1) группа БП и группа контроля; 2) подгруппа с дрожательной формой БП и группа контроля; 3) подгруппа с акинетико-ригидной формой БП и группа контроля; 4) подгруппа с дрожательной формой и подгруппа с акинетико-ригидной формой БП. Объем различных структур мозжечка измерялся с помощью воксельной морфометрии с использованием атласа SUIT.

Было показано, что в группе БП объем серого вещества дольки VI и Crus I слева значительно меньше, чем в группе контроля; в подгруппе с дрожательной формой БП аналогичное уменьшение объема серого вещества было выявлено в области долек VI, VIIb, VIIa левого полушария, долек Crus I, VIIb, VIIb правого полушария мозжечка и долек VI, VIIa червя мозжечка.

По сравнению с акинетико-ригидной формой БП в подгруппе с дрожательной формой отмечалось уменьшение в объеме серого вещества дольки VIIa левого полушария ($p < 0,001$). При акинетико-ригидной форме БП не было выявлено каких-либо изменений в мозжечке по сравнению со здоровыми лицами.

Полученные данные подтверждают участие мозжечка в патогенезе тремора покоя при БП.

Paccin C.C. et al. Differential pattern of cerebellar atrophy in tremor-predominant and akinetiic/rigidity-predominant Parkinson's disease // Cerebellum. 2016. doi: 10.1007/s12311-016-0834-5.

Эссенциальный тремор с ранним и поздним началом — две клинически различные подгруппы тремора

Эссенциальный тремор (ЭТ) представляет собой чрезвычайно распространенное заболевание, диагностируемое по весьма размытым критериям. В настоящее время считается маловероятным, что ЭТ — этиологически однородная патология. Вместе с тем классификация подтипов заболевания по клиническим проявлениям может оказаться полезной для понимания его этиопатогенеза. Во многих проведенных ранее исследованиях было показано, что возраст дебюта заболевания имеет распределение в виде двух пиков, в результате чего был выделен ЭТ с ранним и поздним началом.

Немецкая группа исследователей изучила фенотипические различия ЭТ с ранним и поздним началом. Была проанализирована выборка из 1137 пациентов с тремором, у 978 из которых был диагностирован “определенный” либо “вероятный” ЭТ. Все пациенты прошли стандартизированное обследование, включавшее помимо прочего

шкалу Фана–Толозы–Мари и рисование спирали Архимеда. Были отобраны две подгруппы больших: 317 человек с ЭТ с ранним началом (до 24 лет) и 356 человек с ЭТ с поздним началом (после 46 лет). Выраженность тремора в обеих группах оказалась сопоставимой. Однако скорость прогрессирования тремора (выраженность тремора в баллах, поделенная на длительность заболевания) оказалась значимо выше при ЭТ с поздним началом. Вместе с тем при ЭТ с ранним началом чаще присутствовалотягоченный семейный анамнез, а тремор чаще оказывался чувствительным к алкоголю.

Таким образом, при ЭТ с ранним и поздним началом были установлены различия по таким признакам, как скорость прогрессирования заболевания, семейный анамнез и чувствительность тремора к алкоголю.

Hopfner F. et al. Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups // Mov. Disord. 2016. V. 31. P. 1560–1566.

Транскраниальная сонография черной субстанции и однофотонно-эмиссионная томография при эссенциальном треморе и ранней стадии болезни Паркинсона

Диагностика болезни Паркинсона (БП) на ранней стадии иногда представляет собой сложную задачу. Транскраниальная сонография (ТКС) черной субстанции и однофотонно-эмиссионная томография (DaTSCAN) используются как вспомогательные диагностические методы для дифференциальной диагностики БП, однако на сегодняшний день имеется ограниченное число исследований, касающихся их возможностей у пациен-

тов с ранней стадией БП и эссенциальным тремором (ЭТ).

В работу португальских ученых были включены пациенты с предполагаемым диагнозом БП на ранней стадии (по шкале Хен–Яра ≤ 2 балла) и больные с ЭТ. Всем пациентам были выполнены ТКС черной субстанции и DaTSCAN с максимальным интервалом между исследованиями 6 мес. Заключительный диагноз устанавливался через 1 год наблюдения.

Из 63 пациентов, включенных в исследование, трое были исключены в связи с отсутствием височных окон, двое пациентов – в связи с неясным диагнозом. Заключительный диагноз ЭТ и БП был поставлен в 44,8 и 55,2% случаев соответственно. По сравнению с клинической диагностикой БП чувствительность ТКС составила 87,5%, специфичность 96,2%; чувствительность и специфичность DaTSCAN – 84,4 и 96,2% соответственно. Оба диагностических метода были достоверно сопоставимы между собой (каппа Козна 0,83, 95% ДИ 0,68–0,97, $p < 0,001$).

Таким образом, ТКС черной субстанции и DaTSCAN обладают равной диагностической значимостью в дифференциальной диагностике ранней стадии БП и ЭТ.

Jesus-Ribeiro J. et al. Transcranial sonography and DaTSCAN in early stage Parkinson's disease and essential tremor // Eur. Neurol. 2016. V. 76. P. 252–255.

Снижение частоты быстрых движений глаз во сне при болезни Паркинсона: полисомнографическое исследование случай–контроль

Исследовали частоту быстрых движений глаз (ЧБДГ) у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона (ИБП) и определяли целесообразность использования дан-

ного показателя в качестве суррогатного маркера повышенной дневной сонливости – частой жалобы пациентов с ИБП.

Ретроспективно были проанализированы данные полисомнографии 81 обследуемого (без деменции): 29 пациентов на ранней стадии ИБП (длительность заболевания менее 3 лет), 21 пациента на средней стадии ИБП (длительность заболевания более 3 лет и менее 8 лет) и 31 здорового добровольца в качестве контрольной группы (ЗК). Сон с быстрым движением глаз (БДГ-сон) определялся как любой эпизод сна с БДГ длительностью более 3 мин. ЧБДГ определяли как количество движений глаз за 1 мин БДГ-сна. Пациенты на ранней стадии ИБП и ЗК заполняли специальные опросники для оценки качества сна (PDSS) и немоторных симптомов при болезни Паркинсона (NMSQuest).

ЧБДГ была меньше у пациентов с ИБП по сравнению с ЗК. Наиболее существенная разница была выявлена между пациентами на средней стадии ИБП и ЗК ($p = 0,001$), в наибольшей степени во время третьего эпизода БДГ-сна ($p = 0,03$), при этом ЧБДГ не зависела от пола, возраста и других параметров сна. На ранней стадии БП ЧБДГ коррелировала с количеством баллов по опроснику PDSS ($r = -0,63$, $p = 0,001$) и с количеством баллов по ответам, связанным со сном, в опроснике NMSQuest ($r = 0,48$, $p = 0,017$).

Таким образом, ЧБДГ оказалась снижена у пациентов с ИБП и коррелировала с субъективной оценкой качества сна. Снижение ЧБДГ может рассматриваться как маркер повышенной дневной сонливости при ИБП и, возможно, отражает распространение дегенеративного процесса на структуры ствола головного мозга, участвующие в генерации БДГ-сна. ЧБДГ является новой,

многообещающей характеристикой в исследованиях сна у пациентов с ИБП.

Schroeder L.A. et al. Reduced rapid eye movement density in Parkinson disease: a polysomnography-based case-control study // Sleep. 2016. pii: sp-00247-16.

Влияние ортостатической гипотензии на когнитивные функции при болезни Паркинсона

J. Centi et al. из США исследовали взаимоотношения между ортостатической гипотензией (ОГ) и когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона (БП), используя перекрестные и внутригрупповые сравнения.

В исследование были включены пациенты без деменции с идиопатической формой БП: 18 пациентов с ОГ и 19 без ОГ, а также 18 лиц, составивших контрольную группу. Особенностью исследования явилось то, что нейропсихологические тесты проводились в положении лежа и вертикальном положении, и в каждом положении измерялось артериальное давление.

В группах пациентов с БП в положении лежа получены сходные результаты, показаны нарушения исполнительной функции в виде нарушения поддержания внимания и замедления реакции, а также снижение семантической беглости речи и вербальной памяти (кодирование и хранение). Вертикальное положение усугубляло и расширяло этот дефицит в группе пациентов с ОГ и включало нарушение фонемной беглости, скорости психомоторной реакции и рабочей слуховой памяти. При использовании группоспецифических шкал в качестве базовых в обеих группах с БП показаны определенные когнитивные изменения, проявляющиеся преимущественно при вертикализации, при этом в группе с ОГ продемонстрированы выраженные нарушения исполнитель-



ной функции и памяти, а также значительные изменения в зрительно-пространственной ориентации.

Таким образом, в обозреваемой работе продемонстрировано, что пациенты с БП, ассоциированной с ОГ, имеют преходящие познопосредованные изменения в отличие от пациентов с БП без ОГ. Наблюдаемые изменения носят острый и обратимый характер.

Как показывают результаты этой работы, большое значение имеет понимание влияния ОГ, обусловленной вегетативной недостаточностью, на когнитивные функции при БП, так как при клинической и нейровизуализационной оценке обычно учитываются только данные в положении лежа или сидя. Определенный нейропсихологический профиль БП, ассоциированный с ОГ, оказывает свое влияние на качество жизни таких пациентов. Кроме того, ОГ может рассматриваться в качестве мишени для терапии когнитивных нарушений подобного типа.

Centi J. et al. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease // Neurology. 2016. V. 88. P. 1–8.

Связывание ¹⁸F-AV-1451 в базальных ганглиях у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – нозологическая форма, трудная для постановки диагноза. Недавно разработанный лиганд для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) может существенно улучшить диагностику ПНП.

Учеными из Швеции локальная аккумуляция тау-белка была исследована с помощью ПЭТ с использованием нового радиофармпрепарата ¹⁸F-AV-1451 у 11 пациентов с ПНП и у 11 возраст-сопоставимых здоровых об-

следованных в рамках исследования Swedish BioFinder Study.

Накопление ¹⁸F-AV-1451 было существенно выше в базальных ганглиях пациентов с ПНП по сравнению с контрольной группой (бледный шар – 1,75 vs 1,50; скорлупа – 1,51 vs 1,35). Накопление лиганда в базальных ганглиях коррелировало с возрастом ($r = 0,43–0,78$, $p < 0,05$). При ПНП была выявлена статистически значимая корреляция между клиническим ухудшением по рейтинговой шкале ПНП и захватом лиганда в области бледного шара ($r = 0,74$, $p < 0,05$). При этом свечение ¹⁸F-AV-1451 не отмечалось в коре больших полушарий или белом веществе ни у пациентов с ПНП, ни в контрольной группе; также при автордиографии не выявлено какого-либо специфического связывания ¹⁸F-AV-1451 с тау-агрегатами при ПНП.

В работе было показано, что накопление ¹⁸F-AV-1451 в базальных ганглиях у больных ПНП выше, чем у клинически здоровых лиц пожилого возраста, хотя отмечается повышение его накопления с возрастом в обеих группах. Следует отметить, что существует определенное пересечение между диагностическими группами в интенсивности накопления лиганда, а возрастзависимое накопление в контрольной группе ¹⁸F-AV-1451 не всегда может быть надежным дифференциально-диагностическим маркером ПНП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки возможности использования ¹⁸F-AV-1451 в качестве маркера прогрессирования ПНП в клинических исследованиях.

Smith R. et al. Increased basal ganglia binding of ¹⁸F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy // Mov. Disord. 2016. doi: 10.1002/mds.26813.

Курение матери во время пренатального периода повышает риск развития синдрома Туретта у ребенка

Для оценки влияния курения матери в пренатальный период на риск развития синдрома Туретта, хронических тиков (СТ/ХТ) и обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) с манифестацией в детском возрасте было проанализировано 73 073 одноплодные беременности, зарегистрированные в Датской национальной когорте по рождаемости. Авторы статьи вычислили показатели заболеваемости СТ/ХТ и ОКР на 1000 человек в год. Были определены исходные и скорректированные отношения интенсивности рисков, учитывая курение как бинарную переменную (да/нет) или как стратифицированную переменную: отсутствие курения, умеренное курение, злостное курение (более 10 сигарет в день). Дополнительно анализировалось влияние курения на риск возникновения СТ/ХТ с другими сопутствующими психиатрическими заболеваниями.

В результате злостное курение оказалось ассоциировано с 66% увеличением риска возникновения СТ/ХТ (скорректированное отношение интенсивности риска 1,66; 95% ДИ 1,17–2,35). Кроме того, злостное курение ассоциировано с двукратным увеличением риска возникновения СТ/ХТ с сопутствующим синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Как умеренное, так и злостное курение ассоциированы с более чем двукратным увеличением риска возникновения СТ/ХТ с другой сопутствующей психиатрической патологией. Параллельный анализ ассоциации курения с возникновением ОКР с манифестацией в детском возрасте показал

сходные взаимоотношения, однако без статистической значимости. Таким образом, курение матери в пренатальный период ассоциировано с повышенным риском возникновения у ребенка СТ/ХТ, а также СТ/ХТ с психиатрическими расстройствами (даже после учета психиатрического анамнеза матери, социально-экономического положения и курения партнера). Результаты исследования указывают на взаимосвязь пренатального воздействия табака и нарушения развития головного мозга ребенка с развитием СТ/ХТ.

Browne H.A. et al. Prenatal maternal smoking and increased risk for Tourette syndrome and chronic tic disorders // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2016. V. 55. P. 784–791.

В полногеномном ассоциативном исследовании выявлены три новых локуса эссенциального тремора

Большой международной группой (исследователи из Германии, Канады и США) проведено полногеномное исследование ассоциаций в группе из 2807 пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ). На репликативной стадии были генотипированы 59 маркеров, наиболее значимо ассоциированных с заболеванием по итогам первой стадии анализа. После введения поправки Бонферрони была установлена достоверная ассоциация ЭТ с двумя генетическими маркерами — rs10937625 (ген серин/треонин киназы *STK32B*) и rs17590046 (ген транскрипционно-

го коактиватора *PPARGCIA*). Еще три маркера, rs12764057, rs10822974 и rs7903491 (ген молекулы клеточной адгезии *CTNNA3*), оказались достоверно ассоциированными с ЭТ по результатам комбинированного анализа на обеих стадиях. Показана повышенная экспрессия *STK32B* в мозжечковой коре, с ассоциацией между протективным минорным аллелем rs1093762 и уровнем экспрессии гена; для двух других генов связи между генотипом и уровнем экспрессии выявлено не было. Помимо выявления трех указанных новых локусов ЭТ в работе было также показано отсутствие ранее выявлявшейся в небольших когортах пациентов ассоциации болезни с однонуклеотидными полиморфизмами rs3794087 (ген *SLCIA2*) и rs9652490 (ген *LINGO1*).

Müller S.H. et al. Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci // Brain. 2016. V. 139. P. 3163–3169.

Мини-экзомный анализ в комбинации с глубоким анализом вариаций числа повторов у пациентов с наследственными атаксиями

Секвенирование следующего поколения (NGS) является важнейшим диагностическим методом для гетерогенной группы наследственных атаксий. Сложным этапом в применении этой технологии остается биоинформационный анализ; кроме того, согласно традиционным представ-

лениям, мутации по типу вариаций числа повторов (динамические экспансии) не вполне выявляемы с помощью экзомного секвенирования. Авторы из Франции применили новую стратегию мини-экзомного анализа в комбинации с анализом вариаций числа повторов на основе глубокого прочтения генома у 33 пациентов с атаксиями предположительно наследственной природы и возрастом дебюта симптомов <50 лет. Мини-экзом включал набор 4813 генов, которые потенциально могут быть связаны с развитием симптомов атаксии. В результате у 42% больных были найдены патогенетически значимые мутации и еще у 24% — генетические варианты неопределенной значимости. Эти данные сопоставимы с данными полноэкзомного секвенирования и превосходят результаты предшествующих исследований с использованием таргетных NGS-панелей. Дополнительно у трех пациентов были выявлены различные варианты экспансии повторяющихся CAG-последовательностей. Были идентифицированы как атипичные фенотипы известных генов атаксий (*ATM*, *NPC1*), так и мутации в генах, крайне редко ассоциированных с атаксией (*ERCC4*, *HSD17B4*). Предложен соответствующий алгоритм мультидисциплинарного анализа, интерпретации и валидации NGS-данных.

Marelli C. et al. Mini-exome coupled to read-depth based copy number variation analysis in patients with inherited ataxias // Hum. Mutat. 2016. V. 37. P. 1340–1353.