

### 1.3. Клинический полиморфизм и диагностика болезни Паркинсона

#### Размышления о непреходящей значимости «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона

А.Д. Лиус (A. Lees)

Национальный Королевский госпиталь (Лондон, Великобритания)

В мае 1817 года издательством Sherwood, Neely and Jones of Paternoster Row было опубликовано «Эссе о дрожательном параличе». Тоненькая монография представляла собой оригинальное клиническое описание прежде неизвестного неврологического заболевания. Автор, хирург и фармацевт, Джеймс Паркинсон, решил опубликовать свои данные в надежде, что это породит интерес к проблеме и в дальнейшем приведет к открытию участка мозга, ответственного за развитие описанных симптомов [4]. Ведь именно выявление уровня поражения стало бы, как он считал, первым шагом к пониманию природы нового неврологического заболевания.

Термин «дрожательный паралич» существовал в медицинском жаргоне более трехсот лет, но не являлся диагнозом, а скорее носил описательный и неопределенный характер. Так, еще в XVII веке Джон Обри писал о британском философе Томасе Хоббсе: «его беспокоит дрожательный паралич рук; который ... завладел им ... он даже не в состоянии писать разборчиво». Выдающиеся британские врачи Джон Эллиотсон и Маршал Холл приняли все основные положения работы Паркинсона, хотя нет очевидных доказательств того, что они в полной мере оценили ее истинную оригинальность и новаторский характер. И хотя в медицинских журналах было опубликовано несколько вежливых положительных рецензий на эссе, в 1824 году Паркинсон, так и не дождавшись должного интереса к описанному им заболеванию, скончался от инсульта.

Спустя более чем 50 лет Жан-Мартен Шарко демонстрировал своим студентам эссе как пример тщательного и скрупулезного клинического описания и даже воодушевил их перевести работу на французский. Тем не менее, сам термин «дрожательный паралич», введенный Паркинсоном, Шарко не принял. Он показал, что у таких больных нет мышечной слабости. Более того, им были описаны случаи болезни без выраженного тремора. В своих лекциях Шарко также подчеркивал, что именно мышечная «жесткость» и «тугоподвижность» мешают движениям пациентов. В 1888 именно Шарко предложил термин «болезнь Паркинсона» как наиболее подходящий для описания этого состояния. И все же, несмотря на незыблемый авторитет Шарко, его предложение было проигнорировано на территории англо-саксонского мира, где вплоть до середины XX века широко использовался термин Джеймса Паркинсона «дрожательный паралич».

Пока монография получала все большее признание за значимый вклад в науку, была упущена из виду изначальная идея о том, как именно клиническое описание может стать ключом к диагностике заболевания. Уильям Говерс, предпочитавший, кстати, термин «дрожательный паралич», в своем руководстве по болезням нервной системы писал (Говерс, 1886):

*«Разница между хорошим и неприемлемым наблюдением, между точностью описания и небрежностью, между взглядом и поиском – это не просто различие в степени одного и того же процесса, это абсолют. А абсолют – это непреходящее влияние».*

Состояния «врожденной слабости», в число которых (в соответствии с медицинской терминологией XVIII века) могло входить описываемое заболевание, Паркинсон считал настолько разными, насколько отличаются растения от животных. В своем эссе английский врач сделал принципиально новую вещь: объединив в один фенотип три самостоятельных расстройства (тремор действия, суетливость с пропульсиями и паралич), Паркинсон представил один из первых примеров того, что в медицине впоследствии станет известным как *синдром*.

Простая, скромная манера подачи материала в книге Паркинсона уже двести лет напоминает врачам о том, что не стоит быть слишком категоричным, ставя «окончательные» диагнозы и делая «триумфальные» научные выводы. В клинической медицине нет места абсолютной достоверности, и ошибки встречаются достаточно часто.

Крупнейшие неврологи Шарко, Эрб и Говерс сходились в описании дрожательного паралича: по их мнению, он представляет собой неврологическое состояние, развивающееся на шестом-седьмом десятилетии жизни, при этом первыми симптомами чаще являются некоторая замедленность и неловкость при осуществлении сложных движений, ригидность конечностей и шеи, а также характерное выраженное дрожание руки и ноги в покое. Прогрессирование заболевания медленное, но неуклонное. Как правило, спустя 2–3 года симптомы распространяются и на противоположную сторону туловища. Пациенты начинают сутулиться, конечности приобретают согбенную в локтях и коленях позу. Речь становится тихой, монотонной и невнятной. Походка становится шаркающей, шаги – маленькими, появляется тенденция к пропульсиям. Постуральная неустойчивость ведет к падениям. Повышенная потливость, слюнотечение, тяжелые запоры – не редкость для данного заболевания. Смерть, как правило, возникает спустя десять лет с момента возникновения первых симптомов.

Одним из важнейших дополнений к описанию болезни Паркинсоном оказался доклад Армана Труссо «Старческое дрожание и дрожательный паралич», прочитанный им в Париже в отеле Дьё в 1867 году:

*«При первом взгляде на пациента создается впечатление, что он парализован, но по ходу дальнейшего осмотра оказывается, что этот паралич – лишь видимость. Например, если попросить пациента жать»*

динамометр Берка, то датчик покажет 100 фунтов (45,5 кг), больше, чем смог бы выжать я сам. Здоровая же рука пациента выдает 84 фунта (38 кг). Что же происходит? Мышцы сохраняют свою силу, но совершенно не могут выполнять свою функцию? Я просил этого пациента сжимать и разжимать кулак так же быстро, как делал и я. Сначала его движения были быстрыми, потом стали медленнее, наверное, спустя всего четверть минуты, и наконец, он вовсе потерял способность двигать рукой. Как будто паровая машина, недостаточно прогретая и неспособная работать долго. Однако если клапаны остаются какое-то время сомкнутыми и пар успевает накопиться, машина вновь способна некоторое время работать, но достаточно быстро после такого искусственного силового броска опять теряет мощность. В случае наших пациентов, создается впечатление, будто они могут реализовать только определенное ограниченное количество нервных импульсов для осуществления движений, которые воспроизводятся с меньшей скоростью, чем у здоровых людей. Затем у них наблюдается кратковременная утрата силы» [5].

Брадикинезия является самым инвалидизирующим симптомом при болезни Паркинсона. Более того, она является единственным симптомом, коррелирующим со степенью гибели нейронов компактной части черной субстанции. При отсутствии признаков брадикинезии не может быть речи о диагнозе болезни Паркинсона. Прогрессирующее снижение скорости и амплитуды движения при проведении тэппинг-теста, описанного Труссо, возникает, как сегодня считается, ввиду нехватки двигательной энергии, вследствие недостаточной кортикальной регуляции работы мышц и последующего снижения силы. Выполнение движений в привычном ритме для паркинсоников является значительно более энергозатратным – кажется, будто такие пациенты страдают от своеобразной плохо формулируемой «центральной утомляемости».

Внедрение леводопы в медицинскую практику в 1968 г оказалось тем самым рациональным зерном в лечении болезни, о котором мечтал Паркинсон. С этого момента стало ясно, что болезнь Паркинсона – это синдром дефицита дофамина в стриарной системе и, одновременно, – патологическое состояние, ассоциированное с образованием телец Леви и гибелью нейронов черной субстанции.

Если бы Джеймс Паркинсон сохранил способность распознать дрожательный паралич, прогуливаясь по улицам Шордича в 2017 году, он был бы крайне удивлен, узнав, что сегодня показано существование и другого синдрома паркинсонизма, имеющего, однако, схожую патологическую картину. В отличие от классического дрожательного паралича, такие пациенты в пожилом возрасте начинают страдать от ранних нарушений речи и походки, негрубых когнитивных расстройств, затрагивающих сферу регуляторной и зрительно-пространственной функций, а также рано присоединяющихся падений. Ответ на лечение препаратами леводопы у таких больных невысок, а исходом заболевания у многих из них в течение пяти лет является деменция. Значимость возраст-зависимых изменений головного мозга, взаимодействующих с типичными «паркинсоническими» патологическими процессами и модифицирующих течение заболевания, требует дальнейшего изучения [1, 3]. На сегодняшний день нельзя с уверенностью сказать, является ли утверждение Паркинсона об интактности интеллекта и восприятия при описанной им болезни ошибочным, или, наоборот, деменция должна рассматриваться как неотъемлемая составляющая заболевания.

Если бы Джеймс Паркинсон был жив, он бы предостерег нас от нарастающего пренебрежительного отношения к клиническим описательным исследованиям и раболепной приверженности стандартам, рекомендациям, мета-анализам и алгоритмам. Он бы ужаснулся тому, как мало практикующих врачей сегодня имеют возможность принимать самостоятельные решения в академической медицине, и повел бы решительную борьбу с правовыми препятствиями, стоящими на пути клинического мышления тех немногих независимых людей, кто думает нестандартно. И все же, несмотря на вышесказанное, скромный лондонский врач, безусловно, почувствовал бы прилив гордости за то, что дрожательный паралич признан всеми самостоятельной нозологической единицей, а также за то, что его призыв продолжить изучение этого заболевания не остался неуслышанным.

*Перевод с англ. А.А. Мороз, С.Н. Иллариошкина.*

### Литература

1. Compta Y., Parkkinen L., Kempster P. et al. Significance of alpha-synuclein, amyloid-beta and tau pathologies in Parkinson's disease progression and related dementia. *Neurodegener. Dis.* 2014; 13 (2-3): 154-156.
2. Gowers W.R. *A Manual of Diseases of the Nervous System.* London: Churchill, 1886.
3. Lees A. An essay on the shaking palsy. *Brain.* 2017; 140: 843-848.
4. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy.* London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
5. Trousseau A. Senile Trembling and paralysis agitans. In: *Lectures on Clinical Medicine Delivered at the Hotel Dieu, Paris* (ed. P.V. Bazire). New Sydenham Society, 1868.

# Изменяют ли тактику лечения новые диагностические критерии болезни Паркинсона?

*П. Таба (P. Tabal)*

*Отделение неврологии и нейрохирургии, Университет г. Тарту (Эстония)*

## Постановка диагноза болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с возрастающей частотой встречаемости среди людей старшего возраста, патологической основой которого является гибель нейронов черной субстанции и накопление агрегированного  $\alpha$ -синуклеина. Клиническая манифестация БП включает в себя не только ключевые двигательные симптомы, такие как брадикинезия, тремор покоя и ригидность, но и широкий спектр немоторных проявлений – психиатрические, вегетативные нарушения, расстройство сна, которые часто предшествуют развитию двигательной симптоматики.

Диагностика БП основана на клинической картине заболевания, поскольку, несмотря на развитие понимания механизмов нейродегенерации, не установлено признанных, однозначных биомаркеров БП. Дебют БП является постепенным, и самые ранние симптомы часто не являются специфичными, поэтому постановка диагноза может задерживаться на 1–3 года после появления первых проявлений. Утомляемость, бессонница, замедленность движений, скованность, изменение почерка и речи являются наиболее распространенными жалобами.

Европейские рекомендации пока предполагают постановку диагноза БП, главным образом, на основании корректного распознавания клинических характеристик, хотя некоторые методы исследования (данные нейровизуализации, генетического и обонятельного тестирования) имеют вспомогательное значение, а другие – могут быть использованы в ближайшем будущем для пациентов с пресимптоматической стадией заболевания. Для клинической диагностики БП широко используются критерии QSBB (Queen Square Brain Bank – см. таблицу), известные ранее как критерии БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (UK PDS BB) [12, 16].

## Точность диагностики болезни Паркинсона

Основной предпосылкой к успешному контролю и лечению БП является правильно установленный диагноз. Тем не менее, недостоверность клинической диагностики при начальных проявлениях паркинсонизма достаточно высока. Ошибки в постановке диагноза могут возникнуть при попытке различить идиопатическую БП и другие нейродегенеративные заболевания с синдромом паркинсонизма либо тремором в ранней стадии, когда симптомы могут быть минимальными. Наиболее часто ошибочный диагноз БП ставят больным с эссенциальным тремором и различными вариантами атипичного паркинсонизма, такими как мультисистемная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), кортикобазальная дегенерация (КБД), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), также число диагностических ошибок пополняет вторичный паркинсонизм, развившийся на фоне лечения нейролептиками и другими антидофаминергическими препаратами, инсультов, затрагивающих нигростриарную систему, токсических воздействий и других субкортикальных и лобных патологий.

Предыдущие клинические и клинко-патологические исследования показали, что точность диагностики БП колеблется от 65% до 85%, а при моделировании множественных критериев она может быть улучшена до максимально прогнозируемого значения в 98% при условии, что диагностику проводят специалисты в области расстройств движений [11, 15, 21]. До сих пор, согласно патологическим данным диагностическая точность является достаточно низкой на ранних стадиях БП по сравнению с развернутой стадией заболеванием [1].

## Критерии клинической диагностики болезни Паркинсона

Правильный диагноз БП имеет решающее значение как для лечения пациентов в клинической практике, так и для исследовательских целей. Слишком гибкая процедура скрининга для постановки диагноза БП ведет к ложноположительным случаям, но использование слишком строгих клинических диагностических критериев может привести к потере диагноза. Было предложено несколько наборов клинических критериев диагностики БП для повышения точности предполагаемого диагноза БП, определения ядра клинической картины моторных проявлений, обоснованных критериев исключения и дополнительных поддерживающих критериев или временных параметров.

Наиболее распространенным определением, используемым в эпидемиологических исследованиях, было наличие по крайней мере двух из четырех основных моторных проявлений: тремора покоя, брадикинезии, ригидности и постуральной неустойчивости, без атипичных признаков [19], или с ограничением по крайней мере по одному симптому, тремору покоя или брадикинезии, по критериям Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT) Committee [14], или с учетом брадикинезии как обязательного признака – для критериев Банка головного мозга Великобритании/QSBB [9, 16]. Также использовались два из трех общепринятых критериев – акинезии, ригидности или тремора покоя [22], в некоторых наборах критериев фигурировали требования продолжительности симптомов в 1 год [13] или 5 лет [20]; имело место и включение в критерии уровней уверенности в правильной постановке диагноза: возможный, вероятный и достоверный диагноз БП [7, 8]. В некоторых исследованиях было сопоставлено применение различных диагностических критериев при-

менительно к одной и той же когорте пациентов, в результате было продемонстрировано значительное влияние различных протоколов на количество выявленных случаев БП [6, 10].

Наиболее широко используются упомянутые выше диагностические критерии QSBB, которые включают в себя три этапа: выявление синдрома паркинсонизма с брадикинезией как обязательным симптомом, отсутствие критериев исключения для БП, которые сигнализируют о наличии атипичного или вторичного паркинсонизма, и наличие поддерживающих проспективных положительных критериев [9, 15]. Среди поддерживающих критериев были добавлены ранняя гипосмия и зрительные галлюцинации как немоторные проявления [15], что показывает растущее понимание важности немоторных симптомов БП. До настоящего времени наличие более одного больного родственника нельзя рассматривать как критерий исключения, также как и поддерживающие критерии нуждаются в пересмотре в свете новых знаний и исследовательских разработок.

### Необходимы ли изменения?

Необходимость вопроса о пересмотре определения БП строится на следующих критических аспектах: новые результаты исследований патологической анатомии болезни, в том числе вариабельность отложений  $\alpha$ -синуклеина и телец Леви; сложность в генетической характеристике; немоторный продромальный период и деменция; клиническая гетерогенность и подтипы заболевания; отсутствие биохимических и визуализационных маркеров для конкретных гистопатологических изменений. Кроме того, была установлена дополнительная необходимость в новых диагностических критериях продромальной и ранней стадий БП [2, 4].

Новые клинические диагностические критерии MDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) для БП были разработаны специальной исследовательской группой и опубликованы в 2015 году [18]. Хотя двигательные симптомы остались в качестве основных признаков заболевания (брадикинезия плюс тремор покоя либо ригидность), также были включены и немоторные проявления. Несколько пунктов из широко используемых критериев UK PDS BB/QSBB были сохранены, но другие были изъяты или пересмотрены. Для диагностики БП установлен двухэтапный процесс: во-первых, определение синдрома паркинсонизма, а затем подтверждение клинически установленного или клинически вероятного диагноза БП по поддерживающим критериям, абсолютным критериям исключения и «красным флажкам» [18].

В настоящее время дискуссия о новых клинических критериях БП все еще продолжается. Члены Научной консультативной группы Ассоциации по изучению деменции с тельцами Леви (Lewy Body Dementia Association) предлагают придерживаться клинически значимого «правила одного года», отличающего деменцию при БП от деменции с тельцами Леви, и рассматривать новую дополнительную диагностическую категорию «БП (подтип деменции с тельцами Леви)» – как неудачное нозологическое нововведение, которое лишь усугубит путаницу и не улучшит ведение пациентов и развитие терапевтических стратегий [5]. Что касается моего личного мнения, я согласна с критикой, высказанной экспертами в области деменции, разделяя опасения по поводу ранней тяжелой деменции с нарушениями памяти, речи и праксиса, считающейся критерием исключения для БП по протоколу QSBB, но релевантной для диагностики БП в новых клинических диагностических критериях MDS.

Параллельно были разработаны критерии продромального периода БП [3]. Оценка продромальных БП-критериев MDS в двух независимых проспективных исследованиях продемонстрировала высокую специфичность и при этом высокую негативную прогностическую ценность, что позволяет рассчитывать риск продромальной стадии БП, но с низкой чувствительностью [17].

В заключение, новые факты о молекулярных механизмах развития нейродегенеративных заболеваний диктуют необходимость непрерывного пересмотра клинических и исследовательских критериев, что является важным процессом для достижения прогресса. Тем не менее я не могу быть уверенной, что пересмотренные клинические диагностические критерии MDS более актуальны для БП, чем установленные клинические критерии QSBB (ранее, критерии Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании, UK PDS BB). Понятно также, что различные критерии пока не сказываются на основной тактике лечения болезни Паркинсона.

*Перевод с англ. Д.А. Приходько.*

### Литература

1. Adler C.H., Beach T.G., Hentz J.G. et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology*. 2014;83: 406-412.
2. Berg D., Lang A.E., Postuma R.B. et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 514-524.
3. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015; 30: 1600-1611.
4. Berg D., Postuma R.B., Bloem B. et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014; 29: 454-462.
5. Boeve B.F., Dickson D.W., Duda J.E. et al. Arguing against the proposed definition changes of PD. *Mov. Disord.* 2016; 31: 1619-1622.
6. Bower J.H., Maraganore D.M., McDonnell S.K., Rocca W.A. Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15: 819-825.
7. Calne D.B., Snow B.J., Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1992; 32: S125-127.
8. Gelb D.J., Oliver E., Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39.
9. Gibb W.R.G., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1988; 51: 745-752.
10. De Rijk M.C., Rocca W.A., Anderson D.W. et al. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology*. 1997; 48: 1277-1281.
11. Hughes A.J., Daniel S.E., Ben-Shlomo Y., Lees A.J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002; 125: 861-870.



12. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. Lancet. 2015; 386: 896-912.
13. Koller W.C., Montgomery E.B. Issues in the early diagnosis of Parkinson's disease. Neurology. 1997; 49 (Suppl. 1): S10-25.
14. Langston J.W., Widner H., Brooks D. et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). Mov. Disord. 1992; 7: 2-13.
15. Lees A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012; 83: 954-955.
16. Lees A., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease. Lancet. 2009; 373: 2055-2066.
17. Pilotto A., Heinzel S., Suenkel U. et al. Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. Mov. Disord. 2017; 32: 1025-1034.
18. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2015; 30: 1591-1601.
19. Quinn N.P., Husain F.A. Parkinson's disease. Br. Med. J. 1986; 293: 379-382.
20. Rajput A.H., Rozdilsky B., Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - a prospective study. Can. J. Neurol. Sci. 1991; 18: 275-278.
21. Schrag A., Ben-Schlomo Y., Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; 73: 529-534.
22. Ward C.D., Gibb W.R. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. Adv. Neurol. 1990; 53: 245-249.

Таблица 1. Критерии диагностики БП (QSBB).

<p><b>Первый этап</b></p> <p>Паркинсонизм считают истинным при наличии гипокинезии в сочетании как минимум с одним из следующих симптомов: мышечная ригидность; тремор покоя 4–6 Гц; поструральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями.</p>
<p><b>Второй этап</b></p> <p>Критерии исключения болезни Паркинсона следующие.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анамнестические указания на повторные инсульты со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторные черепно-мозговые травмы или достоверный энцефалит.</li> <li>• Окулогирные кризы.</li> <li>• Лечение нейролептиками перед дебютом болезни.</li> <li>• Более одного родственника с заболеванием.</li> <li>• Длительная ремиссия.</li> <li>• Строго односторонние проявления в течение более 3 лет.</li> <li>• Надъядерный паралич взора.</li> <li>• Мозжечковые симптомы.</li> <li>• Раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности.</li> <li>• Раннее появление выраженной деменции.</li> <li>• Симптом Бабинского.</li> <li>• Наличие опухоли головного мозга или открытой (сообщающейся) гидроцефалии.</li> <li>• Отсутствие эффекта от больших доз леводопы (если исключена мальабсорбция).</li> <li>• Интоксикация метил-фенил-тетрагидропиридином (МФТП).</li> </ul>
<p><b>Третий этап</b></p> <p>Чтобы поставить достоверный диагноз болезни Паркинсона, необходимо наличие не менее трёх критериев из перечисленных ниже.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Начало болезни с односторонних проявлений.</li> <li>• Наличие тремора покоя.</li> <li>• Постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь.</li> <li>• Хорошая реакция (70–100%) на леводопу.</li> <li>• Прогрессирующее течение заболевания.</li> <li>• Наличие выраженной дискинезии, индуцированной леводопой.</li> <li>• Сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более.</li> <li>• Длительное течение заболевания (10 лет и более).</li> <li>• Гипосмия.</li> <li>• Зрительные галлюцинации.</li> </ul>

## Нарушения речи при болезни Паркинсона

*Е. Ружичка (E. Růžička)*

*Отделение неврологии, Центр клинических нейронаук медицинского факультета,  
Карлов Университет (Прага, Чешская Республика)*

Нарушения речи и голоса имеют место у 90% пациентов с болезнью Паркинсона, нередко сопровождаясь проблемами с глотанием. Эти аксиальные симптомы оказывают неблагоприятное влияние на социальную коммуникацию больных, ухудшают качество их жизни, повышают общий уровень инвалидизации и стоимость лечения (ухода) [2, 16]. Недавние исследования показывают, что изменения речи могут быть выявлены уже на ранней и даже пресимптоматической стадии болезни Паркинсона, что является основанием рассматривать их в качестве ранних биомаркеров нейродегенерации [14].

Следует отметить, что в неврологии вообще и при изучении болезни Паркинсона в частности изучение речи имеет намного более существенное значение, чем просто оценка одного из пунктов определенной неврологической шкалы (например, UPDRS). Дело в том, что речь представляет собой, пожалуй, наиболее сложный моторный навык и определяется координированной работой примерно 100 различных мышц. В силу этого человеческая речь чрезвычайно чувствительна к заболеваниям и поражениям головного мозга, а изменения речи могут быть единственным проявлением неврологической патологии. Более того, специфические паттерны речевых расстройств нередко предоставляют важный ключ для правильной оценки топки процесса и/или его патофизиологии [2].

Дизартрия определяется комплексом специфически измененных компонентов речи (>40), и ее характер зависит от конкретной локализации очагов в нервной системе. Принято выделять несколько основных подтипов дизартрии [1, 2]:

- периферическая, или «вялая» (поражение краниальных или спинальных нервов);
- спастическая (поражение пирамидного тракта);
- атактическая (вовлечение кругов мозжечкового контроля);
- гипокинетическая (система базальных ганглиев, нигростриатный путь);
- гиперкинетическая (различные ее варианты, связанные с системой базальных ганглиев);
- смешанная.

Гипокинетическая дизартрия, имеющая место при болезни Паркинсона, классически характеризуется той или иной комбинацией нижеследующих симптомов:

- гипофония (плохое «качество» голосовой продукции – снижение громкости, звучности голоса и его постепенное угасание);
- гипопросодия (ухудшение интонационно-фонетических параметров речи, снижение ее выразительности);
- гипокинетическая артикуляция (плохое произношение согласных и гласных звуков, дизритмия, бормотание, «затухание» артикуляции);
- тахифемия (тахилалия), «семящая» речь (короткие эпизоды увеличения темпа речи, как правило, сочетающиеся с повторениями слов и фрагментов фраз и часто переходящие в неразборчивость);
- нарушение беглости и плавности речи («заминки» в начале, неадекватные паузы и т.д.);
- тремор голоса.

Все эти симптомы чрезвычайно варьируют у различных пациентов [2, 16]. Сложный анатомический и патофизиологический «субстрат» гипокинетической дизартрии представлен на рисунке 1 [6].

По данным Logemann с соавторами [4], полученным в процессе изучения речи у 200 пациентов с болезнью Паркинсона, при гипокинетической дизартрии наиболее нарушаемым компонентом речи является голос – его изменения (гипо- и дисфония) наблюдаются в 89% случаев, далее следуют нарушения артикуляции (42%), патология темпа речи (20%) и т.д. Изолированное вовлечение голоса при гипокинетической дизартрии наблюдается у 45% больных; дисфония всегда имеет место у пациентов с расстройством артикуляции. Дисфония может быть не просто первым признаком гипокинетической дизартрии, но и вообще первым симптомом болезни Паркинсона, проявляясь нарушением плавности речи, ее порывистостью со снижением громкости и одышкой. Она нередко является наиболее выраженным и инвалидизирующим проявлением расстройства речи у пациентов с гипокинетической дизартрией [2, 4]. В развернутой стадии болезни Паркинсона развивается шепотная дис- и афония, которая может быть не постоянной, а интермиттирующей.

Нарушения артикуляции, темпа и выразительности речи проявляются в ее монотонности, эмоциональной «бледности», нечетком произношении согласных звуков, сниженной амплитуде артикуляционных движений, смазанности, тахифемии (речевой аналог семяющей походки), а также в нарушении плавности речевого потока, повторяющихся фонемах и словах (палилалия), «запинающейся» дикции, особенно в начале фразы (аналог затруднений при инициации ходьбы) [1, 2].

Исследование речи включает перцептивную оценку (восприятие), акустический анализ и различные физиологические методики – видеостробоскопию голосовых связок, кинематические методики анализа движений губ, языка, нижней челюсти и дыхательных мышц, электромиографию мышц, вовлеченных в речепродукцию.

Пациенты с болезнью Паркинсона обычно жалуются на речь достаточно скупую – они часто отрицают или минимизируют имеющиеся нарушения (проблемы восприятия?), либо говорят: «о окружающие указывают, что мой голос ослабел, речь слишком быстрая, а слова малоразличимы». Больные могут отметить «спотыкание» речи, особенно в начале фразы. Нередко их в большей степени беспокоят слюнотечение и нарушения глотания. Характерно, что на речь больных большое влияние оказывают утомляемость, а также ухудшение общего состояния перед приемом очередной дозы леводопы.

При перцептивной оценке речи пациента с болезнью Паркинсона исследователь предъявляет тесты на продолжительную фонацию (удлинение гласных звуков), быстрое повторение слов и слогов, устное чтение текста и разговорную речь. Благодаря специфическим заданиям оцениваются отдельные речевые подсистемы, при этом осуществляется баллирование различных доменов (дыхание, фонация, лицевая мускулатура, оральные рефлекс, артикуляция, членораздельность, выразительность) [10]. К недостаткам такого анализа речи можно отнести неточность и субъективность; перцептивная оценка упускает тонкие особенности индивидуальной тональности речи, наиболее ранние изменения речи в дебюте заболевания либо, напротив, значимые аспекты речи, маскируемые тяжестью дизартрии у пациентов в развернутой стадии.

Акустический анализ речи более объективен, базируется на математическом преобразовании микрофонной записи и носит количественный характер [9, 11, 12, 18]. Он включает оценку голоса по ряду параметров (уровень звукового давления, частота, стабильность гармоник и др.) и спектральную оценку артикуляционной акустики (рис. 2). У пациентов с идиопатическим нарушением поведения в фазу быстрого сна (доказанным «предвестником» болезни Паркинсона) с помощью акустического анализа был установлен ряд тонких изменений речи и показана возможность дискриминации между этой категорией пациентов и здоровым контролем с чувствительностью 96% и специфичностью 79% [13]. В группе больных с паркинсонизмом акустический анализ позволяет установить различные паттерны вовлечения речевых доменов, отражающие различную патофизиологию идиопатического и атипичного паркинсонизма: при болезни Паркинсона – «чистая» гипокинетическая дизартрия, при прогрессирующем надъядерном параличе – гипокинетически-спастическая дизартрия, при мультисистемной атрофии – атактико-спастико-гипокинетическая дизартрия, при эфедроновом паркинсонизме – гиперкинетически-гипокинетическая дизартрия [8].

Лечение расстройств речи при болезни Паркинсона представляет сложную задачу.

Эффект леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов в отношении речевых функций и глотания является непостоянным и не вполне доказательным, а глубокая стимуляция мозга, согласно большинству исследований, может скорее сопровождаться временным или постоянным ухудшением речи [6, 10]. Таким образом, на первый план выходят специальные технологии речевой терапии [6, 16]. К ним относятся нижеследующие подходы.

#### 1. Поведенческие методики:

- активный тренинг для укрепления мышц, вовлеченных в дыхание, фонацию, артикуляцию (основная цель – усиление громкости голоса);

- дыхательные и специальные просодические упражнения, способствующие улучшению речевой продукции.

#### 2. Применение различных устройств и биологической обратной связи:

- «речевые амплификаторы» (искусственное усиление громкости речи);
- отставленная слуховая обратная связь – может помочь улучшить разборчивость речи у небольшой части пациентов с болезнью Паркинсона;

- использование фоновых «маскирующих» шумов, имеющих целью заставить пациента повышать громкость собственной речи (хотя такие шумы могут мешать при разговоре).

В конце прошлого столетия Ramig с соавторами предложили специальную программу интенсивного тренинга (Lee Silverman voice treatment, LSVT LOUD®), направленную на улучшение смыкания голосовых связок и общее улучшение голосо- и речеобразования у пациентов с болезнью Паркинсона [7]. Ее суть состоит в форсированном, интенсивном выполнении набора простых упражнений, максимизирующих фонацию и дыхательные функции. Значительные усилия, прилагаемые больным в процессе голосовых/речевых упражнений с громкой фонацией, способствуют улучшению активности и синергии ларингеальных мышц, ларингеальных и супраларингеальных артикуляционных движений, конфигурации голосового тракта. Важным является именно форсированный, упорный характер тренинга LSVT LOUD®, а также постоянный контроль со стороны инструктора (родственников) и настойчивое побуждение пациента к занятиям. Тренинг дополняется элементами проприоцептивной обратной связи и аудиторно-вокальным самомониторингом. Применение программы LSVT LOUD® при гипокинетической дизартрии у пациентов с болезнью Паркинсона способствует улучшению интенсивности голоса, точности артикуляции, интонационной выразительности и разборчивости речи, а также улучшению нервно-мышечного контроля за верхним аэродигестивным трактом за счет увеличения амплитуды дыхательных движений и функций языка во время оральной и фарингеальной фаз глотания [3, 7].

Проблемы с речью при болезни Паркинсона часто ассоциированы с нарушениями глотания и гиперсаливацией. Дисфагия развивается у 95% больных, но нередко она длительное время остается клинически незначимой и осознается пациентом только в поздней стадии заболевания [5, 15]. Оценка глотательной функции и кашлевого рефлекса с целью идентификации больных, имеющих высокий риск аспирации, осуществляются с помощью видеофлюорографии (рис. 3) и эзофагогастроскопического исследования акта глотания. Следует помнить о возможности «скрытой» (латентной) аспирации, связанной с угнетением кашлевого рефлекса и неадекватным функционированием механизмов очищения дыхательных путей при попадании инородных частиц под голосовую щель.

Терапия нарушений глотания заключается, в первую очередь, в применении разнообразных компенсирующих технических приемов и средств:

- адаптация консистенции пищи, применение загустителей для жидкостей;
- специальная диета (устранение мелких твердых продуктов, чреватых аспирацией – орехов и т.п., включение в рацион волокнистой пищи для борьбы с запорами);
- улучшение сенсорного потока, связанного с приемом пищи (привлекательный запах, цвет, возможность самостоятельного приема пищи вместо пассивного кормления);
- прием пищи строго в вертикальном положении (сидя или полусидя);

- использование соломинки при питье;
- глоток холодной воды перед едой может помочь улучшить глотательные движения;
- посасывание кусочка льда или частые глотки воды помогают преодолевать слюнотечение на протяжении дня.

Более сложные методы терапии расстройств глотания включают глоточную и орофациальную стимуляцию, применение специальных «глотательных» приемов (маневр Мендельсона и др.), в тяжелых случаях – комплексную нутриционную поддержку и, при необходимости, наложение перкутанной эндоскопической гастростомы с парентеральным кормлением.

Таким образом, ведение пациентов с болезнью Паркинсона, осложненной расстройствами речи и глотания – это сложный процесс, который в полной мере может быть обеспечен только с участием мультидисциплинарной команды специалистов, включая невролога, физиотерапевта, логопеда, нейропсихолога, рентгенолога, гастроэнтеролога, нутрициолога.

*Перевод с англ. С.Н. Иллариошкина.*

### Литература

1. Darley F.L., Aronson A.E., Brown J.R. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *J. Speech Hear Res.* 1969; 12: 246-269.
2. Duffy J.R. *Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management* (2nd ed.). St. Louis, MO: Mosby, 2005.
3. El Sharkawi A., Ramig L., Logemann J.A. et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 72: 31-36.
4. Logemann J.A., Fisher H.B., Boshes B., Blonsky E.R. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J. Speech Hear Disord.* 1978; 43: 47-57.
5. Miller N., Allcock L., Hildreth A.J. et al. Swallowing problems in Parkinson disease: frequency and clinical correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 1047-1049.
6. Pinto S., Ozsancak C., Tripoliti E. et al. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 547-556.
7. Ramig L.O., Sapir S., Countryman S. et al. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71: 493-498.
8. Rusz J., Bonnet C., Klempir J. et al. Speech disorders reflect differing pathophysiology in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *J. Neurol.* 2015; 262: 992-1001.
9. Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H. et al. Acoustic assessment of voice and speech disorders in Parkinson's disease through quick vocal test. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1951-1952.
10. Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H. et al. Evaluation of speech impairment in early stages of Parkinson's disease: a prospective study with the role of pharmacotherapy. *J. Neural Transm.* 2013; 120: 319-329.
11. Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H., Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *J. Acoust. Soc. Am.* 2011; 129: 350-367.
12. Rusz J., Cmejla R., Tykalova T. et al. Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease: effect of speaking task. *J. Acoust. Soc. Am.* 2013; 134: 2171-2181.
13. Rusz J., Hlavnicka J., Tykalova T. et al. Quantitative assessment of motor speech abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med.* 2016; 19: 141-147.
14. Rusz J., Tykalova T., Klempir J. et al. Effects of dopaminergic replacement therapy on motor speech disorders in Parkinson's disease: longitudinal follow-up study on previously untreated patients. *J. Neural Transm.* 2016; 123: 379-387.
15. Sapir S., Ramig L., Fox C. Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 16: 205-210.
16. Sapir S. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *J. Speech Lang. Hear Res.* 2014; 57: 1330-1343.
17. Tykalova T., Rusz J., Cmejla R. et al. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J. Neural Transm.* 2015; 122: 1135-1142.
18. Tykalova T., Rusz J., Cmejla R. et al. Acoustic investigation of stress patterns in Parkinson's disease. *J. Voice.* 2014; 28: e121-129.



# Нарушения позы при болезни Паркинсона

Н.В. Федорова, О.А. Орехова

Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования,  
Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)

Одной из наиболее трудных проблем, с которой сталкивается врач-невролог при лечении пациентов с болезнью Паркинсона (БП), являются нарушения позы. Среди них можно выделить такие проявления, как антероколлиз (синдром «свисающей головы»), наклон туловища в сторону (синдром «пизанской башни») и камптокормия (синдром «согнутой спины»), которые приводят к инвалидности пациентов и плохо поддаются противопаркинсонической терапии. Две первые формы чаще встречаются при мультисистемной атрофии, в то время как камптокормия (КК) более типична для БП [1].

КК представляет собой произвольный наклон туловища вперед (сгибание в грудопоясничном отделе позвоночника), усиливающийся при длительном стоянии и ходьбе, но исчезающий или резко уменьшающийся в положении лежа [2]. Термин «камптокормия» впервые ввел в медицинскую литературу В. Brodie в 1837 г. Это название произошло от греческих слов «согнуть» и «ствол». В современной литературе связь КК с БП описал R. Djaldetti [3].

Результаты современных исследований [4, 5] определяют распространенность КК среди пациентов БП показателем от 3% до 17%. Причины развития КК у пациентов БП недостаточно изучены [6, 7]. Изначально КК считали крайним вариантом характерной для БП сторбленной позы, возникающей вследствие ригидности мышц туловища [3]. Однако в настоящее время КК скорее рассматривают как туловищную дистонию [8, 9]. О роли данного механизма говорят такие клинические особенности, как эффективность корригирующих жестов, видимое напряжение мышц при постуральной нагрузке, частая ассоциация КК и латерального отклонения туловища, наклон в сторону менее затронутой заболеванием стороны, отдельные случаи эффективности ботулинического токсина [8]. На фоне терапии дофаминергическими препаратами дистония может развиваться на пике действия дозы [10]. Кроме того, дистонические проявления при БП могут быть не связаны с терапией препаратами леводопы. В пользу дистонической природы КК свидетельствуют также случаи ее положительной динамики на фоне хронической двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара или субталамического ядра, а также односторонней паллидотомии [10, 11].

Частое сочетание КК с мышечными изменениями послужило основанием к появлению гипотезы о периферическом механизме ее формирования. При этом КК, ассоциированная с БП, объясняется специфической миопатией антигравитационных мышц, выпрямляющих туловище, с субклиническим вовлечением мышц тазового и плечевого пояса [12]. Эту концепцию подтверждают клинические наблюдения (слабость паравертебральных мышц) и электрофизиологические исследования (выявление полифазных потенциалов, позитивных острых волн при ЭМГ) [13].

В ряде исследований [3, 14] описано возникновение или усиление КК на фоне терапии леводопой или агонистами дофаминовых рецепторов.

КК при БП обычно появляется по мере прогрессирования заболевания. По данным некоторых авторов, пациенты с КК характеризуются более старшим возрастом, большей длительностью заболевания, более выраженной степенью тяжести БП, большей продолжительностью терапии препаратами леводопы, большей суточной дозой леводопы, ранним присоединением аксиальных симптомов и более частой сопутствующей деменцией [3, 4]. Другие авторы [5], напротив, не находят корреляции между степенью сгибания туловища и возрастом, длительностью БП, стадией заболевания, а также продолжительностью лечения и дозами леводопы.

Для клинической оценки степени выраженности КК используют гониометрическое измерение степени тораколумбальной флексии, рассчитываемой как угол между вертикальной плоскостью и плоскостью, проходящей через край акромиона. Как правило, КК считают передней флексией с углом наклона более 45° [5].

N. Margraf и соавт. [13] разработали шкалу, которая состоит из 5 разделов, позволяющих оценить в баллах величину угла наклона, условия возникновения, время в течение дня, когда у пациента присутствует КК, выраженность боли в спине и степень инвалидизации. В ней учитываются также длительность и течение заболевания, методы коррекции КК, наличие зависимости от приема дофаминергических средств.

В 2013 г на кафедре неврологии РМАНПО было проведено исследование, целью являлось изучение клинических особенностей камптокормии при БП.

## Материал и методы

Основную группу составили 70 пациентов с БП, имевших КК. Средний возраст пациентов был 68,9±7,8 года, средняя стадия по Хену и Яру – 3,4±0,7; средняя продолжительность заболевания – 9,9±5,6 года.

Контрольная группа состояла из 20 пациентов БП без КК. Она соответствовала основной по возрасту, полу, продолжительности заболевания и степени тяжести.

Для оценки степени тяжести БП использовалась шкала Хена и Яра в модификации Линдвалла [15]; для оценки выраженности основных симптомов БП – унифицированная шкала БП (Unified Parkinsons Disease Rating Scale, UPDRS) [16]; для

оценки пост-уральной неустойчивости – шкала Берга [17], шкала нарушений ходьбы и равновесия (Gait and Balance Scale) [18]; для оценки повседневной активности больных – шкала Schwab–England [19]; для оценки качества жизни больных БП – шкала PDQ-39 [20]; для оценки степени выраженности КК и степени выраженности болевого синдрома – шкала КК [13]; для оценки влияния дофаминергических препаратов на выраженность КК использовался дневник пациента [21].

### Результаты и обсуждение

У пациентов с КК отмечена достоверно более низкая оценка по шкале повседневной активности Schwab–England (68,3±19,5 балла в основной группе и 72,0±15,8 балла в контрольной группе) и более низкое качество жизни (оценка по PDQ-39 – 106,0±21,3 балла в основной группе и 100,1±25,3 балла в контрольной,  $p<0,05$ ). У пациентов с КК была также более выражена постуральная неустойчивость. Падения наблюдались у 41,4% пациентов. Только у 25,7% больных выявлена четкая связь появления КК с началом дофаминергической терапии. У 38,6% больных отмечалось ухудшение позы в периоде «выключения», у 11,4% – в утренние часы после ночного перерыва в приеме препаратов.

Средняя длительность КК составила 3,6±3,0 года. КК возникала преимущественно в возрасте от 61 года до 70 лет. У 78,6% больных отмечался наклон вперед, у 21,4% – сочетание наклона туловища вперед с наклоном в стороны. Торакोलюмбальный угол составил в среднем 63,5±17,2°, цервико-краниальный угол – 43,2±22,5°. Болевой синдром наблюдался у 88,6% больных. У 44 (62,9%) больных КК возникала уже в положении сидя, у 21 (30%) – сразу при приеме вертикального положения. Факторами, усиливающими проявления КК, в 10% случаев были стрессовые ситуации, в 57% случаев – физические нагрузки.

Для коррекции КК 14,3% пациентов использовали корсет; одному (1,4%) пациенту помогало ношение заплечного рюкзака, комбинированное применение рюкзака и корсета было эффективно также в одном (1,4%) случае. Использовали при ходьбе трость 37,1% пациентов (11,4% были вынуждены использовать ходунки).

Нами были выделены 3 варианта течения КК при БП: 1) Быстро прогрессирующий тип течения – под-острое начало в течение 1–4 нед и быстрое нарастание нарушения позы на протяжении нескольких месяцев (18,6%). 2) Медленно прогрессирующий тип течения – постепенное начало в течение 1–6 мес и нарастание КК на протяжении нескольких лет (65,7%). 3) Ступенчатое – медленно прогрессирующее течение с периодами ухудшения и улучшения позы (15,7%).

Обобщая имеющийся материал, целесообразно отметить, что различные концепции патогенеза КК при БП по своему содержанию не противоречат друг другу, а скорее отражают его отдельные звенья. В качестве причин развития КК при БП предполагают аксиальную дистонию или фокальную миопатию паравертебральных мышц, однако точные механизмы патогенеза изучены недостаточно. Миопатия паравертебральных мышц может формироваться вторично на фоне первичной туловищной дистонии и ригидности, отражая хроническое напряжение мышц, участвующих в компенсаторном выпрямлении туловища. Отсутствие достоверной корреляции между степенью выраженности КК и клиническими вариантами БП, эффективностью дофаминергической терапии может свидетельствовать о том, что в ее патогенезе задействованы недофаминергические механизмы. Наблюдения пациентов с КК создают предпосылки рассматривать БП в качестве генетически гетерогенного заболевания.

Возможности терапии КК при БП достаточно ограничены. Как правило, при ведении таких пациентов неврологам приходится сталкиваться с многочисленными трудностями, а результаты лечения часто не оправдывают ожидания. Лечение должно включать коррекцию противопаркинсонической терапии, отмену медикаментов, способных вызвать КК, а также хирургическую коррекцию или глубокую стимуляцию мозга.

В большинстве наблюдений КК при БП оказывается нечувствительной к стандартной противопаркинсонической терапии. При возникновении КК, связанной с изменениями дофаминергической терапии, целесообразна попытка коррекции медикаментозного лечения и прежде всего исключения или замены одного препарата – агониста дофаминовых рецепторов на другой. Умеренный эффект иногда приносит клоназепам [5]. Локальные инъекции ботулинистического токсина в подвздошную мышцу и/или прямую мышцу живота дают неоднозначные результаты [6].

В отдельных случаях аномальное положение туловища улучшается при использовании заплечного рюкзака, поясничного корсета. В настоящее время все большее применение находят новые специальные ортезы, изготовленные по принципу торакально-тазовой передней фиксации.

Хирургическое лечение КК складывается из стабилизирующих вертебральных вмешательств, а также хронической стимуляции глубоких структур мозга [22, 23]. При операциях на позвоночнике лечение сопряжено с необходимостью длительной иммобилизации, повторными хирургическими вмешательствами, высоким риском осложнений. В современной литературе постепенно накапливаются данные об использовании стимуляции глубоких структур мозга, однако результаты остаются противоречивыми. Кроме того, среди исследователей пока не сложилось единого мнения относительно выбора оптимальной мишени [23, 24].

### Литература

1. Benatru I., Vaugoyeau M., Azulay J.P. Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiol. Clin* 2008; 38: 6: 459–465.
2. Melamed E., Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2006; 253 (Suppl. 7): 14–16.
3. Djaldetti R., Morsberg-Galili R., Sroka H. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease - characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov. Disord.* 1999; 14: 443–447.
4. Abe K., Uchida Y., Notani M. Camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* 2010; 2010: 267–640.
5. Tiple D., Fabbri G., Colosimo C. et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 145–148.
6. Azher S.N., Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology.* 2005; 65: 353–359.
7. Dietz V., Berger W., Horstman G. Posture in Parkinson's disease: impairment of reflexes and programming. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 660–669.
8. Jankovic J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities. *Mov. Disord.* 2010; 25: 5: 527.
9. Slawek J., Derejks M., Lass P. Camptocormia as a form of dystonia in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 107–108.
10. Hellmann M.A., Djaldetti R., Israel Z., Melamed E. Effect of deep brain subthalamic stimulation on camptocormia and postural abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 11: 2008–2010.
11. Lepoutre A.-C., Devos D., Blanchard-Dauphin A. et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77: 1229–1234.
12. Gdynia H.J., Sperfeld A.D., Unrath A. et al. Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and dropped head/'bent spine' syndrome. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 633–639.
13. Margraf N.G., Wrede A., Rohr A. et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov. Disord.* 2010; 25: 542–551.
14. Нодель М.Р., Артемьев Д.В. Камптокормия при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2004; 1: 19–26.
15. Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17: 5: 427–442.
16. Fahn S., Elton R.L. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease.* Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, 1987: 153–164.
17. Berg K., Wood-Dauphinee S., Williams J. et al. Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument. *Can. J. Pub. Health.* 1992; 7: 7–11.
18. Thomas M., Jankovic J. et al. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J. Neurol. Sci.* 2004; 217: 89–99.
19. Schwab R., England J. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham F.J., Donaldson I.M.L., eds. *Third symposium on Parkinson's disease.* Edinburgh: E&S Livingstone, 1969: 152–157.
20. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. et al. The development of a short measure of functioning and wellbeing for individuals with Parkinson's disease. *Quality Life. Res.* 1995; 4: 241–248.
21. Hauser R., Deckers F., Lehert P. Parkinson's disease home diary: further validation and implications for clinical trials. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1409–1413.
22. Peek A.C., Quinn N., Casey A.T., Etherington G. Thoracolumbar spinal fixation for camptocormia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 1275–1278.
23. Гамалея А.А., Федорова Н.В., Томский А.А. и др. Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 4: 10–16.
24. Capelle H.H., Schrader C., Blahak C. et al. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011; 258: 96–103.

# Синдром паркинсонизма: от традиционных методов лучевой диагностики к новым технологиям нейровизуализации

*А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко*

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)*

Заболевания, протекающие с синдромом паркинсонизма, занимают значительное место в структуре болезней центральной нервной системы и обладают высокой социальной и экономической значимостью, так как в большинстве случаев приводят к инвалидности больного [1].

Нативная МРТ имеет важное значение в современной дифференциальной диагностике синдромов паркинсонизма. За последние годы был разработан целый ряд методик, позволяющих с достаточно высокой точностью различать нозологические формы паркинсонизма по данным МРТ. Например, измерение отношения площади среднего мозга к площади моста на сагиттальных T1-ВИ или T2-ВИ способно значительно помочь в диагностике прогрессирующего надъядерного паралича. В случае снижения отношения вышеупомянутых структур ниже 0,21 диагноз прогрессирующего надъядерного паралича становится наиболее вероятным, в то время как при болезни Паркинсона это отношение обычно не опускается ниже 0,26. Исключением из этого правила могут явиться случаи сосудистого паркинсонизма, при которых это отношение также опускается ниже 0,21. Однако, при сосудистом паркинсонизме на нативной МРТ также будут выявляться признаки выраженной ангиопатии, последствий нарушений мозгового кровообращения, выраженных наружной и внутренней гидроцефалии. Также отношение площади среднего мозга к мосту значительно изменяется при оливопонтocereбелярной дегенерации, превышая значение 0,30.

Для повышения точности диагностики стриатонигрального варианта мультисистемной атрофии используется режим T2-ВИ, на которых в проекции базальных ганглиев визуализируется гипонтенсивная полоска под гиперинтенсивной полосой по внешнему краю скорлупы. Следует, однако, принимать во внимание, что подобная МР-картина может являться нормой при исследовании на магнитно-резонансных томографах с напряженностью магнитного поля 3 Тесла.

Комплексное описание вышеперечисленных методик было представлено нами в материалах III национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений [2].

С развитием современных технологий МРТ это понятие значительно расширилось и теперь включает в себя не только получение стандартных изображений в трех плоскостях в T1 и T2-взвешенных режимах. В настоящее время все более активно в протокол стандартного МР-исследования начинает включаться режим SWI (Susceptibility Weighted Imaging). Это импульсная последовательность, которая способна идентифицировать артериальное и венозное русло головного мозга без применения контрастного агента; режим позволяет четко визуализировать накопление металлов в головном мозге (в первую очередь, железо, накопление которого происходит в области черной субстанции по мере прогрессирования болезни Паркинсона) [9]. Но если раньше подобные исследования проводились преимущественно на секционном материале, то в данный момент это становится возможным *in vivo*. Метод позволяет уточнить уже имеющиеся или выявить новые патогенетические звенья болезни Паркинсона.

На рисунке 1А представлено изображение черной субстанции и красных ядер пациента с болезнью Паркинсона на 2-й стадии по шкале Хен-Яра. При этом, у больного отмечается ярко выраженная правосторонняя латерализация экстрапирамидной симптоматики, что полностью совпадает с томографической картиной. Рисунок 1Б иллюстрирует степень накопления железа в черной субстанции и красных ядрах у пациента с 3-й стадией по Хен-Яру и выраженной аксиальной симптоматикой. При этом, несмотря на левостороннюю симптоматику в начале заболевания, на момент исследования клиническая латерализация была минимальной, что также находит отражение на томограммах в режиме SWI. Стоит также отметить, что на противоположной стороне отсутствует симптом «ласточкина хвоста», который присутствует у здоровых лиц – его исчезновение может быть ранним маркером развития болезни Паркинсона [5, 7].

Нами было выявлено накопление железа за пределами среднего мозга на развернутых стадиях болезни Паркинсона. Такими структурами, в частности, были зубчатые ядра мозжечка, которые на ранних стадиях болезни Паркинсона практически неразличимы на томограммах в режиме SWI (рисунок 2А), в то время как на развернутых стадиях заболевания приобретают отчетливую контрастность на фоне окружающей ткани полушарий мозжечка (рисунок 2Б).

Кроме этого, были обнаружены отложения железа в скорлупе и хвостатых ядрах, интенсивность накопления которого также повышалась с прогрессированием заболевания (рисунок 3А, 3Б). При этом, обращает на себя внимание преимущественно каудальная локализация включений металла, что в дальнейшем может использоваться в качестве дифференциально-диагностического маркера болезни Паркинсона и других заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма.

Определение степени накопления железа в черной субстанции может быть полезным при проведении дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и других заболеваний, сопровождающимся тремором. В недавнем исследовании австрийские ученые осуществляли двухлетнее наблюдение за 32 пациентами с болезнью Паркинсона и 15 пациентами того же возраста с дрожательными синдромами другой природы (эссенциальный и дистонический тремор). При этом содержание железа в компактной и ретикулярной части черной субстанции было выше в группе пациентов с болезнью Паркинсона – как на момент начала исследования, так и через 2 года наблюдения. Однако не было выявлено корреляционных связей между степенью накопления железа и клиническим прогрессированием заболевания [4].

В недавно проведенном мета-анализе накопления железа в черной субстанции у 364 пациентов с болезнью Паркинсо-



на по сравнению с группой контроля, состоявшей из 231 человека (с 2013 по 2016 год), был сделан вывод, что визуальная оценка дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности на чувствительных к железу МРТ-последовательностях обеспечивает хорошую диагностическую точность при болезни Паркинсона по сравнению с контролем. Более того, также делается вывод о значительной перспективности этого метода в дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма [6].

В процессе прогрессирования болезни Паркинсона одним из самых важных этапов является переход 2-й стадии в 3-ю по функциональной шкале Хен-Яра. Этот кардинальный момент обуславливает возможность развития как леводопазависимых, так и леводопанезависимых осложнений болезни Паркинсона и, как следствие, все более возрастающую социальную дезадаптацию пациента с увеличением финансовых затрат на проводимое лечение. На современном этапе развития постпроцессинговых протоколов становится возможным выявление стадийности течения нейродегенеративного процесса в сером и белом веществе головного мозга по мере прогрессирования болезни Паркинсона.

Для решения указанной задачи нами было обследовано 37 пациентов на 2-й стадии по шкале Хен/Яра и 49 пациентов на 3-й стадии. Из осложнений течения болезни Паркинсона у пациентов с 3 стадией заболевания наблюдалась только постуральная неустойчивость. Группу сравнения составили 15 человек с дисциркуляторной энцефалопатией 1-й стадии и отсутствием клинической симптоматики в виде четко очерченного неврологического синдрома. Возраст пациентов во всех трех группах был сходным и составлял в среднем 61 год. Латерализация клинической симптоматики не учитывалась. Постпроцессинговая обработка выполнялась с использованием набора скриптов FSL.

Первоначально было проанализировано изменение объемов серого вещества в группе сравнения и у пациентов с 2-й стадией болезни Паркинсона (рисунок 4).

На представленном изображении визуализируется снижение объема серого вещества в височных и лобных областях полушарий головного мозга, являющихся стратегически важными в обеспечении функции памяти и планирования. Так как на 2-й стадии болезни Паркинсона не наблюдается развитие леводопанезависимых осложнений, можно сделать вывод о том, что дегенеративный процесс, обуславливающий в дальнейшем их появление, начинается гораздо раньше клинической манифестации. При анализе степени вовлечения белого вещества у этих же пациентов было обнаружено гораздо менее обширное вовлечение проводников головного мозга, чем в группе сравнения, что проявлялось в снижении уровня фракционной анизотропии преимущественно в поясном пучке и ассоциативных волокнах теменно-затылочной области (рисунок 5).

При переходе заболевания в 3-ю стадию объем поражения серого вещества продолжает увеличиваться, но при этом локализация нейродегенеративного процесса смещается в сторону гиппокампальных и парагиппокампальных структур. Обнаруженные изменения представлены на рисунке 6. При этом отмечается значительное расширение нейродегенеративного процесса в белом веществе головного мозга по данным МР-трактографии, что проявляется снижением уровня фракционной анизотропии в поясном пучке и проводниках лимбической системы, дальнейшим усугублением процесса в ассоциативных трактах полушарий головного мозга и дегенерацией проводящих путей структур ствола головного мозга, в частности среднего мозга и моста.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что главную роль в процессе перехода болезни Паркинсона из 2-й в 3-ю стадию по Хен-Яру, играет в большей степени дегенерация серого вещества при умеренной дегенерации белого вещества. После этого атрофические процессы в коре головного мозга значительно замедляются и на первый план выходит вторичное поражение белого вещества, которое значительно усугубляет клиническую картину и может быть одним из факторов формирования когнитивной дисфункции и нарушений ходьбы высшего уровня при поражении проводников холинергической нейромедиаторной системы головного мозга.

Учитывая то, что дисфункция холинергической системы может играть основную роль в формировании леводопанезависимых нарушений ходьбы высшего уровня, нами было проведено МР-трактографическое исследование группы пациентов с «застываниями», общая характеристика которых представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных больных с болезнью Паркинсона, осложненной нарушениями ходьбы высшего уровня.

Группа больных	Количество больных	Средний возраст	Длительность заболевания	Оценка по шкале ходьбы и равновесия (GABS)
С застываниями	53	62,7±5,4	8,3±3,8	30,7±10,2
Без застываний	47	61,3±6,4	6,8±5,2	8,0±3,9

При исследовании пациентов с нарушениями ходьбы высшего уровня нами использовалась Шкала оценки ходьбы и равновесия (*Gait and Balance scale*, GABS), оценивающая как эпизодические, так и постоянные нарушения ходьбы. По нашему мнению, шкала оценки ходьбы и равновесия дает более глубокое представление о застываниях у пациентов, чем III графа шкалы УШОБП (Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона) и шкала FOG, поскольку рассматриваемая шкала включает как оценку степени ограничения повседневной активности и независимости пациентов от посторонней помощи, так и анализ продолжительности эпизодов застывания при поворотах, инициации и в процессе ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона.

По итогам проведенного анализа, нами были выявлены достоверные различия в параметрах основных проводящих путей как в левом, так и в правом полушариях головного мозга (таблицы 2, 3).

**Таблица 2.** Различия в параметрах проводящих путей в левом полушарии между пациентами с застываниями и без застываний.

Название и характеристика тракта	Застывания Me [LQ; UQ]	Без застываний Me [LQ; UQ]	p
Передняя таламическая лучистость (АД*10 <sup>-6</sup> )	1215 [1203; 1277]	1185 [1172; 1202]	0,037
Верхний продольный пучок – височная часть (РД*10 <sup>-6</sup> )	625 [603; 734]	588 [559; 606]	0,034
Верхний продольный пучок – височная часть (ФА)	0,4063 [0,3575; 0,4300]	0,4250 [0,3811; 0,4350]	0,046

*Примечание:* СД – средняя диффузивность, АД – аксиальная диффузивность, РД – радиальная диффузивность, объем – объем тракта (вокселей), ФА – фракционная анизотропия.

Нами получены достоверные различия между сопоставляемыми группами в трактографических характеристиках передней таламической лучистости или таламофронтального тракта и височной части верхнего продольного пучка. Отдельно стоит обратить внимание именно на поражение таламофронтального пути, который является непосредственной частью холинергической системы контроля над движениями.

**Таблица 3.** Различия в параметрах проводящих путей в правом полушарии между пациентами с застываниями и без застываний

Название и характеристика тракта	Застывания Me [LQ; UQ]	Без застываний Me [LQ; UQ]	p
Передняя таламическая лучистость (МаксД)	80,0 [74,0; 84,0]	98,0 [83,0; 102,0]	0,021
Верхний продольный пучок – Теменная часть (РД*10 <sup>-6</sup> )	640 [614; 691]	592 [566; 611]	0,011
Верхний продольный пучок – Теменная часть (СД*10 <sup>-6</sup> )	827 [791; 852]	767 [759; 779]	0,032

*Примечание:* МаксД – максимальная длина (вокселей), СрД – средняя длина (вокселей), СД – средняя диффузивность, РД – радиальная диффузивность.

В патологический процесс в правом полушарии также, как и в доминантном, оказывается вовлечен верхний продольный пучок, только в данном случае отмечается поражение не височной, а теменной его части. Поражение передней таламической лучистости приобретает двусторонний характер. В правом полушарии отмечается уменьшение длины этого тракта.

Локализация и ход проводящих путей представлены на рисунке 7.

Для определения возможных маркеров развития нарушений ходьбы высшего уровня при болезни Паркинсона был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена. В доминантном полушарии выраженность застываний имела положительную сильную связь только с радиальной диффузивностью в угловом пучке, являющимся частью лимбической системы, а также обеспечивающим лобно-височные взаимодействия ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ).

**Таблица 4.** Корреляционные связи данных трактографии с баллами по шкале GABS в правом полушарии у пациентов с застываниями ( $p<0,05$ )

Локализация	r
Передняя таламическая лучистость (РД)	0,89
Передняя таламическая лучистость (СД)	0,83
Передняя таламическая лучистость (ФА)	-0,85
Нижний продольный пучок (ФА)	-0,91

В правом полушарии патология белого вещества представляет особенный интерес (таблица 4). Выявлена сильная отрицательная корреляция с уровнем фракционной анизотропии нижнего продольного пучка, а также выраженные связи с поражением правого таламофронтального тракта.

Для определения риска возникновения застываний в зависимости от толщины коры в наиболее важных, выделенных выше зонах было рассчитано отношение шансов (таблица 5). В качестве критического значения использовалась медиана пациентов с нарушениями ходьбы высшего уровня.

**Таблица 5.** Расчет отношения шансов для определения риска возникновения нарушений ходьбы высшего уровня у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от характеристик анатомических проводящих путей ( $p<0,001$ ).

Структура	Критическое значение (медиана)	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал
Правая передняя таламическая лучистость (МаксД)	80,00	10,0	2,41–20,30

Наиболее важным трактом при наличии у пациента нарушений ходьбы высшего уровня является передняя таламическая лучистость или таламофронтальный тракт. Снижение его максимальной длины приводит к увеличению риска возникновения нарушений ходьбы высшего уровня при болезни Паркинсона. При наличии у пациента снижения ФА таламофронтального тракта в динамике можно ожидать у него развитие застываний в последующем.

За последние годы широкое распространение и признание получила методика функциональной МРТ покоя [3, 8]. Основываясь на параметрах изменения оксигенации крови, эта импульсная последовательность способна оценивать уровень кровотока в различных участках головного мозга в состоянии физического покоя. При этом с помощью методов постпроцессингового анализа стало возможным не только выявление нейрональных сетей покоя, но и анализ их функциональности при различных заболеваниях головного мозга.

Базовой нейрональной сетью покоя является *Default Mode Network (DMN)* – стандартная нейросеть покоя. Она представляет из себя совокупность медиальных областях лобных долей, медиальных и латеральных областях затылочных долей.

На рисунке 8 представлена стандартная сеть покоя у пациентов с болезнью Паркинсона на 2-й стадии, 3-й стадии без деменции и 3-й стадии с деменцией. Отчетливо видно не только снижение активации соответствующих функциональных полей, но и уменьшение их площади. При этом большую вовлеченность в патологический процесс демонстрируют латеральные затылочные поля и относительно меньшее вовлечение зона первичной зрительной коры.

Особый интерес в случае болезни Паркинсона представляет нейросеть контроля за регуляторными функциями – *executive control network*. Локализованная преимущественно в лобной и височных долях полушарий головного мозга, она отвечает за планирование как двигательных, так и мыслительных актов. Одним из признаков дисфункции этих процессов является появление у пациентов с болезнью Паркинсона нарушений ходьбы высшего уровня или застываний.

На рисунке 9 представлена нейросеть контроля за регуляторными функциями у пациентов с болезнью Паркинсона на 2-й стадии, 3-й стадии без деменции, но с застываниями и 3-й стадии с деменцией без застываний. Обращает на себя внимание то, что несмотря на отсутствие деменции, у пациента с застываниями наблюдается более значимое снижение функциональной активности лобной составляющей данной нейросети покоя, чем у пациента с деменцией. При этом, анатомическое расположение участков дисфункции лобных долей находится в зоне ответственности переднего таламофронтального тракта (что подтверждают наши результаты, изложенные выше).

Также при болезни Паркинсона стоит обратить внимание на лобно-теменную нейросеть покоя – *frontoparietal network*. Эта функциональное образование включает области лобной и теменной локализации, отвечающие преимущественно за функцию памяти, в отличие от описанной выше нейросети контроля за исполнительными функциями.

На рисунке 10 представлена лобно-теменная нейросеть покоя у пациентов с болезнью Паркинсона на 2-й стадии по Хен-Яру, 3-й стадии без деменции и 3-й стадии с деменцией.

Обращает на себя внимание очевидное снижение функциональности лобно-теменной нейросети покоя по мере прогрессирования заболевания от 2-й стадии к 3-й с наличием синдрома деменции. Также стоит отметить, что, несмотря на локализацию части функций в лобных долях, как и в случае с сетью контроля за исполнительными функциями, увеличение кровотока регистрируется в других лобных областях; это подчеркивает высокую степень дифференцировки в процессе обработки «сырых» МР-изображений при выявлении нейрональных сетей покоя и повышает доверие к результатам постпроцессинговой обработки.

Слуховая нейросеть покоя, или *auditory network*, не представляет особого интереса при изучении болезни Паркинсона. Тем не менее, она хорошо иллюстрирует системность нейродегенеративного процесса. На рисунке 11 представлена слуховая нейросеть покоя у пациентов с болезнью Паркинсона на 2-й стадии, 3-й стадии без деменции и 3-й стадии с деменцией. По мере развития нейродегенеративного процесса при переходе от 2-й стадии болезни Паркинсона к 3-й стадии и последующем развитии осложнений в виде деменции наблюдается не только отчетливое уменьшение площади самой нейросети, но и снижение ее функциональной активности, несмотря на отсутствие нарушений слуха в качестве основных клинических симптомов болезни Паркинсона.

Таким образом, новые методики как нативной, так и постпроцессинговой МРТ позволяют не только проводить дифференциальную диагностику заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма, но и осуществлять динамическое наблюдение за пациентами с целью раннего выявления групп риска развития осложнений и своевременной коррекции терапии.

### Литература

1. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона. – М.: Миклош, 2006.
2. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В. Возможности МРТ в диагностике и оценке прогрессирования болезни Паркинсона. В кн.: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М.: Соверо пресс, 2014: 126-133.
3. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России. В сб.: Невский радиологический форум 2013: СПб, 2013: 217.
4. Brain Iron May Distinguish Parkinson's From Other Tremors. – Medscape, Apr 10, 2017.
5. Gao P, Zhou P-Y, Wang P-Q. et al. Universality analysis of the existence of substantia nigra “swallow tail” appearance of non-Parkinson patients in 3T SWI. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20: 1307-1314.
6. Mählknecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2017; 32: 619-623.
7. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S. et al. The “swallow tail” appearance of the healthy nigrosome—a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One* 2014; 9: e93814.
8. Wu T, Wang L, Chen Y. et al. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2009; 460: 6-10.
9. Zhang W, Sun S.G., Jiang Y.H. et al. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. *Neurosci. Bull.* 2009; 25: 353-360.

## Высокопроизводительные технологии мутационного скрининга при нейродегенеративных заболеваниях: опыт таргетного секвенирования

Н.Ю. Абрамычева, А.С. Ветчинова, Е.Ю. Федотова, С.А. Ключников, Я.И. Алексеев, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии, ЗАО «Синтол» (Москва)

Неврология является тем разделом клинической медицины, который наиболее ярко демонстрирует как существующие проблемы в оценке взаимоотношений между генотипом и фенотипом, так и современные возможности молекулярной генетики, и ее место в диагностическом поиске.

Сложности в генетической систематизации неврологической патологии обусловлены рядом факторов. Так, для наследственных заболеваний нервной системы характерен исключительно выраженный меж- и внутрисемейный фенотипический полиморфизм. Он проявляется развитием самых разнообразных, нередко весьма отличающихся друг от друга неврологических синдромов в рамках одной нозологической формы, в том числе даже у разных членов одной семьи. Варибельная экспрессивность мутантных генов может приводить как к манифестации развернутых клинических форм болезни, так и к развитию атипичных ее вариантов, а также «стертых» или «фрустрированных» форм (*forme fruste*). Для многих моногенных неврологических заболеваний (таких, например, как миотоническая дистрофия, ряд форм наследственных атаксий, торсионная дистония и др.) полиморфизм клинических проявлений и развитие разнообразных атипичных и «стертых» форм скорее правило, чем исключение, что значительно осложняет систематизацию изучаемых клинических синдромов. Кроме того, полиморфизму клинических проявлений нередко сопутствует значительный полиморфизм морфологической картины наследственных болезней нервной системы, отражающий в первую очередь варибельный характер и тяжесть мутаций у конкретных больных. При ряде заболеваний строгая корреляция между клиническими и морфологическими признаками может отсутствовать [1–5]. Можно добавить, что до настоящего времени патогенез большого числа форм наследственных неврологических заболеваний изучен в недостаточной степени, в связи с чем отсутствуют какие-либо биохимические и другие специфические лабораторно-инструментальные маркеры, позволяющие провести четкие нозологические границы среди многообразия сходных клинических синдромов.

Диагностика предрасположенности к развитию того или иного дегенеративного заболевания мозга является первостепенной задачей нейрогенетики на ближайшее время, так как на доклинической стадии при ряде заболеваний уже сегодня возможно проведение профилактических мероприятий, предотвращающих или замедляющих развитие патологического процесса [6, 7].

При наличии внушительного генетического разнообразия заболеваний нервной системы (наиболее яркие примеры такой гетерогенности представлены в таблице 1) молекулярно-генетическая диагностика уже не может, как это было ранее, базироваться на простом последовательном скрининге доступных для анализа генов – в этом случае поиск мутаций может оказаться слишком длительным и необоснованно дорогостоящим процессом. В настоящее время принципиальным является создание специальных диагностических алгоритмов, базирующихся на современных молекулярно-генетических технологиях, позволяющих значительно сузить рамки поиска молекулярного дефекта, и сделать такой поиск разумным с точки зрения трудозатрат и экономической целесообразности [8, 9].

Таблица 1. Генетическая гетерогенность нейродегенеративных заболеваний.

Заболевания	Число генов
Наследственные спастические параличи	78
Наследственные невропатии	>50
Аутосомно-доминантные атаксии	43
Аутосомно-рецессивные атаксии	>60
Первичные дистонии	23
Болезнь Паркинсона	20
Нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге	6
Формы первичной хорей	6

Квалифицированный клинико-генеалогический и лабораторно-инструментальный анализ конкретного синдрома, учет генных частот и особенностей мутационного спектра в популяции – основные принципы для внедрения практических алгоритмов ДНК-диагностики.

ДНК-диагностика, являясь одним из важнейших инструментов молекулярной медицины и наиболее объективным методом верификации наследственных заболеваний базируется на новейших современных точных и высокопроизводительных технологиях. За последние годы сделан серьезный прорыв в развитии методов детекции мутаций, связанный с появлением так называемых мультиплексных молекулярно-генетических методов, таких как ПЦР в режиме «реальном



времени» (ПЦР-РВ), ПЦР-РВ с плавлением аплифицированных продуктов, мультиплексная лигазная реакция с амплификацией (MLPA), анализ длин флуоресцентно-меченных фрагментов ДНК и т.д. Качественно новый этап в молекулярной идентификации нейродегенеративных заболеваний связан с внедрением технологий *секвенирования следующего поколения* (*Next Generation Sequencing, NGS*) [10–13].

Существует три основных стратегии применения технологии NGS на практике:

- панельное секвенирование;
- полноэкзомное секвенирование;
- полногеномное секвенирование.

**Панельное секвенирование** – это NGS-анализ генов, собранных в мультигенные панели. При чрезвычайно высокой гетерогенности основных групп неврологических синдромов и значительном перекрытии клинических проявлений десятков генетических форм в рамках одной группы удачным решением проблемы является параллельное секвенирование всех известных генов, имеющих отношение именно к исследуемому фенотипу – паркинсонизму, атаксии, деменции и т.п. Таким образом, панельное секвенирование является целенаправленной, адресной разновидностью NGS и представляет собой пример таргетного генетического анализа.

**Полноэкзомное секвенирование** – определение нуклеотидного состава экзома, т.е. совокупности экзонов (кодирующих областей ДНК) конкретного индивидуума. Полноэкзомное исследование весьма привлекательно с клинических позиций: метод не ограничен каким-либо мультигенным набором и способен обеспечить информативное секвенирование кодирующей части большинства из 22 000 известных генов человека, однако на сегодняшний день он все еще дорогостоящий.

**Полногеномное секвенирование** является наиболее затратным и предполагает определение всех нуклеотидных последовательностей в кодирующих и некодирующих областях. Его очевидное преимущество заключается в возможности обнаружения мутаций в промоторах, энхансерах, интронах, т.е. в тех регуляторных и вспомогательных участках гена, которые обычно выпадают из поля зрения специалистов, занимающихся практической ДНК-диагностикой.

Использование той или иной методики зависит от эффективности и оптимальности их применения в каждом конкретном случае.

Обобщение опыта многих ведущих центров мира, а также нашего собственного опыта, позволяет предложить для использования в неврологии определенный исследовательский алгоритм. На первом этапе в результате детального клинического и лабораторно-инструментального обследования, дополняемого семейными данными, должно быть четко сформулировано предположение о генетической природе болезни у пациента. В ряде случаев такое предположение высказывается после исключения всех возможных приобретенных причин синдрома. Далее при диагностически ясном фенотипе, позволяющем заподозрить конкретное заболевание или группу близких заболеваний, а также при указании на наличие известного заболевания в семейном анамнезе, целесообразно применить один из доступных методов мультиплексного мутационного анализа: ПЦР-РВ, ПЦР-РВ с плавлением аплифицированных продуктов, MLPA и др., либо непосредственно секвенировать один или несколько наиболее значимых генов-кандидатов.

Так, например, при клинической картине болезни Паркинсона на первом этапе целесообразно провести мутационный скрининг методом MLPA генов *SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *DJ-1*, *ATP13A2* на наличие крупных делеций и инсерций, а также гена *LRRK2* на наличие мажорной миссенс-мутации *G2019S*. Геном «выбора» для дальнейшего исследования является ген *GBA*, который, имеет наибольшую частоту встречаемости при БП – 17,7% случаев [14]. Если фенотип может быть обусловлен экспансией микросателлитных повторов (спиноцеребеллярные атаксии, хорей и др.), приоритетным становится анализ наиболее частых «динамических» мутаций, не диагностируемых с помощью NGS. Практика показывает, что уже на этой стадии выявляется значительная часть искомых генных повреждений. Например, при атактических синдромах первоначально имеет смысл исследовать полиглутамин-кодирующие гены *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNL1A4* и *ATXN7*, а также ген болезни Фридрейха *FXN* и ген *FMRI*, наличие динамических мутаций в которых в совокупности обуславливают 40–50% всех случаев генетических атаксий. У пациентов с атипичным паркинсонизмом и лобно-височными деменциями ценным является исследование числа копий гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72*.

При отрицательном результате стандартного генетического тестирования или при обследовании пациентов из сложных гетерогенных групп целесообразно провести NGS-анализ с использованием подходящей таргетной мультигенной панели, что особенно продуктивно в тех случаях, когда генетическая гетерогенность синдрома чрезвычайно велика и в изучаемой группе заболеваний нет каких-либо четких корреляций между генотипом и фенотипом (отсутствие ориентиров для выбора предпочтительных генов-кандидатов).

При обследовании пациентов с неясными, неспецифическими фенотипами, предположительно обусловленными генетикой, целесообразно прямое обращение к полноэкзомному и полногеномному анализу. Так, наличие умственной отсталости может быть ассоциировано примерно с 1000 генами, что однозначно требует применения полноформатных NGS-технологий. Полноэкзомный и полногеномный анализ может быть рекомендован и при отрицательных результатах проведенного панельного секвенирования.

С 2015 года в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» Научным центром неврологии совместно с компанией «Синтол» проводилась разработка оригинальной диагностической таргетной NGS-панели (платформа Illumina MiSeq) для ранней диагностики и профилактики нейродегенеративных заболеваний. Панель направлена на секвенирование кодирующей области 300 генов социально значимых возраст-зависимых патологий ЦНС, проявляющихся двигательными и когнитивными расстройствами, в том числе: спиноцеребеллярные атаксии – 136 генов; спастические параличи – 43 гена; деменции – 23 гена; лейкодистрофии и лейкоэнцефалопатии – 22 гена; паркинсонизм – 20 генов; боковой амио-

трофический склероз – 20 генов; дистонии – 16 генов; нейродегенерации с накоплением железа в мозге – 6 генов; хорья – 6 генов; эссенциальный тремор – 4 гена; болезнь Фара – 3 гена; гепатоленгикулярная дегенерация – 1 ген.

В настоящее время проведен мутационный скрининг для 59 пациентов, наблюдавшихся в Научном центре неврологии. В группу исследования вошли пациенты с различной нейродегенеративной патологией, у которых не были определены мутации с помощью других (традиционных) молекулярно-генетических методов. При включении пациентов в первую выборку учитывались следующие аспекты: 1) фенотип с крайне выраженной генетической гетерогенностью (например, атаксия дегенеративного генеза); 2) фенотип, который не укладывался в типичные клинические формы нейродегенеративной патологии (т.е. имевший определенные особенности или сочетавший в себе несколько синдромов); 3) фенотип, подразумевающий конкретные гены, которые при этом являются либо достаточно протяженными для рутинной диагностики, либо редкими (т.е. с неразработанными молекулярно-генетическими протоколами исследования); 4) предпочтение отдавалось семейным случаям – для последующего сравнительного анализа пробанда и его здоровых/больных родственников.

Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega USA).

Предварительно для всех пациентов с помощью стандартных генетических тестов, существующих в нашем центре, были исключены возможные генетические нарушения, приводящие к конкретному неврологическому синдрому. Так при атактических и хорейческих синдромах с помощью фрагментного анализа исключались «динамические» мутации – наличие экспансии микросателлитных повторов в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNL1A4*, *ATXN7*, *FXN*, *HTT*, *DRPLA*, *JPH3* и *TBP*. У пациентов с деменциями исключалось наличие экспансии гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72*. С помощью молекулярно-генетических тестов на основе метода ПЦР-РВ исключалось наличие следующих мутаций: GAG-делеции в гене *TOR1A* при дистонии (тип DYT1); мажорной мутации *H1069Q* в гене *ATP7B* при возможности диагностики гепатоленгикулярной дегенерации; мажорных мутаций *N370S* и *L444P* в гене *GBA* и *G2019S* в гене *LRRK2* при клинических проявлениях паркинсонизма. С помощью технологии MLPA проводился мутационный скрининг генов *PINK1*, *SNCA*, *ATP13A2*, *LRRK2*, *PARK2* и *PARK7* на наличие крупных делеций и дупликаций при паркинсонизме.

Таргетное секвенирование на основе NGS проводили на базе ЦКП «Биотехнология» ВНИИ Сельхозбиотехнологий. Фрагментацию образцов ДНК проводили методом ультразвукового воздействия с использованием системы фрагментации Covaris S220 System, в объеме 52,5 мкл ТЕ-буфера (10 мМ Трис-НСl рН 8,0, 1 мМ ЭДТА) на фрагменты со средним размером 180–220 п.о. Библиотеки готовили с использованием набора KAPA Library Preparation Kit (Roche, Швейцария). Обогащение библиотеки ДНК проводили по технологии SeqCap EZ Library SR с помощью специфических биотинилированных олигонуклеотидных зондов, комплементарных последовательностям кодирующих областей генов, входящих в нашу панель. Секвенирование полученных библиотек ДНК проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina), с использованием набора реагентов для секвенирования MiSeq® Reagent Kit v3, 150 циклов. Последовательности адаптеров, нуклеотиды с качеством ниже q20, N-нуклеотиды были удалены из полученных прочтений с помощью программного обеспечения Trimmomatic 0.33. Последовательности картировали на геном человека (GRCh38) с использованием программного обеспечения bowtie2 [15], в среднем 98% прочтений были картированы успешно. Поиск вариантов осуществляли с помощью программы GATK 3.1., а их аннотацию – с помощью онлайн-ресурса wANNOVAR [16]. При оценке патогенности выявленных вариантов использовали следующие базы данных: Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), OMIM (<http://www.omim.org/>), ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

Все положительные находки подтверждались методом капиллярного секвенирования на генетическом анализаторе НАНОФОР 05 (ИАП РАН, Санкт-Петербург). Ближайшие родственники пробандов, в случае доступности, также обследовались на наличие найденных, подтвержденных мутаций.

В результате применения разработанной генетической панели для мутационного скрининга нейродегенеративных заболеваний нами были выявлены патогенные мутации в 19 случаях (5 аутосомно-рецессивных и 14 аутосомно-доминантных форм патологии), что составило 32% выявляемости (таблица 2).

№	Клинический синдром	Ген	Мутация	Кол-во копий	Диагноз
1	спастический парез нижних конечностей	SPAST	T541N	гет.	Наследственная спастическая параплегии типа 4 (SPG4)
2	синдромом нижней спастической параплегии	DDHD1	G112_ S113insGG	гом.	Наследственная спастическая параплегия типа 28 (SPG28)
3	атаксия, дистония, когнитивные нарушения	NPC1	Q119X G992R	гет.	Болезнь Ниманна–Пика типа С
4	атаксия	SPTBN2	R1880H	гет.	Спиноцеребеллярная атаксия типа 5 (SCA5)
5	деменция	GRN	N33Q	гет.	Лобно-височная деменция
6	деменция	GRN	C315fs	гет.	Лобно-височная деменция
7	дистония	GCH1	S139fs	гет.	Дофа-чувствительная дистония (DYT5)
8	паркинсонизм	LRRK2	R1398H	гет.	Болезнь Паркинсона (PARK8)

9	паркинсонизм	LRRK2	R1398H	гет.	Болезнь Паркинсона (PARK8)
10	ранний паркинсонизм	PINK1	A103f L519fs	гет. гет.	Болезнь Паркинсона (PARK8)
11	лейкоэнцефало-патия	NOTCH3	H1133Q	гет.	ЦАДАСИЛ
12	афазия –деменция	AGER	C38W	гет.	Болезнь Альцгеймера
13	легкий тетрапарез конечностей	RARS	F397Y	гом.	Лейкодистрофия-гипомиелинизация типа 9 (HLD9)
14	смешанный тетрапарез	DCTN1	R361Q	гет.	Боковой амиотрофический склероз
15	смешанный тетрапарез, деменция	SQSTM1	K238E	гет.	Боковой амиотрофический склероз с лобно-височной деменцией (FTDALS1)
16	прогрессирующий парез наружных мышц глаз	POLG	R579W L311P	гет. гет.	Прогрессирующая наружная офтальмоплегия (PEOA1)
17	паркинсонизм	GIGYF2	H1165R	гет.	Болезнь Паркинсона (PARK11)
18	атаксия	ITPR1	V479I	гом.	Спиноцереbellарная атаксия типа 15 (SCA15)
19	паркинсонизм	SYNJ1	G1367E	гет.	Болезнь Паркинсона (PARK20)

**Заключение.** Таргетные генетические панели на основе NGS являются незаменимыми и экономически оправданными при диагностике наследственных заболеваний нервной системы, которые характеризуются генетической гетерогенностью и фенотипическим полиморфизмом. Применение панельного скрининга у диагностически неясных пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, проявляющихся двигательными и психическими расстройствами, показало, что выявление и последующее подтверждение мутаций в различных генах возможно более чем в 25–30% обследуемых случаев.

#### Литература

- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2003.
- Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004; 8: 66–72.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параличи. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
- Pastor P. Genetic heterogeneity in Parkinson disease: the meaning of GWAS and replication studies. *Neurology*. 2012; 79: 619–620.
- Klebe S., Stevanin G., Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev. Neurol.* 2015; 171: 505–530.
- Иванова-Смоленская И.А., Верещагин Н.В., Маркова Е.Д. и др. Молекулярно-генетический анализ – новый этап в изучении наследственных заболеваний центральной нервной системы. Вестник РАМН. 1996; 4: 6–10.
- Гинтер Е.К., Иллариошкин С.Н. Достижения генетики и геномики в неврологии. Вестник РАМН. 2012; 8: 14–20.
- Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярно-генетическая диагностика заболеваний нервной системы. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. В 3-х т. (под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян). Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы. М.: ООО «АТМО», 2015: 329–362.
- Дадали Е.Л., Тибуркова Т.Б., Щагина О.А., Поляков А.В. Алгоритм диагностики наследственных моторно-сенсорных невропатий. Атмосфера. Нервные болезни. 2010; 2: 17–21.
- Metzker M.L. Sequencing technologies – the next generation. *Nat. Rev. Genet.* 2010; 11: 31–46.
- Jiang T., Tan M.S., Tan L., Yu J.T. Application of next-generation sequencing technologies in neurology. *Ann. Transl. Med.* 2014; 2: 125.
- Lee H., Deignan J.L., Dorrani N. et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*. 2014; 312: 1880–1887.
- Saudi Mendeliome Group. Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. *Genome Biol.* 2015; 16: 134.
- Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С. и др. Новый подход к молекулярно-генетическому скринингу у пациентов с болезнью Паркинсона. Неврологический журнал. 2016; 1: 13–16.
- Langmead B., Salzberg S.L., Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nat. Methods*. 2012; 9: 357–359.
- Yang H., Wang K. Genomic variant annotation and prioritization with ANNOVAR and WANNOVAR. *Nat. Protoc.* 2015; 10: 1556–1566.

## Соотношение фенотипов и генотипов болезни Паркинсона на примере носителей мутации гена *GBA*

О.А. Ганькина<sup>1</sup>, Е.Е. Васенина<sup>1</sup>, О.С. Левин<sup>1</sup>, Е.Ю. Федотова<sup>2</sup>, Н.Ю. Абрамычева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Центр экстрапирамидных заболеваний; <sup>2</sup>Научный центр неврологии (Москва)

Болезнь Паркинсона (БП) имеет преимущественно спорадический характер развития и только в 5–10% случаев бывает моногенной [1, 2]. Основными генами, мутации в которых приводят к развитию заболевания, являются *SNCA*, *LRRK2*, *DJ1*, *PINK1* и *ATP13A2* [3]. При БП, вызванной мутациями того или иного гена, наряду с общими классическими фенотипическими признаками, можно выявить свои особенности течения и клинической картины. Наряду с этим описано множество мутаций, которые самостоятельно не могут вызывать БП, но при наличии дополнительных факторов риска способствуют её возникновению, обеспечивая тем самым предрасположенность к болезни [4]. Выявление особенностей фенотипа у таких пациентов может облегчать поиск их генетических и патогенетических детерминант и тем самым – путей к персонализированной терапии и определению индивидуального прогноза.

Одна из самых частых в популяции мутаций, определяющих наследственную предрасположенность к развитию БП, является гетерозиготное носительство мутации гена лизосомального фермента бета-глюкоцереброзидазы А (*GBA*) [2]. Ген *GBA* находится на 1-й хромосоме в локусе 1q21–22 и включает 11 экзонов [3]. На данный момент в гене выявлено почти 300 мутаций [2]. В гомозиготном состоянии мутация гена *GBA* приводит к развитию болезни Гоше (БГш). БГш относится к болезням накопления и приводит к развитию полиорганной недостаточности уже в раннем детском возрасте [1]. Иногда в клинической картине БГш встречаются симптомы паркинсонизма [2], в основе которого, вероятно, лежит внутриклеточное взаимодействие альфа-синуклеина и глюкоцереброзидазы.

Согласно экспериментальным данным, мутации гена *GBA* способствуют развитию БП за счет дисфункции убиквитин-протеосомной системы, тем самым нарушая процесс аутофагии и замедляя утилизацию альфа-синуклеина, а также путем образования токсичных агрегатов синуклена внутри самой клетки [4]. Оба патогенетических пути в конечном итоге приводят к гибели нейронов.

Частота мутаций гена *GBA* среди больных БП разных национальностей очень варьирует. Наиболее часто они встречаются у евреев-ашкенази – до 18% больных БП [3]. В Португалии она составляет 6,1%, в Канаде – 5,6%, в Норвегии – 2,3%, в Бразилии – 3,5%, а на Тайване – 5,4% [5]. В настоящей работе был проведен скрининг 433 пациентов с БП – жителей России на две наиболее частые мутации гена *GBA* – N370S и I444P, в ходе которого было выявлено только 8 человек, являющихся носителями мутантного гена (1,85%).

Многие авторы отмечают, что наличие мутации в гене *GBA* сочетается с более ранним дебютом паркинсонизма [2]. Развитие заболевания происходит на 1,7–6,4 лет раньше, чем при спорадической форме БП, в среднем в возрасте около 49 лет [3]. Однако среди азиатского населения БП при наличии мутации гена *GBA* развивается преимущественно в пожилом возрасте, в основном после 70 лет [5]. По результатам нашего исследования, средний возраст дебюта БП у пациентов с мутацией гена *GBA* также оказался моложе (примерно на 4 года), чем у пациентов со спорадической формой болезни, составив  $55,7 \pm 9,5$  лет. При этом диапазон колебаний был широк – от 39 до 75 лет. По нашим наблюдениям, прогрессирование заболевания при наличии гетерозиготной мутации гена *GBA* происходило более медленно, с более поздним присоединением аксиальных симптомов. 3-я стадия БП у пациентов с мутацией гена *GBA* наступала на 2 года позже, чем у лиц без мутации. При этом были эффективны сравнительно небольшие дозы леводопы, но чаще и на более ранних сроках болезни появлялись моторные флуктуации и лекарственные дискинезии, что сокращало время от дебюта заболевания до необходимости проведения данным больным нейрохирургического лечения.

Часть авторов придерживается мнения, что мутация в гене *GBA* стимулирует развитие галлюцинаторных нарушений, ссылаясь на то, что данный генный дефект часто встречается при другой синуклеинопатии – деменции с тельцами Леви, одним из критериев постановки диагноза которой является галлюцинаторный синдром. Однако в нашем и некоторых других исследованиях значимых различий в частоте развития психотических нарушений не было выявлено [3]. В литературе отмечают, что в случаях БП с мутацией гена *GBA* когнитивные нарушения возникают раньше и чаще [2]. В нашей работе, вопреки данным литературы, взаимосвязь наличия мутации гена *GBA* с более ранним и более выраженным когнитивным снижением получена не была.

Кроме того, мы не выявили влияния мутации гена *GBA* на степень тяжести и частоту развития аффективных нарушений, никтурии, ортостатической гипотензии, а также частоту нарушений поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, дневной сонливости.

Таким образом, взаимодействие разнообразных внешних факторов с генотипом больного приводит к формированию различных фенотипов БП. Выявление особенностей фенотипа дает возможность прогнозирования дальнейшего течения болезни и осуществлять персонализированный подход к ведению пациента.

### Литература

1. Левин О.С. Недвигательные (немоторные) проявления болезни Паркинсона: диагноз и лечение. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. М., 2008: 94–96.
2. Chahine L., Qiang J., Ashbridge E. et al. Clinical and biochemical differences in patients having Parkinson disease with vs without *GBA* mutations. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (Suppl. 7): 852–858.
3. Oeda T., Umemura A., Mori Y. et al. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* 2015; 36 (Suppl. 12): 3306–3313.
4. Malec-Litwinowicz M., Rudzińska M., Szubigac M. et al. Cognitive impairment in carriers of glucocerebrosidase gene mutation in Parkinson disease patients. *Neurol. Neurochir. Polska.* 2014; 48 (Suppl. 4): 258–261.
5. Kresojević N., Janković M., Petrović I. et al. Presenting symptoms of *GBA*-related Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21 (Suppl. 7): 804–807.



## Информативность медленной электрической активности для исследования патогенеза и диагностики нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга

*В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева*

*Научный центр неврологии (Москва)*

Нейродегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга – наиболее распространенные и трудно поддающиеся лечению болезни, приводящие к инвалидизации и смерти пациентов. Поэтому своевременная диагностика и исследование патогенеза этих заболеваний будут способствовать созданию средств профилактики и снижению возможных рисков их развития. Несмотря на широкий арсенал медицинских и лабораторных методов, электрофизиологические исследования зарекомендовали себя во многих случаях не только как надежный и тонкий инструмент изучения патогенеза этих заболеваний, но и в ряде случаев как их надежный маркер [2, 3].

Среди электрофизиологических методов регистрация медленной электрической активности милливольтного диапазона, или уровня постоянного потенциала (УПП), занимает особое место, потому, что прямым источником этого рода активности являются не нервные, а эпителиальные клетки гематоэнцефалического барьера [5].

УПП отличается от других видов электрической активности более тесной связью с церебральными энергетическими процессами, которая была показана в многочисленных работах на людях и животных, в основном посвященных изучению влияния на УПП и потенциалы сосудистого эндотелия изменений энергетического метаболизма. Часто для этих целей использовались газовые смеси с разным соотношением кислорода и углекислого газа, гипервентиляция, наркоз, а также фармакологическое воздействие на церебральный метаболизм мозга. Например, вдыхание газовой смеси, содержащей повышенную концентрацию углекислого газа, вызывало у человека снижение медленной электрической активности на несколько милливольт. Авторы показали, что эти потенциалы не связаны с электрической активностью нервных клеток [10].

УПП зависит главным образом от двух факторов. Первый – обусловлен потенциалами гематоэнцефалического барьера, чувствительными к концентрации ионов водорода в мозге. Поскольку степень закисленности мозговой ткани и интенсивность церебрального энергетического обмена коррелируют между собой, то по величине УПП можно судить об интенсивности обмена. В норме высоким значениям УПП соответствует увеличенная интенсивность обмена. Однако при некоторых заболеваниях связь может быть более сложной, поскольку при сосудистой и нейродегенеративной патологии увеличивается доля анаэробного окисления, в результате которого даже при падении энергетического обмена УПП также может увеличиваться, поскольку в этом случае в мозге образуется большое количество кислот, приводящее к снижению pH [5, 9–11].

Второй фактор связан со скоростью движения крови по магистральным сосудам головы. Форменные элементы крови, главным образом эритроциты, несут на своей поверхности отрицательный заряд и движутся по артериям с большой скоростью. Скорость кровотока по средней мозговой артерии у здоровых людей близка к 100 см/с. Это движение само по себе создает разность потенциалов между начальным и конечным отрезком сосуда (в соответствии с уравнением Гельмгольца–Смолуховского). Другим источником медленной электрической активности могут быть гладкомышечные волокна, находящиеся на наружной поверхности сосуда и растягивающиеся в зависимости от скорости кровотока и давления крови. При растяжении этих волокон меняется их мембранный потенциал. Экспериментально у здоровых обследуемых выявлена корреляция скорости движения крови по средней мозговой артерии и биполярной разности УПП, расположенной в проекции движения крови по восходящей ветви этой артерии. Имеются доказательства того, что при расположении электродов вдоль сагиттальной линии регистрируются потенциалы, связанные со скоростью движения крови по верхнему сагиттальному синусу [7–8].

**Цель работы.** Показать на примере трех распространенных заболеваний (дисциркуляторная энцефалопатия, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона), что нового может дать применение методики регистрации и анализа УПП для исследования патогенеза и диагностики этих болезней. Большинство из приводимых в работе фактов опубликовано и их более подробный анализ имеется в работах, приведенных в списке литературы.

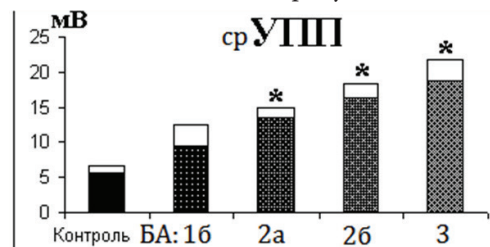
**Методика измерения УПП** предусматривает регистрацию медленной электрической активности от поверхности головы неполяризуемыми электродами с помощью усилителя постоянного тока. Регистрация может происходить от разного числа отведений. Мы и ряд других авторов [5, 7, 10] используем двенадцать или пять отведений: от нижней лобной области, центральной и затылочной по сагиттальной линии, а также правое и левое нижневисочные отведения. У здоровых испытуемых имеет место куполообразное распределение УПП с наибольшим значением в центральном отведении и более низким УПП в других [5]. Для целей настоящей работы рассмотрим три характеристики такого распределения. Это усредненное значение УПП (срУПП) по пяти отведениям, межполушарная разность УПП в височных отведениях и, наконец, разность между лобным и центральным отведениями. В норме разность между лобным и центральным отведениями отрицательна. Это может происходить потому, что проекция нижнего лобного отведения регистрирует электрический потенциал, создаваемый движением крови от двух магистральных сосудов – передней мозговой артерии и сагиттального синуса, направление движения крови в которых практически противоположно [5]. Суперпозиция этих источников потенциалов в нижнем лобном отведении приводит к более низким значениям УПП, по сравнению с УПП в центральном и других отведениях, где нет подобной суперпозиции.

**Результаты**

**Нормальное старение.** Усредненный УПП закономерно снижается при так называемом «нормальном старении». Нормальное старение взято в кавычки, поскольку довольно трудно представить себе мозг пожилого, и особенно старого человека без тех или иных патологических изменений в сосудах головного мозга. Среднее значение УПП с возрастом снижается, коэффициент корреляции срУПП с возрастом составляет  $-0,321$  ( $N=523$ ;  $p<0,0001$ ). В норме примерно в 70% случаев у правой на момент обследования УПП выше в левом доминантном полушарии. Межполушарная разность УПП непостоянна и зависит от функционального состояния, кроме того, она испытывает влияние циркадианных ритмов. При старении происходит закономерно сглаживание межполушарных и регионарных различий [5].

**Дисциркуляторная энцефалопатия.** Распределение УПП при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в состоянии спокойного бодрствования мало отличается от УПП так называемых здоровых людей. Дело в том, что основную массу больных составляют люди старше 60 лет. В этом возрасте наблюдаются изменения в сосудистой стенке, энергетическом обмене и т.д., поэтому по средним значениям так называемая возрастная норма не отличается от больных ДЭ первой стадии, так же как и от больных на начальной стадии болезни Альцгеймера с поздним началом заболевания (см. ниже). В то же время, при функциональных нагрузках наблюдаются значительные отличия от нормы. Известно, что по сравнению со здоровыми у больных ДЭ наблюдается снижение когнитивных функций, которое зависит от реактивных возможностей церебрального кровотока. Изменение регионарного кровотока коррелирует с УПП в соответствующих областях [6]. Коэффициенты корреляции между теми или иными показателями когнитивных функций и реактивными изменениями характеристик УПП, частности, среднего УПП, статистически достоверны и составляют, например, для отсроченного воспроизведения слов в тесте вербальной памяти Лурия  $0,41$  ( $N=46$ ;  $p=0,005$ ), успешности выполнения арифметического теста  $0,57$  ( $N=46$ ;  $p<0,001$ ). Это означает, что сосудистая реактивность, определяемая по данным изменения УПП при выполнении когнитивных тестов, является показателем сохранности когнитивных способностей больных ДЭ. Кроме того, сдвиг УПП («реактивность УПП») при использовании когнитивных тестов значимо отличается от нормы. Сдвиг УПП при использовании теста вербальной беглости составляет у лиц старше 60 лет в норме  $5,22\pm 0,98$  мВ, при ДЭ для больных той же возрастной группы реактивность УПП составляет  $1,76\pm 0,71$ , значимость различий ( $p$ ) составляет  $0,022$ .

**Болезнь Альцгеймера.** При болезни Альцгеймера (БА) с ранним началом наблюдается неуклонное снижение энергетических возможностей мозга и когнитивных функций и при этом происходит такое же прогрессивное увеличение УПП в результате закисленности мозговой ткани из-за повышенной продукции лактата [3, 11] (рисунок 1).

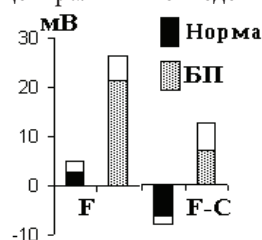


**Рисунок 1.** Повышение среднего УПП при развитии болезни Альцгеймера.

БА – болезнь Альцгеймера, 1б, 2а, 2б, 3 – стадии развития болезни. \* – достоверно отличающиеся от нормы ( $p<0,05$ ) средние значения УПП. Окрашенная часть столбика – средние значения УПП, неокрашенная часть – величина стандартной ошибки.

В экспериментальных работах показано, что повышенная продукция лактата в мозге нарушает процессинг белка-предшественника амилоида и способствует образованию отложений бета-амилоидного протеина. Снижение pH запускает механизмы апоптоза – запрограммированной клеточной смерти [2, 11]. Поэтому оценка среднего УПП дает информацию о стадии заболевания, а динамические наблюдения позволяют оценить динамику патологического процесса.

**Болезнь Паркинсона.** Первичный паркинсонизм, или болезнь Паркинсона (БП), как и БА, является нейродегенеративным заболеванием, связанным с патологическим старением [1]. При паркинсонизме дегенеративные изменения выявляются, прежде всего, в дофаминергических нейронах nigrostriарной системы и в голубом пятне. Могут наблюдаться также атрофические изменения в корковых структурах, преимущественно в лобной области. В коре мозга снижение мозгового кровотока и метаболизма глюкозы выявлены во фронтальных, префронтальных и премоторных областях, получающих основные восходящие проекции от стриопаллидарной системы. БП часто сопровождается различными нарушениями кровоснабжения стриопаллидарной системы и передней мозговой артерии. Эти и другие данные о нарушениях церебрального энергетического обмена при паркинсонизме позволили предположить, что у больных могут иметь место отклонения в топографии УПП. Наиболее заметный феномен, связанный с распределением УПП у больных паркинсонизмом, впервые был описан Н.В. Пономаревой [2]. В лобной области наблюдались парадоксально большие значения УПП по сравнению с центральным отведением по сагиттальной линии (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Особенности распределения УПП при паркинсонизме по сравнению с нормой F – УПП в нижнем лобном отведении; F-C – разность УПП между лобным и центральным отведениями. Обозначения те же, что и на Рис.1.

Эта особенность может быть связана как с нарушением кровотока по передней мозговой артерии, так и с преобладанием анаэробного энергетического метаболизма в лобных областях коры. При БП дегенеративные процессы в нигростриарной системе сопровождаются вторичными изменениями энергетического обмена, которые уменьшаются при приеме препаратов леводопы. Прием этих препаратов нормализует также распределение УПП. Парадоксальный рост УПП в нижнем лобном отведении у больных паркинсонизмом может служить маркером нейродегенеративных процессов в стриопаллидарной системе, а его динамика при приеме препаратов леводопы служит показателем эффективности лечения.

Таким образом, применение технологии регистрации и анализа медленной электрической активности для изучения энергетического обмена и кровоснабжения мозга дает дополнительные преимущества в изучении динамических и устойчивых характеристик энергетического обмена, присущих данной патологии, и открывает новые, ранее неизвестные закономерности, связанные с развитием заболевания.

**Заключение.** Использование регистрации и анализа медленной электрической активности мозга милливольтного диапазона (УПП) открывает новые возможности для исследования патогенеза и диагностики нейродегенеративных и сосудистых заболеваний. Метод позволяет подойти к изучению этих заболеваний с точки зрения динамики энергетического метаболизма. По сравнению с другими электрофизиологическими методами регистрация и анализ УПП позволяет исследовать энергетические процессы, обеспечивающие деятельность нервных клеток в покое и при функциональных нагрузках. Исследование топографии распределения УПП при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях позволяет получить информацию о возможных нарушениях энергетического обмена в различных областях головного мозга, вызванных разными этио-патогенетическими факторами. Реактивные изменения энергетического обмена, вызванные когнитивными и другими нагрузками, дают информацию о наличии энергетических ресурсов, необходимых для реализации того или иного вида деятельности.

### Литература

1. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
2. Пономарева Н.В. Пространственное распределение уровня постоянного потенциала головного мозга при органических заболеваниях ЦНС. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1986.
3. Пономарева Н.В., Селезнева Н.Д., Воскресенская Н.И. Взаимосвязь изменений вызванных и постоянных потенциалов головного мозга и эмоциональных нарушений при болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989; 9: 92-98.
4. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007; 1: 5-9.
5. Фокин В.Ф. и Пономарева Н.В.. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003.
6. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник. 2015; 2: 1-25.
7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кротенкова М.В. и др. Сопряженность изменений характеристик локального мозгового кровотока и медленной электрической активности головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Вестник РАМН. 2011; 7: 42-45.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека. Вестник РАМН. 2013; 10: 57-60.
9. Lehmenkühler A., Richter F., Pöppelmann T. Hypoxia- and hypercapnia-induced DC potential shifts in rat at the scalp and the skull are opposite in polarity to those at the cerebral cortex. Neurosci. Lett. 1999; 270: 67-70.
10. Voipio J., Tallgren P., Heinonen E. et al. Millivolt-Scale DC shifts in the human scalp EEG: evidence for a nonneuronal generator. J. Neurophysiol. 2003; 89: 2208-2214.
11. Yates C.M., Butterworth J., Tennant M.C. et al. Enzyme activities in relation to pH and lactate in postmortem brain in Alzheimer-type and other dementias. J. Neurochem. 1990; 55: 1624-1630.

## Новая парадигма разработки ранней диагностики болезни Паркинсона

М.В. Урюмов

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (Москва)*

Известно, что ключевым элементом патогенеза болезни Паркинсона является гибель дофаминергических нейронов nigrostriатной системы, которые отвечают за регуляцию моторной функции. Моторные симптомы появляются впервые у больных спустя много лет после начала нейродегенерации при потере существенного количества дофаминергических нейронов и истощении компенсаторных резервов мозга, что объясняет низкую эффективность традиционного лечения. Поэтому разработка ранней – доклинической – диагностики болезни Паркинсона, относится к важнейшим приоритетам неврологии. Следует подчеркнуть, что гибели nigrostriатных дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона предшествует нейродегенерация в ряде других областей мозга и в периферической нервной системе. Общепринято, что это проявляется в появлении ряда немоторных симптомов (нарушение обоняния и др.) и в изменении биологических жидкостей организма (кровь, ликвор) задолго до нарушения моторики. Исходя из этих представлений, существующая методология разработки доклинической диагностики болезни Паркинсона построена на поиске маркеров в жидкостях организма у нелеченых пациентов на ранней клинической стадии (до 1,5 по функциональной шкале Хен-Яра).

Однако, несмотря на идентификацию десятков или даже сотен маркеров, технология доклинической диагностики БП еще не разработана. Для этого, по-видимому, есть две причины:

- Во-первых, нет доказательств того, что периферические маркеры, обнаруженные у нелеченых больных на ранней клинической стадии, также характерны для доклинической стадии нейродегенеративного процесса, развивающегося при болезни Паркинсона.
- Во-вторых, каждый из идентифицированных маркеров является неспецифичным или относительно специфичным, поскольку также проявляется и при ряде других заболеваний.

Исходя из выше изложенного, настоящая работа направлена на усовершенствование общепринятой методологии разработки доклинической диагностики БП путем поиска маркеров в крови не только у нелеченых пациентов на ранней клинической стадии, но и у мышей на моделях ранней клинической и доклинической стадий болезни Паркинсона.

Мы оценивали содержание аминокислот-нейротрансмиттеров, моноаминов и метаболитов в плазме, а также экспрессию специфических генов (D3-рецепторы, PN 10-P и PN10-C) в лимфоцитах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, иммуноферментного анализа (ELISA), вестерн-блоттинга, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Обнаружение у мышей на модели клинической стадии БП тех маркеров, которые были обнаружены у больных, рассматривается как свидетельство адекватности используемой экспериментальной модели патогенезу болезни Паркинсона по соответствующим метаболическим путям. Учитывая невозможность диагностирования болезни Паркинсона до появления нарушений моторики, поиск маркеров доклинической стадии осуществляли у мышей на соответствующей модели. По нашим данным, среди 26 маркеров, обнаруженных у больных, только 15 маркеров были также характерны для мышей при моделировании ранней клинической стадии болезни Паркинсона (58%), что свидетельствует об адекватности модели патогенезу заболевания по этим метаболическим путям. В свою очередь, среди 15 маркеров, обнаруженных как у больных, так и у мышей при моделировании болезни Паркинсона на клинической стадии, у мышей на модели доклинической стадии были обнаружены только 4 общих маркера (21%) в виде изменения содержания в плазме L-DOPA, DOPAC, 5-HIAA и D3R. Согласно нашей методологии, только эти 4 маркера являются специфичными и поэтому могут быть использованы для ранней диагностики болезни Паркинсона.

В дополнение к целенаправленному поиску маркеров в крови, мы оценили изменение содержания около десяти тысяч компонентов плазмы с низким молекулярным весом с помощью масс-спектрометрии (метаболом), но только у нелеченых пациентов на ранней клинической стадии БП и в группе возрастного контроля. Было показано, что интегральный профиль изменения содержания этих веществ у пациентов отличается от такового в контрольной группе на 95%, хотя среди 10 000 измеренных веществ только 21 вещество непосредственно связано с патогенезом болезни Паркинсона.

Наряду с поиском в крови маркеров доклинической стадии БП, нами предложена инновационная технология специфической доклинической диагностики болезни Паркинсона на основе использования провокационного теста. Действие провокационного теста направлено на обратимое и кратковременное усиление функциональной недостаточности nigrostriатной дофаминергической системы мозга до порогового уровня, при котором кратковременно проявятся моторные симптомы. Эффективность этого подхода доказана на модели доклинической стадии болезни Паркинсона на мышцах с помощью системного применения обратимого ингибитора синтеза дофамина. Важно отметить, что провокационные тесты давно и широко используются для ранней диагностики хронических заболеваний внутренних органов во всех областях терапии, но, к удивлению, никогда не применялась для ранней диагностики не только болезни Паркинсона, но и других хронических неврологических и психических заболеваний. Другими словами, разрабатываемая диагностическая технология не имеет в мире аналогов.

Таким образом, традиционная методология разработки доклинической диагностики болезни Паркинсона путем поиска маркеров в крови у нелеченых больных на ранней клинической стадии была усовершенствована путем дополнительного поиска маркеров на экспериментальных моделях и разработки инновационной диагностики с помощью провокационного теста.

**Благодарности.** Работа выполнена консорциумом в составе: Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (Москва) – М.В. Урюмов; Республиканский центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии (Казань) – З.А. Залялова; Казанский государственный медицинский университет (Казань) – Р.Р. Нигматулина; Институт биологии гена РАН (Москва) – С.Г. Георгиева; НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (Москва) – А.И. Арчаков, П.Г. Лохов; НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва) – В.С. Кудрин. Все указанные участники консорциума являются соавторами данного сообщения.