

## Рефераты

### Белок LINGO1 в мозжечке при эссенциальном треморе

Эссенциальный тремор (ЭТ) является наиболее распространенным заболеванием из группы расстройств движений. Несмотря на его социально-медицинскую значимость, до сих пор не выявлены патогномичные признаки ЭТ, что, по-видимому, связано с малочисленностью клинико-патологических исследований. Медикаментозные возможности ЭТ довольно ограничены и существенно не изменились в последние 30 лет, что лишний раз подчеркивает необходимость разработки новых лечебных подходов. В последние годы белки LINGO1 и LINGO2, содержащие богатые лейцином повторы (LRR) и иммуноглобулиновый домен (Ig) и взаимодействующие с Nogo-рецептором, рассматриваются как вероятные модуляторы фенотипа ЭТ в связи с недавними исследованиями, выявившими генетическую ассоциацию ЭТ и LINGO.

Исследователи из Канады изучили экспрессию белка LINGO и его мРНК в мозжечке пациентов с ЭТ, болезнью Паркинсона (БП) и в контрольной группе, используя вестерн-блоттинг и гибридизацию *in situ*. Уровень белка LINGO1, но не LINGO2 был значительно повышен в коре мозжечка у пациентов с ЭТ по сравнению с контрольной группой, особенно у лиц с длительным анамнезом заболевания. По сравнению с контролем повышение уровня белка LINGO1 отмечалось в белом веществе мозжечка у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ, причем у последних только в случае длительности заболевания, превышающей 20 лет. При этом во всех группах пациентов не было выявлено

каких-либо изменений мРНК LINGO1 ни в коре, ни в белом веществе мозжечка.

Таким образом, исследователями обнаружены изменения экспрессии LINGO1, которые вероятнее всего прогрессируют вместе с заболеванием, взяв начало в корковых слоях мозжечка, прежде чем распространиться на белое вещество. Так как повышенная экспрессия LINGO1 предположительно участвует в нейродегенеративном процессе, LINGO1 может являться потенциальной мишенью для лечения ЭТ.

*Delay C. et al. Increased LINGO1 in the cerebellum of essential tremor patients // Mov. Disord. 2014. V. 29. P. 1637–1647.*

### Зрительная депривация выявляет субклиническую постуральную неустойчивость при болезни Паркинсона

Постуральная неустойчивость является частым проявлением поздних стадий болезни Паркинсона (БП) и маркером прогрессирования заболевания. Недостаточно известна роль визуального контроля как адаптивной стратегии в компенсировании постуральной неустойчивости при БП. Целью исследования, проведенного в Таиланде, было определение значимости зрительного контроля для поддержания постуральной устойчивости на ранних стадиях БП. Для этого были обследованы 30 пациентов с БП без каких-либо жалоб на постуральную неустойчивость, а также 30 лиц сопоставимой контрольной группы. Для определения скрытой постуральной неустойчивости использовалась статическая стабилография при открытых и закрытых глазах.

В случае исследования, проводимого с открытыми глазами, значимых различий между группами выявлено не было. Напротив, при закрытых глазах в группе БП отмечались большие среднее значение медиолатерального отклонения ( $p = 0,01$ ), средняя скорость отклонения ( $p = 0,03$ ), латеральная скорость отклонения ( $p = 0,04$ ) и площадь отклонения ( $p = 0,04$ ) по сравнению с контролем. Значимые корреляционные связи выявлены между длительностью заболевания и средним значением медиолатерального отклонения, площадью отклонения, средней скоростью отклонения и латеральной скоростью отклонения. Также были выявлены корреляции между стадией по шкале Хен–Яра, средним медиолатеральным отклонением и площадью отклонения.

Как заключают исследователи, зрительный контроль участвует в постуральных механизмах на ранних стадиях БП, и задания со зрительной депривацией могут помочь в выявлении субклинической постуральной неустойчивости.

*Panyakaew P. et al. Visual deprivation elicits subclinical postural inflexibilities in early Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. 2015. V. 349. P. 214–219.*

### Современная “леводопная эра” болезни Паркинсона

На протяжении последнего десятилетия в результате ряда крупных исследований высказывалось дискуссионное предположение, что начало терапии леводопой при болезни Паркинсона (БП) может быть отсрочено с целью уменьшения риска развития двигательных осложнений. Однако относительный вклад кумулятивного воздействия леводопы и прогрессирования заболевания в патофизиологи-

ческие механизмы моторных флуктуаций и дискинезий до сих пор остается не до конца изученным.

В многоцентровом исследовании общей продолжительностью 4 года был проведен анализ большой когорты пациентов с БП из Ганы. В этой стране, расположенной в Западной Африке, значительно ограничена доступность леводопы, в результате чего терапия леводопой зачастую назначается спустя много лет от начала заболевания. Однако именно благодаря этому ограничению стало возможным проведение данного уникального исследования, авторами которого выступили доктора из Ганы и Италии.

Основным вопросом исследования стал следующий: является ли развитие моторных осложнений результатом длительной терапии леводопой или результатом действия факторов, связанных с самим заболеванием? Дизайн исследования включал кросс-секционный анализ случаев—контроль с данными, охватывающими период с декабря 2008 по ноябрь 2012 г., а также проспективное исследование пациентов длительностью как минимум 6 мес после начала терапии леводопой. В исследование был включен 91 пациент с диагнозом БП (58 мужчин, средний возраст  $60,6 \pm 11,3$  года). Демографические данные были сопоставимы с данными 2282 пациентов из Италии, включенных в исследование в этот же период времени. Частота и тяжесть моторных и немоторных симптомов были сопоставимы между двумя популяциями, с единственным исключением — большей встречаемостью дрожательной формы БП среди пациентов из Ганы.

В начале исследования доли пациентов из Ганы с моторными флуктуациями и лекарственными дискинезиями составили 56 и 14% соответственно. Несмотря на то что терапия леводопой в Гане

начиналась позже (средняя продолжительность болезни до инициации терапии  $4,2 \pm 2,8$  против  $2,4 \pm 2,1$  года в Италии,  $p < 0,001$ ), длительность заболевания до начала моторных флуктуаций и дискинезий была схожей в обеих популяциях. При многофакторном анализе длительность заболевания и дневная доза леводопы (мг/кг массы тела) были признаны ассоциированными с развитием моторных флуктуаций, тогда как длительность заболевания до начала терапии леводопой нет. Проспективное исследование с периодом наблюдения  $2,6 \pm 1,3$  года в подгруппе из 21 пациента, который не получал леводопу до начала исследования (средняя длительность заболевания  $4,5$  года с квартильным интервалом 2,3–5 лет), позволило выявить, что среднее время до развития моторных флуктуаций и дискинезий после начала леводопы составляло 6 мес.

Таким образом, моторные флуктуации и дискинезии связаны не с длительностью терапии леводопой, а с длительностью заболевания и с большей дневной дозой леводопы. Следовательно, практика отсроченного назначения леводопы с целью “профилактики” развития моторных осложнений не находит своего обоснования.

*Cilia R. et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa // Brain. 2014. V. 137. P. 2731–2742.*

### Мутации в гене *SPG7* — частая причина недиагностированных атаксий

Атаксии с поздним началом являются клинически и этиологически гетерогенной группой. У большинства пациентов с поздней атаксией в конечном счете остается диагноз “идиопатическая атаксия”, несмотря на многочисленные клинические, метаболические

и генетические исследования. В недавней работе было показано, что мутации в гене *SPG7*, известном как причина наследственной спастической параплегии, являются частой причиной недиагностированных атаксий, начинающихся в среднем возрасте.

Первоначально методом экзомного секвенирования у двоих пациентов с недиагностированной атаксией были выявлены компаунд-гетерозиготные мутации в гене *SPG7*, что невозможно было предположить в связи с отсутствием пирамидных знаков. Полученные результаты инициировали последующее исследование у 70 пробандов с атаксией. Предварительно известные причины атаксий были исключены, включая воспалительную, метаболическую, неопластическую природу болезни, мутации в генах спиноцеребеллярных атаксий 1, 2, 3, 6, 7, 10, 12 и 17, дентаторубропаллидолюсовую атрофию и болезнь Фридрейха. Мутации в гене *SPG7* определялись методом секвенирования по Сэнгеру и методом мультиплексной лигазной реакции с амплификацией.

Из 70 пациентов 13 (18,6%) имели рецессивные мутации *SPG7* (4 гомозиготных, 9 компаунд-гетерозиготных). Двое пациентов являлись носителями новых мутаций, при этом все пациенты имели мутацию с.1529C>T/p.Ala510Val по крайней мере в одном аллеле. При первичном осмотре у всех пациентов отмечались симптомы атаксии и дисбазии, средний возраст составил  $36,3 \pm 12,5$  года. 11 пациентов (65%) не имели пирамидных знаков. У пятерых отмечались нистагм, частичный офтальмопарез или замедление саккад. Из 12 пациентов, у которых была проведена МРТ, в 11 случаях отмечена мозжечковая атрофия. У 8 пациентов семейный анамнез был отрицательным.



С учетом полученных данных, расчетная встречаемость *SPG7*-ассоциированных заболеваний составила 0,72 на 100 000 человек, что сопоставимо с аутосомно-доминантными спиноцеребеллярными атаксиями (1,59) и болезнью Фридрейха (1,8). В результате исследования была подтверждена патогенетическая значимость мутации p.Ala510Val. В работе еще раз были проиллюстрированы преимущества экзомного секвенирования при нейродегенеративной патологии, когда гены, первоначально показанные в качестве каузальных для одного фенотипа (наследственная спастическая параплегия), в некоторых случаях могут приводить и к развитию другого фенотипа (атаксия).

*Pfeffer G. et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia // Neurology. 2015. V. 84. P. 1174–1176.*

### **PARK10 – главный локус для спорадической, патоморфологически подтвержденной болезни Паркинсона**

Для минимизации фактора патоморфологической гетерогенности при исследовании болезни Паркинсона (БП) Генетический консорциум по аутопсино-подтвержденной БП провел полногеномный скрининг с поиском ассоциаций (GWAS) у пациентов с патоморфологически верифицированным диагнозом. Для этого были генотипированы 484 пациента с БП и 1145 лиц контрольной группы, все случаи были патоморфологически исследованы. В рамках GWAS были исследованы 3 922 209 полиморфизмов. Выявлено, что небольшой регион на 1-й хромосоме ассоциирован с развитием БП (rs10788972,  $p = 6,2 \times 10^{-8}$ ). Ассоциированный пик расположен вблизи пиков из двух предшествующих исследований, определивших локус PARK10.

Также было продемонстрировано неравновесное сцепление полиморфизмов rs10788972 и rs914722 – последний является однонуклеотидным полиморфизмом, определяющим ассоциированный с возрастом начала болезни гаплотип PARK10. Область, содержащая локус PARK10, была значительно уменьшена – с 10,6 Мб до 100 Кб. При этом были определены 4 гена-кандидата, содержащиеся в этой области: *TCEANC2*, *TMEM59*, *miR-4781*, *LDLRAD1*.

Таким образом, в исследовании была подтверждена ассоциация гаплотипа PARK10 с риском развития идиопатической БП. Более того, в результате работы удалось значительно уменьшить размер области, содержащей PARK10. Ни один из кандидатных генов в области PARK10 ранее не был описан как значимый для патогенеза БП, что может служить отправной точкой для дальнейших исследований. Кроме того, было показано, что уменьшение патоморфологической гетерогенности может значительно усиливать генетические ассоциации при БП.

*Beecham G. et al. PARK10 is a major locus for sporadic neuropathologically confirmed Parkinson disease // Neurology. 2015. V. 84. P. 972–980.*

### **Депрессия при болезни Паркинсона связана с уменьшением объема гиппокампа и миндалин**

Депрессия и тревога достаточно распространены у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и наряду с другими немоторными проявлениями заболевания значительно влияют на качество жизни пациентов. При БП моторные, когнитивные и аффективные симптомы перекрываются, составляя основу диагноза. Для того чтобы исследовать вклад структурных изменений головного мозга в развитие депрессивной симптоматики при БП, учеными из

Нидерландов было проведено исследование с использованием воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ). Исследователями была выдвинута гипотеза о том, что симптомы депрессии при БП связаны с локальной атрофией серого вещества в пределах лимбической системы.

С помощью МРТ-ВОМ были получены изображения мозга у 67 пациентов с БП со средней длительностью заболевания  $2,95 \pm 3,39$  года. Балльная оценка по шкале депрессии Бека и карты серого вещества были исследованы с помощью регрессионного анализа, оценивающего возможную связь между объемом серого вещества и тяжестью симптомов депрессии.

Показано, что сумма баллов по шкале депрессии Бека отрицательно коррелировала с объемом гиппокампа с двух сторон, объемом правой миндалины и, наоборот, была положительно связана с объемом передних отделов поясной извилины.

Полученные данные подтверждают гипотезу о вовлеченности лимбической системы в развитие симптомов депрессии при БП. Высказано предположение, что недофаминергические изменения являются главными в патофизиологии депрессивной симптоматики у пациентов с БП, так как полученные результаты свидетельствуют об изменении в экстрастриарных регионах головного мозга.

*van Mierlo T.J. et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 245–252.*

### **Оценка сенсорной дисфункции у пациентов с болезнью Паркинсона**

Болевые и сенсорные нарушения наблюдаются у большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Целями исследования, про-

**Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении двигательных проявлений болезни Паркинсона**

веденного в Китае, были оценка болевой и сенсорной чувствительности для всех классов афферентных волокон у пациентов с БП, а также оценка влияния на них дофаминергической терапии.

Порог восприятия тока и порог болевой толерантности исследовались на трех частотах (2000, 250 и 5 Гц) для стимуляции Аβ-, Аδ- и С-полимодальных волокон соответственно. В исследовании приняли участие 72 пациента с БП и 35 здоровых добровольцев.

Порог восприятия тока был выше на всех трех частотах, а болевой порог был ниже на частотах 2000 и 250 Гц у пациентов с БП и с жалобами на боль ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, у пациентов с БП без жалоб на боль порог восприятия тока был выше на частотах 2000 и 250 Гц и болевой порог был ниже на частотах 2000 и 250 Гц по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Пациенты с болевыми симптомами демонстрировали больший порог восприятия на частотах 5 и 250 Гц по сравнению с пациентами без болевых симптомов ( $p < 0,05$ ). Дофаминергическая терапия не влияла ни на порог восприятия тока, ни на болевой порог у пациентов с БП ( $p > 0,05$ ). Проведенная работа показала, что при БП могут наблюдаться нарушения при поступлении сенсорной информации по Аβ- и Аδ-волоконкам. Изменение поступления сенсорной информации через С- и Аδ-волокна может быть ассоциировано с наличием болевой симптоматики в клинической картине БП. Так как дофаминергическая терапия не влияла на сенсорную и болевую дисфункцию, вероятно всего, лежащие в ее основе механизмы не вовлекают дофаминергические пути.

*Chen Y. et al. Quantitative and fiber-selective evaluation of pain and sensory dysfunction in patients with Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2015. V. 21. P. 361–365.*

В свете обширных и противоречивых литературных данных об особенностях лечения болезни Паркинсона (БП) назрела необходимость систематизации полученных результатов, касающихся применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС). В связи с этим канадскими учеными был проведен обзор опубликованных работ по оценке эффективности ТМС со стимуляцией первичной моторной коры (М1) в лечении двигательных проявлений БП.

Исследования, удовлетворяющие критериям включения, были оценены с помощью метаанализа; из представленных методов оценки результата были выбраны II и III части унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Для оценки лечебного эффекта рТМС использовалась оценка по UPDRS до рТМС, в этот же день, через 1 день после стимуляции (краткосрочный эффект) и спустя 1 мес после стимуляции (долгосрочный эффект) в группе активного лечения и в группе плацебо.

По сравнению с плацебо активная рТМС со стимуляцией М1 статистически значимо улучшала оценку по субшкале UPDRS III при краткосрочной оценке эффекта, однако баллы по UPDRS III при последующей оценке долгосрочного эффекта были сопоставимы с баллами до проведения рТМС. Какого-либо улучшения по субшкале UPDRS II не отмечалось.

Таким образом, с помощью метаанализа был показано, что рТМС со стимуляцией М1 значимо (хотя и временно) уменьшает двигательные проявления БП, однако для

окончательных выводов требуются дальнейшие исследования.

*Zanjani A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature // Mov. Disord. 2015. doi: 10.1002/mds.26206*

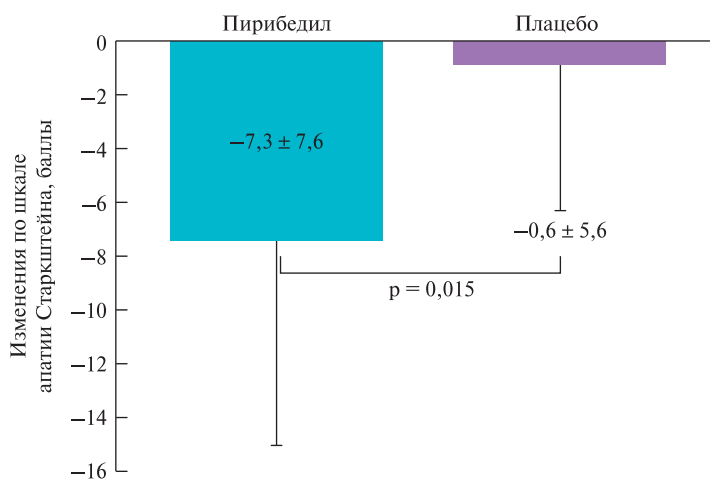
**Апатия у пациентов с болезнью Паркинсона поддается коррекции при дофаминергической стимуляции D2/D3-рецепторов пририбедилом**

Среди многообразных клинических проявлений болезни Паркинсона (БП) в последние годы большое внимание уделяется немоторным симптомам, возникающим на разных стадиях заболевания. К их числу относятся аффективные расстройства, в первую очередь депрессия и апатия, которые встречаются более чем у половины пациентов с БП.

Согласно современным представлениям, **апатия** определяется как утрата мотивации, сопровождающаяся снижением целенаправленной когнитивной деятельности, поведенческими и эмоциональными изменениями. В проведенных ранее исследованиях было показано, что апатия может быть составной частью отсроченного *синдрома отмены*, наблюдаемого после успешной стимуляции субталамических ядер с достигаемым двигательным улучшением и последующим значительным снижением дозы дофаминергических препаратов. Именно снижение (или полная отмена) дофаминергической терапии лежит в основе указанного клинического феномена. Такой синдром отмены четко коррелирует с диффузной денервацией мезолимбических дофаминергических структур головного мозга.

С целью подтверждения гипотезы о связи “паркинсонической” апатии с мезолимбической дофа-





минергической денервацией оценивалась эффективность лечения данного симптома, для чего проведено рандомизированное контролируемое исследование пирибедила (Проноран, “Лаборатории Сервье”) – хорошо известного относительно селективного D2/D3 дофаминового агониста. В работе была использована модель послеоперационной апатии у оперированных пациентов с БП, подвергшихся глубокой электростимуляции мозга. В 12-недельное проспективное двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование были включены 37 пациентов с БП, имевших проявления апатии (показатель по шкале апатии Старкштейна >14 баллов) после стимуляции субталамических ядер. У этих пациентов апатия возникла в среднем через 4,7 мес после успешного хирургического лечения БП, сопровождавшегося отменой дофаминовых агонистов и/или значительным снижением дозы леводопы. После процедуры рандомизации больные получали пирибедил до 300 мг в сутки

(n = 19) либо плацебо (n = 18) в течение 12 нед. Первичной конечной точкой было уменьшение выраженности апатии на фоне лечения, о чем можно было судить по снижению суммы баллов по шкале апатии Старкштейна в сравниваемых группах. Вторичные конечные точки включали уменьшение депрессии (опросник депрессии Бека), тревоги (опросник тревоги Бека), улучшение качества жизни (шкала PDQ39), уменьшение проявлений ангедонии (шкала удовольствия Снайта–Гамильтона). Исследовательские конечные точки заключались в изменениях суммы баллов по опроснику апатии Роберта и шкале депрессии Гамильтона. По итогам наблюдений, число случаев преждевременного выхода из исследования составило семь в группе плацебо и пять в группе пирибедила, что чаще всего было связано с непереносимостью гиподопаминергических симптомов. При оценке результатов лечения было установлено, что в группе пирибедила выраженность апатии уменьшилась на 34,6%, тогда как в

группе плацебо – только на 3,2% (p = 0,015) (рисунок). Эффективность пирибедила подтверждалась также тем дополнительным фактом, что в группе пирибедила наблюдалось значительно больше лиц, у которых апатия на фоне лечения полностью исчезла (т.е. сумма баллов по шкале апатии Старкштейна оказалась <14) – 47,4 vs 16,7% в группе плацебо. В группе пирибедила изменения суммы баллов по опросникам депрессии и тревоги Бека составили –19,8 и –22,8% соответственно против +1,4 и –8,3% в группе плацебо без достижения уровня статистической значимости. Пациенты, принимавшие пирибедил, показали определенную тенденцию к улучшению качества жизни (–16,2 vs +6,7% в группе плацебо, p = 0,08) и уменьшению тяжести ангедонии (–49 vs –5,6% в группе плацебо, p = 0,08). Апатия, оцененная по опроснику Роберта, уменьшилась на 46,6% в группе пирибедила и, напротив, усугубилась на 2,3% в группе плацебо (p = 0,005). Депрессия, измеренная по шкале Гамильтона, уменьшилась в группе пирибедила (p = 0,05). Каких-либо серьезных побочных эффектов в процессе лечения пирибедилом выявлено не было. Таким образом, в работе подтверждена важная роль мезолимбической дофаминергической системы в реализации мотивированного поведения у людей. Обозреваемое исследование представляет доказательство класса II, свидетельствующее об эффективности агониста дофаминовых рецепторов пирибедила в лечении важнейшего немоторного симптома БП – апатии.

*Thobois S. et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil // Brain. 2014. V. 136. P. 1568–1577.*