

ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№ 1 2020



АТМОСФЕРА
Atmosphere

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 1 2020

Главный редактор:
С.Н. Иллариошкин

Заместители главного редактора:
О.С. Левин
И.В. Литвиненко
Е.Ю. Федотова

Редакционный совет:

Д.В. Артемьев
Е.В. Бриль
А.Б. Гехт
В.Л. Голубев
Н.Г. Жукова

З.А. Залялова
И.А. Иванова-Смоленская
С.А. Ключников
М.Р. Нодель
О.Р. Орлова

Д.В. Похабов
Ю.А. Селивёрстов
А.А. Томский
Н.В. Федорова
Э.З. Якупов

Издание предназначено только для специалистов здравоохранения.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-71971 от 26 декабря 2017 г.

Адрес редакции: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел./факс: (495) 490-20-43, e-mail: sni@neurology.ru

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отв. редактор Г.В. Ходасевич. Обработка рисунков Я.И. Терешин. Корректра Л.С. Бражникова
Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море": 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3; <http://www.группаморе.рф/>

Тираж 2500 экз.

Цена свободная

© 2020 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"

© 2020 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании "Аллерган" и Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева (Уфа)

На первой странице обложки вы видите фотографию звезды поп- и рок-музыки Линды Ронстадт. В 1970–1980-е годы песни в ее исполнении оккупировали все хит-парады. В конце 1980-х, вернувшись "к корням", певица открыла миру красоту народной музыки Мексики. На рубеже 2000-х годов у Линды появились проблемы с голосом, а после вынужденного завершения карьеры ее начали мучить боль в спине и трудности в быту. Более чем через 10 лет от манифестации первых симптомов ей был выставлен диагноз "болезнь Паркинсона", спустя еще почти десятилетие смененный на "прогрессирующий надъядерный паралич". Долгие годы певица сражается с тяжелым недугом. По словам ее менеджера Питера Эшера, "никто не сможет справиться с подобными изменениями или приспособиться к ним более логично, вдумчиво и разумно, чем Линда". Статью о жизни, достижениях Линды Ронстадт и ее борьбе с болезнью читайте на стр. 23–28.

СОДЕРЖАНИЕ

3

Научные форумы

Расширение горизонтов ботулинотерапии в клинической неврологии
Ю.А. Селивёрстов, А.В. Белопасова

8

Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона

9

Новые технологии

Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии.
Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов

Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин, И.В. Бузаев, О.В. Качемаева

16

На острие науки

Рефераты

23

Жизнь и судьба

Звук голоса Линды Ронстадт и ее борьба с болезнью
С.Н. Иллариошкин, Г.В. Ходасевич

Расширение горизонтов ботулинотерапии в клинической неврологии

Ю.А. Селивёрстов, А.В. Белопасова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ботулинотерапия представляет собой один из крупнейших прорывов в истории современной неврологии, который сделал возможным радикальное улучшение исходов лечения двигательных и болевых синдромов, нарушений вегетативных функций, нейроурологических расстройств и др. В мире и в нашей стране накапливается опыт лечения препаратами ботулинического токсина пациентов с редкими и сложными состояниями, требующими углубленных знаний нейроанатомии, тонкостей дифференциальной диагностики и владения специальной техникой введения препарата. С целью обобщения этого уникального опыта 30 января 2020 г. на базе Научного центра неврологии был проведен симпозиум, посвященный применению ботулотоксина в неврологии в нестандартных клинических ситуациях. Спикеры осветили целый ряд состояний, при которых нередко возникают трудности в технике выполнения манипуляции или в выборе мишеней при проведении ботулинотерапии.

В первом докладе профессор О.Р. Орлова (Москва), президент Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии, осветила текущие тенденции к расширению показаний применения ботулотоксина в медицине. В частности, был представлен обзор работ по применению ботулотоксина при депрессии, для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий (инъекции ботулотоксина интраоперационно в эпикардиальные жировые подушки), при всё расширяющемся спектре болевых синдромов, включая хроническую мигрень (о которой был сделан отдельный

доклад А.В. Белопасовой – см. ниже), невралгию тройничного нерва и постгерпетическую невралгию, для коррекции синдрома Рейно, лечения келоидных рубцов, а также для лечения запора и нейрогенного мочевого пузыря [1].

Профессор З.А. Залялова (Казань) поделилась богатым опытом применения ботулотоксина при сложных формах краниоцервикальных дистоний. К этим вариантам дистонического гиперкинеза относятся сочетанные (с точки зрения двигательных паттернов) дистонические движения краниоцервикальной мускулатуры, дистония языка и дрожательные варианты краниоцервикальных дистоний. В указанных случаях могут возникать трудности в идентификации мышц для введения препарата и подборе оптимальной дозы ботулотоксина. Были описаны редкие формы краниальных гиперкинезов, например гениоспазм и гемимастикаторный спазм, а также приведены примеры лечения препаратом Ботокс открывательных форм оромандибулярных дистоний в сочетании с дистонией языка, боковых и сагитальных шифтов. Был сделан акцент на важности применения электромиографических и ультразвуковых методов навигации при введении ботулотоксина, что значительно повышает эффективность проводимого лечения. Профессор З.А. Залялова затронула также вопрос о возможной коррекции Ботоксом болевых синдромов в области головы и шеи не только при хронической мигрени, но также при боли, имеющей цервикогенное происхождение (в частности, путем инъекцирования нижней косой мышцы головы, имеющей тесные анатомические взаимо-



отношения с большим и малым затылочными нервами).

Выступление Ю.А. Селивёрстова (Москва) было посвящено еще одной трудной с клинической точки зрения проблеме – антероколлизу. Это феномен со сгибанием шеи вперед на 45° и больше, который может иметь разнообразное происхождение и развиваться из-за слабости мышц-разгибателей шеи (например, при болезни мотонейрона, миопатии или миастении), ортопедических заболеваний (анкилозирующий спондилоартрит и др.) или вследствие дистонии мышц-сгибателей шеи. Последнее может встречаться при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии, а также при применении ряда лекарственных препаратов, включая агонисты дофаминовых рецепторов и ингибиторы холинэстеразы. В патогенезе дистонического антероколлиса могут играть роль нарушения на нескольких уровнях контроля позы: изменение восприятия субъективной вертикали, дисбаланс в интегративной системе сенсомоторного контроля аксиальных мышц, а также вторичные миопатические изменения в мышцах, приводящие к дисфункции рефлексов, защищающих мышцу (обратный стретч-рефлекс). Результаты экспериментов на животных, а также клинические примеры поздних нарушений на фоне очагов в различных отделах центральной нервной системы подтверждают эти предположения. Развитие дистонического антероколлиса связывают с двусторонней гиперактивностью поверхностных (кивательная и передняя лестничная) и глубоких (длинная мышца шеи) мышц-сгибателей шеи. Поверхностные сгибатели кажутся оптимальными для введения препарата с точки зрения легкости доступа, однако эффективность от введения в них ботулотоксина крайне мала. Вместе с тем, по данным нейрофизиологических исследований, основную роль в формировании антероколлиса играет дистоническая активность глубже расположенной длинной мышцы шеи. Учитывая особенности ее локализации (на передней поверхности позвоночника; близкое расположение крупных сосуди-

сто-нервных пучков, щитовидной железы, пищевода и трахеи), доступ к ней представляется более сложным. В докладе был освещен собственный опыт использования медиального доступа к этой мышце при введении препарата Ботокс у 4 пациентов. Так, у пациентки с болезнью Ниманна–Пика типа С введение Ботокса по 35 ЕД в каждую длинную мышцу шеи позволило практически полностью нивелировать антероколлиз. У пациентки с болезнью Паркинсона введение препарата в эту мышцу удалось осуществить лишь с одной стороны из-за ротации шейного отдела позвоночника и отсутствия возможности безопасного доступа с другой. Был разобран также случай неэффективного введения ботулотоксина при антероколлизе у пациента с болезнью Паркинсона, у которого, кроме того, развилась нежелательная реакция в виде дисфагии. На основании анализа представленных в сообщении случаев был сделан акцент на важности оценки до процедуры введения препарата выраженности деформаций позвоночника и наличия нарушений глотания. На исход процедуры может также влиять длительность наличия антероколлиса – в связи со вторичными изменениями в мышцах эффект от введения ботулотоксина может быть минимальным у пациентов с длительным анамнезом этого варианта дистонии.

Сообщение об антероколлизе было логично развито в докладе И.В. Милюхиной (Санкт-Петербург), посвященном критериям диагностики и возможностям коррекции при помощи ботулотоксина других поздних нарушений, таких как камптокормия и синдром пизанской башни.

В докладе А.В. Белопасовой (Москва) был представлен детальный обзор работ по применению ботулотоксина при хронической мигрени. Подходы к профилактике приступов при этом инвалидизирующем состоянии основываются на модификации работы тригеминovasкулярной системы, определяющей развитие характерной мигренозной головной боли, и включают уменьшение вазодилатации, снижение нейрогенного воспаления,

контроль над болевой нейротрансмиссией, модуляцию восприятия боли. При недостаточной эффективности или непереносимости разнообразных таблетированных средств рекомендовано введение ботулинического токсина типа А. На сегодняшний день только препарат Ботокс внесен в рекомендации для профилактики мигрени и имеет самый высокий уровень доказательности (IA). В 2010 г. в масштабном исследовании PREEMPT, в котором приняли участие 122 клинических центра Северной Америки и Европы, были доказаны эффективность и безопасность онаботулотоксина А в лечении пациентов с хронической мигренью, а также предложена схема инъекций – введение 155 ЕД Ботокса в 7 групп мышц головы и шеи (mm. frontalis, mm. corrugator supercilii, m. procerus, mm. temporalis, mm. occipitalis, mm. trapezius и mm. paraspinalis cervicis) [2]. Расширенный протокол “следуй за болью” для пациентов с хронической мигренью и лекарственно-индуцированной головной болью подразумевает введение 195 ЕД Ботокса (155 ЕД по протоколу PREEMPT + 40 ЕД препарата в целевые группы мышц: mm. temporalis, mm. occipitalis, mm. trapezius, – по усмотрению врача) [3]. Обезболивающее действие развивается постепенно в течение 1-го месяца после инъекций и сохраняется примерно 3 мес. Для достижения стабильного улучшения рекомендуется не менее 3 курсов повторных инъекций онаботулотоксина А каждые 12 нед [2, 3].

В 2018 г. Европейская федерация головной боли (European Headache Federation) выделила группу экспертов для разработки рекомендаций по ряду наиболее актуальных вопросов, касающихся ежедневного клинического применения онаботулотоксина А при хронической мигрени [4]. Консенсусное мнение было основано на анализе данных многочисленных рандомизированных исследований и собственном опыте экспертов. Согласно представленным тезисам:

1) онаботулотоксин А является эффективным и безопасным препаратом для лечения хронической мигрени, что продемонстриро-

вано в многоцентровых исследованиях PREEMPT и COMPEL [2, 5];

2) онаботулотоксин А может быть назначен пациентам, которые прежде получали 2 или 3 препарата для профилактики мигрени с недостаточной эффективностью, кроме случаев, когда эти средства противопоказаны из-за непереносимости или сопутствующих заболеваний;

3) у пациентов с сопутствующей лекарственно-индуцированной головной болью перед введением онаботулотоксина А предпочтительно провести детоксикацию. Если это невозможно, ботулинотерапия может быть начата без отмены абюзусного препарата;

4) при лечении пациентов с хронической мигренью с помощью онаботулотоксина А следует придерживаться протокола инъекций PREEMPT, так как это единственный протокол, который доказал эффективность онаботулотоксина А при хронической мигрени. В большинстве случаев дозировка 195 ЕД является более эффективной, чем 155 ЕД [3];

5) пациенты должны считаться восприимчивыми (“респондерами”) к терапии онаботулотоксином А в случае уменьшения количества дней с головной болью на 30% в месяц по сравнению с периодом до начала ботулинотерапии. Помимо количества дней с цефалгией необходимо принимать во внимание снижение интенсивности боли и уменьшение количества дней нетрудоспособности, а также предпочтения пациента. Лечение онаботулотоксином А следует прекратить при отсутствии положительной динамики состояния пациента после проведения 2–3 циклов лечения;

6) рекомендовано оценивать эффективность лечения онаботулотоксином А, сравнивая количество дней с головной болью каждые 4 нед до и 4 нед после очередного введения препарата. У пациентов со снижением числа дней с болью менее 10 в месяц на протяжении последних 3 мес продолжение лечения нецелесообразно. После завершения курса ботулинотерапии рекомендована оценка состояния пациента через 4–5 мес для предупреждения возврата к хронической форме мигрени.

В 2019 г. вышел ряд публикаций, которые дополнили высказанное экспертами мнение. Так, было подтверждено, что длительное профилактическое лечение хронической мигрени (24 мес и более) с помощью онаботулоксина А приводит к устойчивому снижению частоты головных болей от исходного среднего значения 20,6 до 7,4 дня в месяц и значительному улучшению показателей качества жизни ($p < 0,001$) [6]. В том же году были опубликованы результаты многоцентрового обсервационного когортного исследования группы итальянских ученых, основанного на анализе медицинских карт 104 пациентов с хронической мигренью, в котором была сделана попытка ответить на вопрос о сроках определения статуса “нереспондера” на ботулинотерапию: в итоге было рекомендовано увеличение сроков определения восприимчивости к лечению онаботулоксином А до 1 года (после 4 курсов введения препарата) [7]. Проспективное когортное исследование Университета Невады в Рино было посвящено оценке долгосрочной эффективности препарата у 276 пациентов с хронической мигренью и отчетливым положительным ответом на лечение онаботулоксином А [8]. В этой работе после регулярного лечения препаратом Ботокс каждые 3 мес на протяжении более 14 мес у значительной части пациентов не отмечалось клинического ухудшения или необходимости возобновления профилактической терапии в течение 6 мес после прекращения инъекций Ботокса. Такой длительный положительный ответ после курса ботулинотерапии дает надежду на стабильное поддержание ремиссии и перевод заболевания в эпизодическую форму.

В докладе А.Н. Каримова (Москва) были подробно рассмотрены разнообразные трудности применения ботулоксина в коррекции тремора рук.

А.А. Бутковская (Москва) обобщила имеющийся опыт, свидетельствующий о необходимости взвешенного подхода к ботулинотерапии спастичности. Был сделан акцент на важности при планировании проведения

ботулинотерапии спастичности совместного применения шкал для оценки не только пассивных (например, шкала Эшворта или шкала Тардье), но и активных (например, шкала Фугл-Мейера) движений в конечности. Это дает возможность наиболее верно выбрать мышцы-мишени для введения ботулоксина, что улучшает функциональное восстановление двигательной активности в конечности. Кроме того, немалую роль в повышении эффективности введения ботулоксина при спастичности играет ультразвуковая навигация, которая позволяет наиболее точно находить нужные мышцы и их пучки.

Все участники симпозиума, докладчики и слушатели, положительно оценили формат проведенного мероприятия, ориентированного на рассмотрение важных и неотложных практических вопросов по применению ботулинотерапии в неврологии. Были предложены актуальные и интересные темы для дальнейших мероприятий подобного плана, которые, безусловно, будут включены в программы последипломного образования, реализуемые Научным центром неврологии, Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений и Межрегиональной общественной организацией специалистов ботулинотерапии.

Список литературы

1. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World Journal of Urology* 2003 May;20(6):327-36.
2. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010 Jul;30(7):793-803.
3. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT

- clinical program. *Headache* 2010 Oct;50(9):1406-18.
4. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas DD, Ahmed F, Pozo-Rosich P, Martelletti P. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *The Journal of Headache and Pain* 2018 Dec;19(1):91.
 5. Blumenfeld A, Stark R, Freeman M, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *The Journal of Headache and Pain* 2015 Feb;9(1):13.
 6. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P; REPOSE Principal Investigators. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *The Journal of Headache and Pain* 2019 Mar;20(1):26.
 7. Verneiri F, Paolucci M, Altmaura C, Pasqualetti P, Mastrangelo V, Pierangeli G, Cevoli S, D'Amico D, Grazzi L. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: should timing and definition of non-responder status be revised? Suggestions from a real-life Italian multicenter experience. *Headache* 2019 Sep;59(8):1300-9.
 8. Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis following discontinuation of onabotulinumA therapy in “super-responding” chronic migraine patients. *Headache* 2019 Sep;59(8):1279-85.



Уважаемые коллеги!

Ежегодно 11 апреля вся неврологическая общественность отмечает день рождения Джеймса Паркинсона, выдающегося английского врача, ученого и общественного деятеля, описавшего “дрожательный паралич” – основное заболевание из группы двигательных расстройств, получившее впоследствии имя своего первооткрывателя. По инициативе Всемирной организации здравоохранения эта дата отмечается как **Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона (World Parkinson’s Day)**, а стилизованный тюльпан с листьями в виде букв “P” и “D” (Parkinson’s Disease) стал символом этой борьбы.

Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона призван повысить информированность общества о причинах и течении болезни Паркинсона, оказать поддержку больным и членам их семей, а также помочь всем заинтересованным и равнодушным людям внести свой вклад в организацию помощи пациентам и преодоление недуга. Этот день отмечается совместно профессиональными сообществами врачей-неврологов и пациентскими организациями: проводятся теплые встречи, обучающие семинары, специальные тренинги и мастер-классы. На страницах нашего Бюллетеня мы неоднократно рассказывали о мероприятиях, проводимых под эгидой Всемирного дня борьбы с болезнью Паркинсона в различных регионах России, о сложившихся традициях и наиболее интересных формах таких “апрельских встреч”.

Увы, в этом году в связи с беспрецедентными мерами, принимаемыми во всем мире и в нашей стране из-за эпидемии коронавирусной инфекции, привычный уклад нашей жизни нарушен и очные встречи с пациентами невозможны. Но мы в этом номере Бюллетеня всё же хотим, как обычно, в честь дня 11 апреля поприветствовать своих коллег, пациентов, их родных и близких. Это приветствие передается всем вам, дорогие друзья, от имени профессора З.А. Заляловой и курируемого ею Общества помощи пациентам с болезнью Паркинсона в Казани. С видеобращением профессора З.А. Заляловой можно ознакомиться в интернете (https://yadi.sk/d/8uaSXfNH_EsKiA).

Желаем всем бодрости духа и доброго весеннего настроения!

Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов

Р.М. Галимова¹, С.Н. Иллариошкин², И.В. Бузаев³, О.В. Качемаева⁴

¹ ООО “Клиника интеллектуальной нейрохирургии”

Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева (Уфа)

² ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

³ ГБУЗ “Республиканский клинический центр” (Уфа)

⁴ ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ (Уфа)

Для пациентов, у которых исчерпаны фармакологические возможности лечения тремора, в настоящее время в нашей стране существует несколько важных альтернативных методов – глубинная стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS), радиочастотная и радиохирургическая таламотомия, фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) [1–7].

Глубинная стимуляция мозга и радиочастотная таламотомия представляют собой многочасовые хирургические процедуры со всеми их трудностями, осложнениями и последующим подбором параметров стимуляции, заменой генератора в случае DBS и т.д. [1, 8]. Радиохирургическая таламотомия предполагает длительный подготовительный этап, необходимость многократного воздействия, проявление результатов лишь через несколько месяцев, а также радиационное воздействие на организм пациента [1]. В то же время терапия с использованием технологии МР-ФУЗ является неинвазивной однократной процедурой, которая выполняется пациенту, находящемуся в сознании, без

наркоза, что обеспечивает постоянную обратную связь с регистрацией любого дискомфорта или ощущения во время процедуры, со своевременной коррекцией расположения и размеров таргетного участка мозга [2, 9, 10].

Метод МР-ФУЗ – это альтернатива нейрохирургическим вмешательствам для терапии двигательных нарушений, в его основе лежат две доказавшие свою эффективность технологии: фокусированный ультразвук и магнитно-резонансная томография (МРТ) с функцией термометрии в реальном времени. Центральная нервная система (ЦНС) всегда являлась наиболее интересной областью для применения фокусированного ультразвука с преодолением костного барьера и возможностью внедрения неинвазивной терапии различных патологических состояний. При осуществлении МР-ФУЗ с помощью нейрохирургической системы компании INSIGHTEC выполняется контролируемая неинвазивная деструкция тканей с высокой точностью (с погрешностью в среднем 0,50–0,75 мм) без использования ионизирующего излучения [11].



Преимущества терапии с помощью МР-ФУЗ при двигательных нарушениях

Важной особенностью системы является возможность обратимого воздействия за счет применения субтерапевтических уровней интенсивности ультразвука. Это позволяет корригировать параметры в области воздействия с учетом физиологической реакции пациента еще до начала лечебной процедуры. Воздействие на ткани мозга выполняется без оперативного вмешательства, в амбулаторных условиях. Процедура не требует общей анестезии, что дает возможность во время сеанса лечения постоянно контактировать с пациентом и в зависимости от реакции на терапию в случае необходимости осуществлять коррекцию фокуса воздействия, добиваясь максимально выраженного лечебного эффекта [1, 12].

Выполнение процедуры без оперативного вмешательства означает минимальный риск осложнений и короткий восстановительный период. Результат достигается всего за 1 сеанс, и его выраженность контролируется в процессе манипуляции. Дополнительное преимущество метода заключается в том, что большинство побочных эффектов проявляются непосредственно в ходе процедуры. Побочные эффекты, сохраняющиеся сразу

после проведения лечения, как правило, самостоятельно проходят в течение нескольких дней [2, 13].

Преимуществами данного метода с точки зрения клинической практики являются:

- 1) неинвазивность методики (без трепанации костей свода черепа);
- 2) отсутствие облучения;
- 3) определение области воздействия по данным МРТ в реальном времени;
- 4) термометрия вещества головного мозга в реальном времени, что предотвращает повреждение мозга;
- 5) анализ физиологической реакции пациента во время процедуры для минимизации неврологических осложнений;
- 6) точное формирование четких очагов деструкции размером от 1 мм;
- 7) отсутствие необходимости госпитализации;
- 8) привлечение новых категорий пациентов в группу лечения;
- 9) достижение конкурентного преимущества на рынке высокотехнологичной медицинской помощи.

Преимуществами использования МР-ФУЗ для пациентов являются:

- 1) терапия без имплантации каких-либо устройств;
- 2) мгновенные результаты;

Таблица 1. Показания к применению МР-ФУЗ в терапии пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона с преобладанием тремора [11]

Эссенциальный тремор	Болезнь Паркинсона
Возраст старше 22 лет	Возраст старше 30 лет
Подтвержденный диагноз эссенциального тремора и рефрактерность к лекарственной терапии (пропранолол или примидон)	Подтвержденный диагноз дрожательной (дрожательно-ригидной) формы болезни Паркинсона Тремор сохраняется, несмотря на проведение лекарственной терапии Тремор является основным фактором нетрудоспособности
Отсутствие противопоказаний к проведению КТ черепа до проведения терапии с целью определения плотности костной ткани	
Отсутствие противопоказаний к проведению МРТ. Отсутствие патологических изменений в проекции таламуса и субталамического ядра на МРТ головного мозга	
Способность пациента перенести сеанс терапии без седации или с небольшой седацией	
Способность пациента понимать и выполнять двигательные тесты во время процедуры и активировать кнопку для остановки соникации (Stop Sonication)	

Обозначения здесь и в табл. 2: КТ – компьютерная томография.

Таблица 2. Противопоказания к применению МР-ФУЗ в терапии пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона с преобладанием тремора [11]

Противопоказания	Пояснения и уточнения
Невозможность проведения МРТ	Имплантированные металлические устройства, несовместимые с МРТ (см. ниже); ограничения по массе тела; аллергия на контрастное вещество; выраженная клаустрофобия, которая не может быть преодолена
Наличие имплантатов в головном мозге или на костях черепа	Шунтирующие системы, электроды, пластины, искусственная мозговая оболочка, клипсы
Наличие участков в головном мозге, костях и кожных покровах, которые обладают повышенной ультразвуковой абсорбционной способностью в проекции предполагаемых путей следования ультразвуковых волн	Остаточные изменения в проекции удаленной шунтирующей системы, шрамы на кожной поверхности и т.д.
Наличие других заболеваний со стороны ЦНС	Опухоли головного мозга, аневризмы и т.д.
Наличие в анамнезе в течение предыдущего года определенных заболеваний	Острые нарушения мозгового кровообращения ишемического или геморрагического характера; приступы судорог
Прием определенных лекарственных препаратов	Антикоагулянты в предыдущие 2 нед или препараты, увеличивающие риск кровоизлияний, в течение 1 мес после процедуры
Нестабильные заболевания сердечно-сосудистой системы и выраженная артериальная гипертензия	Нестабильная стенокардия, независимо от приема лекарств; документированный инфаркт миокарда в предыдущие 6 мес; застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка <40%; нестабильная желудочковая аритмия; неконтролируемая предсердная аритмия; тяжелая артериальная гипертензия (диастолическое АД >100 мм рт. ст. на фоне приема лекарств)
Хроническая почечная недостаточность и нахождение на диализном лечении	Тяжелые нарушения функции почек с предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м ² ; нахождение пациента на диализе
Инфекционное заболевание	Острый период, ремиссия хронического заболевания
Наличие в анамнезе определенных патологических состояний	Аномальные кровотечения; кровоизлияния; коагулопатии
Беременность	На любом сроке
Злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами	Прием препаратов, оказывающих воздействие на ЦНС, в предыдущие 6 мес
Введение контрастного вещества в предыдущие 24 ч	Диагностические исследования (МРТ, КТ, УЗИ, рентгенологическое исследование) с использованием контрастного вещества
Критические значения коэффициента плотности черепа	Значение коэффициента $\leq 0,45 (\pm 0,05)$ по данным КТ
Персональные особенности пациента	Пациент не может или не желает переносить требуемое стационарное положение во время лечения (приблизительно 2 ч), не может общаться самостоятельно с персоналом во время терапии

Обозначения: АД – артериальное давление, УЗИ – ультразвуковое исследование.

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки эссенциального тремора и болезни Паркинсона с преобладанием тремора

Эссенциальный тремор	Тремор при болезни Паркинсона
Тремор – первичный, основной симптом заболевания. Возможны проблемы с походкой (тандемная ходьба) и поддержанием равновесия тела, но эти нарушения обычно выражены в минимальной степени	Симптомы включают брадикинезию, мышечную ригидность, тремор покоя и (в более развернутой стадии) нарушения постурального контроля, застывания, падения, пропульсии и ретропульсии и др.
Высокая частота тремора (8–10 Гц), может уменьшаться по мере прогрессирования заболевания	Низкая частота тремора (4–6 Гц)
Тремор носит постурально-кинетический характер. Может наблюдаться тремор покоя, чаще у более тяжелых пациентов с длительным течением заболевания	Тремор покоя. У части пациентов может наблюдаться постуральный тремор
Почерк крупный и дрожащий	Почерк мелкий, процесс письма становится медленным
Амплитуда кинетического тремора больше амплитуды постурального тремора	Кинетический тремор встречается редко
Семейная история заболевания более чем у 50% пациентов	Семейная история заболевания встречается редко
Обычно в дрожание вовлекаются обе стороны тела (билатеральный тремор), при этом дрожание может быть неодинаковым в идентичных частях тела	Обычно дрожание и другие проявления паркинсонизма возникают с одной стороны тела и только потом переходят на другую сторону
Заболевание может начинаться в любом возрасте (наиболее часто – в среднем)	Заболевание обычно начинается на 6–7-м десятилетии жизни
В дрожание вовлекаются руки, голова и голос, реже – ноги	В дрожание вовлекаются руки, ноги, подбородок и нижняя челюсть, редко – голова и голос

3) минимальный риск инфекционных осложнений;

4) всего 1 сеанс лечения без общей анестезии;

5) быстрое восстановление;

6) отсутствие госпитализации в нейрохирургическое отделение;

7) персонализированное лечение – четкое определение таргетного участка и воздействие только на него.

Показания и противопоказания к проведению терапии с помощью МР-ФУЗ

В настоящее время показания к применению данного метода в неврологии и нейрохирургии – это лечение эссенциального тремора, болезни Паркинсона с преобладанием тремора, невропатической боли [10, 14]. Проводятся клинические исследования по деструктивному воздействию на первичные и

метастатические опухоли головного мозга, а также по таргетной доставке лекарств путем открытия проницаемости гематоэнцефалического барьера, сонотромболизису, лечению психических расстройств, эпилепсии, болезни Альцгеймера [9, 15–17].

Обзор клинических результатов применения МР-ФУЗ у пациентов с медикаментозно-резистентным тремором позволил выделить четкие показания и противопоказания, с разработкой соответствующих клинических рекомендаций для врачей-неврологов, нейрохирургов и других специалистов (табл. 1, 2).

Подготовка пациентов к проведению терапии с помощью МР-ФУЗ

Отбор пациентов должен проводиться междисциплинарной командой, имеющей опыт в терапии тремора, включая врачей,

прошедших специальную подготовку по двигательным нарушениям. На подготовительном этапе необходимо точно установить диагноз и причину развития дрожания. Характерные дифференциально-диагностические признаки двух наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся дрожательным гиперкинезом, представлены в табл. 3.

Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны понимать, что в настоящее время процедура МР-ФУЗ для лечения тремора проводится сначала на одной (доминирующей) стороне тела, с последующим возможным вмешательством с контралатеральной стороны через 3 мес и более (по мере необходимости). Перед выполнением МР-ФУЗ показано обязательное проведение компьютерной томографии (КТ) костей свода черепа для определения общей плотности костной ткани и выявления участков кальцификации в головном мозге. Результаты КТ, проведенной на подготовительном этапе, загружаются на рабочую станцию для определения толщины и плотности костей с целью проведения расчетов необходимой фазировки ультразвуковой волны и обеспечения точной фокусировки через кости свода черепа. Пациенты с коэффициентом общей плотности костной ткани $\leq 0,45 (\pm 0,05)$ по данным КТ не могут быть допущены к проведению терапии [11].

Результаты ранее проведенных МРТ головного мозга также могут помочь в планировании лечения. Данные МР-нейровизуализации загружаются на рабочую станцию и вместе с результатами КТ используются для идентификации областей, которые следует обходить (например, области кальцификации).

Этапы проведения терапии методом МР-ФУЗ следующие.

1. *Планирование.* Стандартное стереотаксическое планирование с использованием данных МРТ.

2. *Анатомическая верификация.* Подтверждение области воздействия с использованием термометрии в реальном времени.

3. *Физиологическая верификация.* Проверка физиологических реакций пациента во время процедуры для окончательного определения области воздействия. Персонал во время процедуры находится в аппаратной МРТ, где расположен томограф, и после каждой соникации оценивает неврологический статус пациента. Контроль на каждом этапе процедуры означает, что врачи точно знают, на какой именно участок оказывается воздействие, каковы термические эффекты, нужно ли вносить изменения в параметры процедуры и каков будет результат сразу же по окончании сеанса.

4. *Коррекция параметров.* Параметры процедуры можно при необходимости изменять, чтобы гарантировать безопасность и эффективность лечения.

5. *Окончательная терапия* – воздействие на участок головного мозга ультразвуковыми волнами.

6. *Оценка результатов терапии* путем проведения неврологического исследования и МРТ головного мозга.

Экономическая целесообразность использования терапии с помощью МР-ФУЗ

По результатам анализа экономической составляющей была выявлена статистически достоверная эффективность применения технологии МР-ФУЗ в сравнении с DBS ($p < 0,001$) и стереотаксической радиохирургией ($p < 0,001$) [18]. Прогнозируемые затраты на терапию с использованием МР-ФУЗ значительно меньше, чем на процедуру DBS ($p < 0,001$), что достигается за счет отсутствия необходимости госпитализации, использования анестезиологического пособия, отсутствия выраженных осложнений, имплантации устройства и его последующей замены, необходимости повторных визитов для подбора параметров генератора. Именно благодаря экономической целесообразности в сочетании с высокой эффективностью и безопасностью этот метод стал стандартом лечения во многих странах [5, 19].

Заключение

Фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии является эффективным неинвазивным персонализированным методом лечения двигательных нарушений и отвечает всем современным требованиям пациентоориентированного оказания медицинской помощи: проводится быстро, безопасно, без операции, без госпитализации, без необходимости в общем обезболивании.

Пациенты, которые годами испытывали тремор и полностью зависели от ухаживающих за ними лиц для осуществления простых повседневных рутинных действий, после однократной процедуры легко выполняют их и становятся социально адаптированными людьми.

На сегодняшний день по всему миру функционирует более 60 медицинских центров, где оказывается помощь с использованием МР-ФУЗ. В Российской Федерации первый прибор запущен в мае 2020 г. в ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе. Следующим шагом по пути расширения применения МР-ФУЗ в неврологии помимо терапии тремора станет оказание помощи пациентам с невропатической болью, депрессией, обсессивно-компульсивными расстройствами, эпилепсией, опухолями головного мозга, гидроцефалией и др. [9, 15–17]. С учетом текущих данных о проводимых в мире исследованиях и разработках можно заключить, что применение МР-ФУЗ в неврологии обладает огромным потенциалом.

Список литературы

1. Campbell A, Glover J, Chiang V, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology* 2015 Mar;114(3):296–301.
2. Chang W, Jung H, Zadicario E, Rachmilevitch I, Tlusty T, Vitek S, Chang JW. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *Journal of Neurosurgery* 2016 Feb;124(2):411–6.
3. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 4):S2–6.
4. Fishman PS. Thalamotomy for essential tremor: FDA approval brings brain treatment with FUS to the clinic. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2017;5:19.
5. Flora E, Perera C, Cameron A, Maddern G. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement Disorders* 2010 Aug;25(11):1550–9.
6. Harary M, Segar D, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *World Neurosurgery* 2019 Jun;126:e144–52.
7. Iacopino DG, Gagiardo C, Giugno A, Giammalva GR, Napoli A, Maugeri R, Graziano F, Valentino F, Cosentino G, D'Amelio M, Bartolotta TV, Catalano C, Fierro B, Midiri M, Lagalla R. Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Neurosurgical Focus* 2018 Feb;44(2):E7.
8. Frighetto L, Bizzi J, Annes R, Silva Rdos S, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Surgical Neurology International* 2012;3(Suppl 1):S10–6.
9. Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. *Neurology* 2017 Aug;89(8):771–5.
10. Ghanouni P, Pauly K, Elias W, Henderson J, Sheehan J, Monteith S, Wintermark M. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: a review of the technologic and neurologic applications. *American Journal of Roentgenology* 2015 Jul;205(1):150–9.
11. INSIGHTEC. Insightec for neurosurgery. Tirat Carmel (Israel): Insightec, 2017. Available from: <http://www.insightec.com/clinical/neurosurgery> Accessed 2020 Jan 25.
12. Schlesinger I, Sinai A, Zaaroor M. MRI-guided focused ultrasound in Parkinson disease: a review. *Parkinson's Disease* 2017;2017:8124624.
13. Gallay M, Moser D, Rossi F, Magara AE, Strasser M, Bühler R, Kowalski M, Pourtehrani P,

- Dragalina C, Federau C, Jeanmonod D. MRgFUS pallidothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience. *Frontiers in Surgery* 2020;6:76.
14. Health Quality Ontario. Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: a health technology assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2018 May;18(4):1-141. eCollection 2018.
 15. Alkins R, Huang Y, Pajek D, Hynynen K. Cavitation-based third ventriculostomy using MRI-guided focused ultrasound. *Journal of Neurosurgery* 2013 Dec;119(6):1520-9.
 16. Mainprize T, Huang Y, Alkins R, Chapman M, Perry J, Lipsman N, Bethune A, Sahgal A, Trudeau M, Hynynen K. Initial experience in a pilot study of blood-brain barrier opening for chemo-drug delivery to brain tumors by MR-guided focused ultrasound. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2016;4(Suppl 1):17-8.
 17. Monteith S, Newell D, Vermeulen S, Cobbs C. Clinical trial update: treatment of metastatic brain tumors using MRgFUS. In: *Current and future application of focused ultrasound: 4th International Symposium, abstracts*. Bethesda, MD: 2014: 34.
 18. Botzel K, Tronnier V, Gasser T. The differential diagnosis and treatment of tremor. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014 Mar;111(13):25-36.
 19. Ravikumar V, Parker J, Hornbeck T, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, Ghanouni P, Stein SC, Halpern CH. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Movement Disorders* 2017 Aug;32(8):1165-73.

Рефераты

МикроРНК ликвора как потенциальный биомаркер синдромов паркинсонизма

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Несмотря на то что микроРНК выполняют свои функции внутри клеток, их свободно циркулирующие молекулы были обнаружены во всех внеклеточных жидкостях, включая ликвор. Кроме того, последние данные указывают на возможную роль микроРНК в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в том числе синуклеинопатий. Так, например, синтез α -синуклеина регулируется такими микроРНК, как miR-7 и miR-153. Таким образом, можно предположить, что микроРНК цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) могут быть полезны в качестве биомаркеров нейродегенеративных заболеваний. Цель исследования заключалась в том, чтобы определить, какие микроРНК в ЦСЖ могут служить потенциальными биомаркерами различных синдромов паркинсонизма, а также идентифицировать соответствующие патофизиологические механизмы. В исследование были включены пациенты с болезнью Паркинсона (БП), мультисистемной атрофией (МСА), прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП) и здоровые добровольцы. На первом этапе был проведен скрининг ЦСЖ пилотной когорты (n = 40, по 10 человек в каждой группе) на 372 различных микроРНК. На следующем этапе изучалась экспрессия 46 видов микроРНК, из которых 26 были выбраны по результатам первого этапа исследования, а

остальные 20 – по данным литературы. Этот этап проводился в независимой выборке, включавшей 121 человека (37 пациентов с БП, 29 – с МСА, 32 – с ПНП и 23 здоровых добровольца), всего было проанализировано 118 образцов ликвора и 114 образцов плазмы крови. Для определения диагностически наиболее точных микроРНК использовалась многомерная логистическая регрессионная модель с поправкой на возраст и пол. Было продемонстрировано, что, используя данные о 3 микроРНК ликвора, можно с высокой диагностической точностью (по данным ROC-кривых) дифференцировать БП и МСА с группой контроля. Наивысшая диагностическая точность в дифференцировании больных БП и здоровых добровольцев была отмечена для miR-7-5p, miR-331-5p и miR-145-5p (AUC = 0,88), а в дифференцировании больных МСА и здоровых добровольцев – для miR-7-5p, miR-34c-3p и miR-let-7b-5p (AUC = 0,87). Дифференциальная диагностика в отношении БП и МСА была наиболее точной при использовании двух микроРНК – miR-9-3p и miR-106b-5p (AUC = 0,73), а в отношении БП и ПНП – при использовании miR-106b-5p (AUC = 0,85). Таким образом, небольшие группы определенных микроРНК ликвора позволяют с высокой точностью отличить пациентов с α -синуклеинопатиями (БП и МСА) от здоровых добровольцев. Для проверки результатов этой пилотной работы требуются дальнейшие исследования в более крупных независимых выборках.

Starhof C., Hejl A.M., Heegaard N.H.H. et al. The biomarker potential of cell-free microRNA from cerebrospinal fluid in parkinsonian syndromes. Mov. Disord. 2019;34(2):246-54.

Генотип APOE напрямую влияет на патогенез и прогрессирование заболевания при синуклеинопатиях

Известно, что $\epsilon 4$ -содержащие генотипы аполипопротеина E (APOE- $\epsilon 4$) повышают риск деменции при болезни Паркинсона (БП). Однако всё еще неизвестны точные механизмы этого процесса, потому что у пациентов часто встречается сочетание α -синуклеинопатии, амилоидоза и таупатии. APOE- $\epsilon 4$ усиливает β -амилоидную и тау-патологию головного мозга, но неизвестно, способен ли генотип аполипопротеина E (APOE) напрямую модулировать патологический процесс при синуклеинопатии. Для проведения исследования авторы использовали 4 вида трансгенных мышей с мутацией A53T гена α -синуклеина (α -Syn) – с полным отсутствием экспрессии APOE (A53T/ЕКО), а также с каждым из 3 генотипов APOE (A53T/ $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$). В возрасте 12 мес у мышей A53T/ $\epsilon 4$ было выявлено наибольшее накопление нерастворимого фосфорилированного α -Syn в стволе головного мозга в сравнении с мышами A53T/ЕКО и A53T/ $\epsilon 3$; у мышей A53T/ $\epsilon 2$ патологического белка в мозге обнаружено не было. При проведении иммуногистохимического исследования было установлено более высокое содержание фосфорилированного α -Syn и большая выраженность реактивного глиоза у мышей A53T/ $\epsilon 4$ в сравнении с мышами A53T/ $\epsilon 2$. У мышей A53T/ $\epsilon 2$ наблюдались более высокие выживаемость и двигательная активность по сравнению с другими генотипами APOE. Чтобы выявить влияние генотипа APOE на распростране-

ние в веществе мозга патологических форм α -Syn, в дорсальную часть стриатума мышей были стереотаксически введены префронтальные вбритиллы α -Syn. При этом накопление α -Syn в черной субстанции (ЧС) было больше у мышей с аллелем $\epsilon 4$ в сравнении с мышами с носительством $\epsilon 2$ и отсутствием *APOE*. Кроме того, у мышей с аллелями $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ *APOE* наблюдалось более значительное уменьшение числа дофаминергических нейронов ЧС в сравнении с мышами без экспрессии *APOE*. С учетом полученных результатов были проанализированы данные 251 пациента с БП. Было установлено, что генотип *APOE*- $\epsilon 4/\epsilon 4$ ассоциировался с более быстрым ухудшением когнитивных функций независимо от других факторов, включая уровень β -амилоида и фосфорилированного тау-белка в ликворе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что генотип *APOE* оказывает прямое влияние на α -синуклеинопатию независимо от его эффекта на накопление β -амилоида и тау-белка; получено подтверждение, что *APOE*- $\epsilon 4$ усугубляет патологический процесс, а *APOE*- $\epsilon 2$, возможно, защищает от агрегации α -Syn и нейродегенерации при синуклеинопатиях.

Davis A., Inman C.E., Wargel Z.M. et al. *APOE genotype regulates pathology and disease progression in synucleinopathy*. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(529). pii: eaay3069. doi: 10.1126/scitranslmed.aay3069.

***APOE4* усугубляет синуклеинопатию и связанную с ней токсичность независимо от амилоида**

Известно, что $\epsilon 4$ -аллель апополипротеина Е (*APOE*) является основным генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера с поздним началом, в основном из-за влияния на фор-

мирование β -амилоидной патологии. Недавно было установлено, что *APOE*- $\epsilon 4$ также является генетическим фактором риска развития деменций при болезни с тельцами Леви (БТЛ), к числу которых относятся деменция с тельцами Леви и деменция при болезни Паркинсона (БП). Однако остаются неизвестными механизмы, благодаря которым *APOE*- $\epsilon 4$ увеличивает риск развития БТЛ, неясно также, оказывает ли *APOE*- $\epsilon 4$ прямое влияние на синуклеинопатию. Авторы статьи при помощи вектора на основе аденоассоциированного вируса ввели в геном мышей, экспрессирующих различные генотипы человеческого *APOE* (*APOE*- $\epsilon 2$, *APOE*- $\epsilon 3$ или *APOE*- $\epsilon 4$), человеческий ген α -синуклеина, создав таким образом мышиную модель α -синуклеинопатии. Было установлено, что к возрасту 9 месяцев генотип *APOE*- $\epsilon 4$ приводит к увеличению выраженности синуклеинопатии и связанных с ней нарушений поведения, потери нейронов и синапсов и усилению глиоза. При транскриптомном профилировании мышей, экспрессирующих *APOE*- $\epsilon 4$ и α -синуклеин, было выявлено изменение липидного и энергетического метаболизма, а также сигнальных путей, связанных с синапсами. С учетом полученных результатов также оценивали влияние *APOE*- $\epsilon 4$ на накопление α -синуклеина в препаратах мозга пациентов, при аутопсии которых наблюдались признаки БТЛ и минимальная β -амилоидная патология. При иммуногистохимическом исследовании по оценке фосфорилированного по Ser129 α -синуклеина было обнаружено более высокое его накопление в сравнении с сопоставимой по возрасту и полу контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что генотип *APOE*- $\epsilon 4$ оказывает прямое негативное влияние на патологию α -синуклеина неза-

висимо от присутствия β -амилоида, что проливает свет на механизмы *APOE*- $\epsilon 4$ -опосредованного повышения риска БТЛ.

Zhao N., Atrebi O.N., Ren Y. et al. *APOE4 exacerbates α -synuclein pathology and related toxicity independent of amyloid*. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(529). pii: eaay1809. doi: 10.1126/scitranslmed.aay1809.

β -амилоидная патология при деменции с тельцами Леви по данным ПЭТ и аутопсии

Патология β -амилоида часто сопровождает деменцию с тельцами Леви (ДТЛ). Однако до сих пор не установлен патолого-анатомический базис для использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с целью оценки β -амилоида при данной патологии, а также роль этого исследования в дифференциальной диагностике ДТЛ с болезнью Альцгеймера (БА). Целью работы был поиск патолого-анатомических коррелятов захвата ^{11}C -питтсбургского соединения В (PiB) при ПЭТ в случаях прижизненного диагноза вероятной ДТЛ или подтвержденного при аутопсии диагноза болезни тельц Леви. В исследование было включено 39 случаев, в которых прижизненно проводилась PiB-ПЭТ и был установлен диагноз вероятной ДТЛ при жизни или болезни с тельцами Леви при аутопсии. Первичной конечной точкой был патолого-анатомический диагноз – ДТЛ, БА или смешанные случаи. Вторичными точками были определение фазы β -амилоидной патологии (по Thal), а также выявление диффузных и нейритических β -амилоидных бляшек. В 14 из 39 случаев был установлен патолого-анатомический диагноз ДТЛ, в 6 – БА и в 19 – сочетание ДТЛ и БА. Было отмечено, что более низкие значения глобального кортикального стандартизированного отношения



уровня захвата (standardized uptake value ratio, SUVr) PiВ позволяют дифференцировать случаи ДТЛ от БА и сочетания ДТЛ–БА с диагностической точностью 93%. Более высокие значения PiВ-SUVr коррелировали с более поздней фазой β -амилоидной патологии ($r = 0,75$; $p < 0,001$). Воксель-ориентированный анализ значений SUVr показал, что при ДТЛ и при сочетании БА и ДТЛ почти не отмечается накопления β -амилоида в затылочных отделах мозга, тогда как в случаях БА без ДТЛ затрагивается вся кора головного мозга. По данным многофакторной регрессионной модели, глобальное кортикальное значение PiВ-SUVr в случаях ДТЛ и смешанной патологии в первую очередь было ассоциировано с количеством диффузных, а не нейритических β -амилоидных бляшек. Таким образом, было установлено, что захват PiВ коррелирует с фазой β -амилоидной патологии по Thal, при этом его более низкий уровень позволяет с высокой точностью дифференцировать ДТЛ от БА или смешанной патологии. Основным фактором повышенного захвата PiВ при ДТЛ является выраженность диффузного β -амилоидной патологии.

Kantarci K., Lowe V.J., Chen Q. et al. β -Amyloid PET and neuropathology in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(3):e282-e91.

Подавление экспрессии кальциевых каналов CaV1.3 стриатума предотвращает и уменьшает леводопаминдуцированные дискинезии

Леводопаминдуцированные дискинезии (ЛИД) являются распространенным и изнурительным побочным эффектом терапии леводопой при болезни Паркинсона (БП). Несмотря на то что до 90% больных БП страдают ЛИД,

до сих пор не существует анти-дискинетической терапии, которая была бы одинаково эффективной и хорошо переносилась всеми пациентами. Для БП патогномична потеря дофамина в стриатуме, что приводит к дисрегуляции и снижению ингибирования стриатных кальциевых каналов CaV1.3, а это, в свою очередь, вызывает патологию синапсов, которая, по-видимому, играет роль в развитии ЛИД. Хотя существуют лекарственные средства, способные ингибировать CaV1.3-каналы, они не обладают адекватной потенциальностью и оказывают только ограниченный и временный эффект на ЛИД. Для обеспечения высокоэффективного и селективного ингибирования CaV1.3-каналов авторы исследования разработали shRNA (short hairpin RNA – малые РНК, образующие шпильки), блокирующие матричную РНК указанных каналов, и исследовали их способность уменьшать проявления ЛИД у крыс с тяжелым паркинсонизмом. Исследование проводили на 2 группах крыс. В 1-й группе сначала подавляли экспрессию кальциевых каналов CaV1.3, после чего индуцировали у крыс паркинсонизм и лекарственные дискинезии. Во 2-й группе вводили препарат, подавляющий экспрессию кальциевых каналов, крысам с уже имеющимися дискинезиями. Было выявлено, что вектор-направленное подавление экспрессии CaV1.3-каналов стриатума в организме крыс до начала терапии леводопой способно полностью предотвратить появление ЛИД. Этот эффект наблюдался у всех крыс 1-й группы и сохранялся длительное время, в том числе при использовании высоких доз леводопы. Более того, при подавлении экспрессии CaV1.3 на 2-й группе крыс было установлено, что данный метод может также уменьшать выраженность уже развившихся лекарственных дискинезий. Важ-

но подчеркнуть, что, несмотря на подавление дискинезий, у крыс сохранялся положительный ответ на прием малых доз леводопы. Таким образом, в исследовании для использованного терапевтического подхода был продемонстрирован один из наиболее выраженных антидискинетических эффектов, известных к настоящему времени. Кроме того, полученные результаты позволяют предположить, что подавление экспрессии CaV1.3 при помощи генетических методов может помочь усовершенствовать терапию больных БП и даст возможность избежать изнуряющих ЛИД при сохранении положительного эффекта леводопы на двигательные функции.

Steece-Collier K., Stancati J.A., Collier N.J. et al. Genetic silencing of striatal CaV1.3 prevents and ameliorates levodopa dyskinesia. *Mov. Disord.* 2019;34(5):697-707.

Моделирование болезни Паркинсона с ранним началом на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках позволило установить важные характеристики молекулярного патогенеза заболевания и предложить новые возможности терапии

Болезнь Паркинсона с ранним началом (БП-РН) составляет примерно 10% всех случаев заболевания и характеризуется дебютом в возрасте <50 лет. Несмотря на то что некоторые случаи БП-РН связаны с определенными генетическими мутациями, большинство из них являются спорадическими. В обозреваемой работе авторы получили индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) из клеток крови здоровых добровольцев и пациентов с БП-РН без известных мутаций и

семейного анамнеза заболевания. При дифференцировке в нейрональные культуры, содержащие дофаминергические нейроны, было выявлено, что ИПСК от пациентов с БП-РН обладают некоторыми особыми, специфическими молекулярными характеристиками – повышенной аккумуляцией растворимых форм α -синуклеина и фосфорилированной протеинкиназы $S\alpha$, а также снижением содержания мембранных белков лизосом, таких как LAMP1. При тестировании активаторов лизосомальной функции было выявлено, что некоторые эфиры форбола, такие как PER005, снижают уровень α -синуклеина и фосфорилированной протеинкиназы $S\alpha$ и вместе с тем увеличивают содержание LAMP1. При этом снижение уровня α -синуклеина происходило за счет разрушения белка в протеасомах, а не из-за повышения функций лизосом и аутофагии. Учитывая положительный эффект PER005 на уровне ИПСК, в дальнейших экспериментах препарат вводили в стриатум мышей, что привело к снижению синтеза α -синуклеина *in vivo*. Таким образом, дофаминергические культуры, полученные из ИПСК от пациентов с БП-РН без известных мутаций, имеют свой характерный молекулярный паттерн с рядом новых характеристик, что может свидетельствовать о существовании еще неизвестных генетических механизмов заболевания. Специфические эфиры форбола способны нивелировать эти изменения, что делает их перспективными кандидатами для терапии БП.

Laperle A., Sances S., Yucer N. et al. iPSC modeling of young-onset Parkinson's disease reveals a molecular signature of disease and novel therapeutic candidates. Nat. Med. 2020;26(2):289-99.

Олигомеры α -синуклеина в биоптатах кожи у пациентов со спорадической болезнью Паркинсона и у монозиготных близнецов

При болезни Паркинсона (БП) нарушается работа множества клеточных процессов, включая скопление везикул в пресинаптической области, что ассоциировано с олигомеризацией α -синуклеина (α -Syn). Появляется всё больше доказательств того, что при синуклеинопатии поражается и периферическая нервная система, но вопрос о наличии олигомеров белка в периферических нервных окончаниях у больных БП пока остается малоизученным. В данной работе удалось выявить наличие ранее не обнаруженных олигомеров α -Syn в синаптических терминалах вегетативных волокон при биопсии кожи с использованием метода близкого лигирования (proximity ligation assay, PLA). Кроме того, авторами для большей достоверности результатов была предложена количественная оценка метода. Было установлено, что у больных БП содержание олигомеров α -Syn значительно увеличено в сравнении со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$). При пороговом значении >96 количественная оценка PLA продемонстрировала хорошую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность положительного результата (82, 86 и 89% соответственно). Далее с целью уточнения роли генетической предрасположенности в этиологии БП изучали накопление олигомеров α -Syn у 19 монозиготных близнецов, discordантных по БП. При этом была выявлена достоверная разница между близнецами с БП и без этого заболевания. Несмотря на то что различий по средним показателям PLA между контрольной

группой и здоровыми близнецами получено не было, распространенность положительных значений PLA была существенно выше среди близнецов, чем среди других здоровых добровольцев (47 и 14% соответственно; $p = 0,019$). Это позволяет предположить, что генетическая предрасположенность играет роль в этиологии БП, но сама по себе она недостаточна для развития заболевания даже у монозиготных близнецов, что повышает роль факторов окружающей среды в реализации патологического процесса. Таким образом, в работе впервые было установлено, что олигомеры α -Syn действительно накапливаются в синаптических окончаниях вегетативных волокон кожи при БП и, по-видимому, могут служить надежным диагностическим биомаркером заболевания. Кроме того, были получены новые данные о физиологической и патологической роли α -Syn в периферической нервной системе.

Mazzetti S., Basellini M.J., Ferri V. et al. α -Synuclein oligomers in skin biopsy of idiopathic and monozygotic twin patients with Parkinson's disease. Brain. 2020;143(3):920-31.

Мелатонин для нарушений поведения в REM-фазу сна при болезни Паркинсона: рандомизированное плацебоконтролируемое исследование

Нарушения поведения в REM-фазу (REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)) сна (REM sleep Behavior Disorder, RBD) являются одним из ведущих немоторных проявлений болезни Паркинсона (БП). Считается, что мелатонин может уменьшать выраженность RBD у больных БП. Он является одним из двух препаратов (второй – клоназепам), рекомендованных для терапии RBD при БП, однако рекомендации основаны главным образом на данных

небольших открытых исследований и серий наблюдений. Только в одном рандомизированном контролируемом исследовании с малой выборкой (n = 8) был отмечен положительный эффект 3 мг мелатонина при RBD. Настоящая работа является первым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием, посвященным RBD при БП. Целью исследования была оценка эффективности мелатонина с пролонгированным высвобождением (PR-мелатонин) для лечения RBD при БП. В исследование было включено 30 пациентов с БП и RBD, которых рандомизировали в 2 группы: в 1-й назначали 4 мг PR-мелатонина, во 2-й – плацебо. Препарат принимали перорально 1 раз в день перед сном в течение 8 нед. До и после активной фазы проводили 4-недельное наблюдение за пациентами. Первичной конечной точкой было среднее количество случаев (эпизодов) RBD в неделю с 5-й по 8-ю неделю по данным дневников. Данные анализировали при помощи смешанной модели дисперсионного анализа (по 15 человек в каждой группе). В результате не было выявлено различий между первичными конечными точками в двух группах (3,4 случая в неделю в группе мелатонина и 3,6 случая в группе плацебо; 95% доверительный интервал –3,2–3,6; p = 0,92). Побочные эффекты включали легкую головную боль, общую слабость, утреннюю сонливость (n = 4 в группе мелатонина, n = 5 в группе плацебо). Таким образом, PR-мелатонин в дозе 4 мг не уменьшал выраженность RBD при БП. Эти результаты ставят под сомнение существующие рекомендации по лечению RBD при БП. Для окончательного определения эффективности мелатонина необходимо проведение более крупных рандомизированных плацебоконтролируемых

исследований, возможно, с большими дозировками препарата.

Gilat M., Coeytaux Jackson A., Marshall N.S. et al. Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. Mov. Disord. 2020;35(2):344-9.

Сублингвальный апоморфин для периодов “выключения” при болезни Паркинсона: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 3-й фазы

В работе оценивались безопасность и эффективность сублингвальных форм апоморфина в терапии при периодах “выключения” у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). По дизайну исследование было рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым многоцентровым (32 центра США и Канады). В исследование включали пациентов с диагнозом БП и продолжительностью периодов “выключения” ≥ 2 ч/сут, предсказуемыми периодами “выключения” в утреннее время, положительным ответом на терапию леводопой и стабильной антипаркинсонической терапией. Первая часть работы представляла собой открытое исследование с титрованием дозы препарата, при этом дозировка сублингвальной формы апоморфина постепенно повышалась с 10 до 35 мг, пока у каждого пациента не был достигнут максимальный положительный эффект при хорошей переносимости препарата. Затем пациенты были рандомизированы (1 : 1) в 2 группы. В течение последующей 12-недельной двойной слепой поддерживающей фазы исследования одна группа принимала индивидуально подобранную эффективную дозу апоморфина, другая – плацебо. Первичной конечной точкой была разница баллов по 3-й части шкалы

MDS-UPDRS до и через 30 мин после приема апоморфина на 12-й неделе исследования. Анализ безопасности проводился с использованием данных обо всех пациентах, которые принимали исследуемый препарат хотя бы 1 раз. Между 18 июня 2015 г. и 11 декабря 2017 г. в исследование было включено 109 пациентов, которые были разделены на основную группу, получавшую препарат (n = 54), и группу плацебо (n = 55). Исследование закончили 34 пациента (63%) основной группы и 46 пациентов (84%) группы плацебо. Средние изменения наименьших квадратов значений суммы баллов 3-й части шкалы MDS-UPDRS до и через 30 мин после приема препарата на 12-й неделе составили –11,1 (95% доверительный интервал (ДИ) –14,0 ... –8,2) в основной группе и –3,5 (95% ДИ –6,1 ... –0,9) в группе плацебо (разница 7,6; 95% ДИ –11,5 ... –3,7; p = 0,0002). Самыми частыми нежелательными эффектами были орофарингеальные проявления (глоссодиния, сухость во рту, эритема и др.) слабой и умеренной выраженности, которые наблюдались у 17 (31%) из 54 пациентов основной группы и у 4 (7%) из 55 пациентов группы плацебо и привели к выходу из исследования 9 пациентов (17%) основной группы и 1 пациента (2%) группы плацебо. Среди других нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, отмечались переходящая тошнота (у 15 пациентов (28%) основной группы), сонливость (у 7 пациентов (13%)) и головокружение (у 5 пациентов (9%)). Ортостатическая гипотензия, синкопы, дискинезии, галлюцинации, удлинение интервала QT и импульсивно-компульсивные расстройства встречались нечасто (менее чем у 2% пациентов) или отсутствовали. Один пациент, получавший лечение сублингвальной формой апоморфина и имеющий факторы риска сердечно-сосудистых собы-

тий, умер от остановки сердца. Таким образом, несмотря на то что 1/3 пациентов прекратили лечение, главным образом из-за офарингеальных нежелательных явлений, было продемонстрировано, что назначение сублингвальной формы апоморфина являлось эффективным методом терапии периодов “выключения” у большинства больных БП, включенных в исследование. В настоящее время изучаются долгосрочные безопасность и эффективность сублингвальной формы апоморфина.

Olanow C., Factor S.A., Espay A.J. et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet. Neurol. 2020;19(2):135-44.

Еженедельное подкожное введение связанного с полимером ротиготина (SER-214) обеспечивает стабильный уровень препарата в плазме крови у пациентов с болезнью Паркинсона

Существует множество экспериментальных и клинических доказательств того, что при пролонгированном введении дофаминергических препаратов моторные осложнения имеют гораздо меньшую выраженность, чем при периодическом пероральном приеме того же лекарственного средства. Продолжаются попытки разработки метода, который бы обеспечивал постоянную концентрацию препаратов в плазме крови без оперативного вмешательства или использования инфузионных систем. В исследованиях, проведенных на обезьянах с МРТР-индуцированным паркинсонизмом, было установлено, что инъекции связанного с полимером ротиготина (SER-214) 1 раз в неделю обеспечивают постоянный уровень препарата в плазме и стабильный противопаркинсонический

эффект. В статье представлены результаты открытого многоцентрового исследования с использованием различных повышающих дозировок, в котором оценивались безопасность, переносимость и фармакокинетика SER-214 у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). В исследование было включено 19 пациентов, которых разделили на 4 группы с различными максимальными дозировками SER-214 (20, 50, 100 и 200 мг). Препарат вводили подкожно 1 раз в неделю с постепенным титрованием дозы. В максимальной для каждой группы дозе препарат вводился в течение 2 нед. Были отмечены чрезвычайно стабильные дозозависимые уровни общего и свободного ротиготина в плазме крови без накопления или демпинга дозы. Лечение было безопасным и хорошо переносилось пациентами. В группе, получавшей препарат в дозе 50 мг, 1 пациент прекратил лечение из-за крапивницы, которая быстро регрессировала на фоне антигистаминной терапии. Таким образом, в исследовании было продемонстрировано, что еженедельные подкожные инъекции SER-214 обеспечивают стабильный уровень препарата в плазме и обладают хорошим профилем безопасности и переносимости. Полученные данные позволяют предположить, что подобный метод введения ротиготина обладает потенциалом для лечения и предотвращения моторных осложнений при БП без необходимости хирургического вмешательства или инфузионной терапии. Такой подход перспективен и для других препаратов, например для апоморфина, который также может быть связан с этим полимером.

Olanow C., Standaert D.G., Kiebertz K. et al. Once-weekly subcutaneous delivery of polymer-linked rotigotine (SER-214) provides continuous plasma levels in Parkinson's disease patients. Mov. Disord. 2020; Apr 6. doi: 10.1002/mds.28027. [Epub ahead of print].

Обнаружение и ингибирование пути метаболизма леводопы кишечными бактериями

Микробиота человека способна метаболизировать леводопу, потенциально приводя к уменьшению биодоступности препарата и развитию побочных эффектов. Однако до сих пор неизвестны точные механизмы этого процесса, участвующие в нем микроорганизмы, гены и ферменты. Как следствие, пока не созданы методы, способные подавить активность микробиоты в отношении леводопы. В работе описывается путь метаболизма леводопы кишечными бактериями. Сначала под действием пиридоксаль-5'-фосфатзависимой тирозиндекарбоксилазы *Enterococcus faecalis* леводопа превращается в дофамин, затем следует реакция превращения дофамина в метатирамин, которую катализирует молибдензависимая дегидроксилаза бактерий вида *Eggerthella lenta*. Эти ферменты отвечают за метаболизм препарата в условиях сложной микробиоты кишечника человека. Было выявлено, что препараты, ингибирующие декарбоксилазу ароматических аминокислот человека (карбидопа), не предотвращают вышеописанное разрушение леводопы кишечными бактериями. Учитывая, что высоким средством к тирозиндекарбоксилазе обладает тирозин, в попытке модулировать действие кишечной фракции этого фермента авторами были изучены вещества, сходные с тирозином. В результате было обнаружено, что (S)- α -флуорометилтирозин (АФМТ) предотвращает декарбоксилирование леводопы ферментами *E. faecalis*, в том числе в образцах микробиоты пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Более того, при совместном введении леводопы, карбидопы и АФМТ в организм мышей, коло-

низированных *E. faecalis*, отмечалось увеличение пика концентрации леводопы в сыворотке крови. Таким образом, в исследовании был установлен путь метаболизма леводопы кишечными бактериями и продемонстрированы основные закономерности этого процесса в микробиоте человека. Вариабельность активности микроорганизмов, вероятно, вносит свой вклад в гетерогенность ответа на прием препарата у больных БП. Полученные данные подчеркивают роль кишечной микробиоты в достижении тех или иных результатов лечения пациентов с БП и указывают на необходимость разработки методов, нацеленных на метаболизм лекарственных препаратов как самим организмом человека, так и его кишечной микробиотой.

Rekdal M., Bess E.N., Bisanz J.E. et al. *Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. Science. 2019;364(6445). pii: eaau6323. doi: 10.1126/science.aau6323.*

У трансгенных мышей, несущих искусственную бактериальную хромосому с геном α -синуклеина, наблюдается нарушение поведения в REM-фазу сна и гипосмия: модель продромальной болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется потерей дофаминергических нейронов и накоплением патологических форм α -синуклеина (α -Syn), однако точные патоген-

етические механизмы заболевания остаются неизвестными. Для того чтобы разработать терапию, изменяющую течение БП, необходима экспериментальная животная модель, которая бы с точностью воспроизводила патогенез и симптомы заболевания, особенно на продромальной стадии. Мультипликации гена α -Syn (*SNCA*) и его точечные мутации приводят к развитию семейной формы БП, а по данным полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), *SNCA* является генетическим фактором риска заболевания, что свидетельствует о связи повышенной экспрессии α -Syn с развитием БП. Для того чтобы обеспечить естественный паттерн экспрессии α -Syn, авторы работы создали трансгенных мышей, содержащих искусственную бактериальную хромосому с геном *SNCA* и его регуляторными областями. Более того, с целью усиления патологических свойств α -Syn в ген *SNCA* были интегрированы мутация A53T, 2 однонуклеотидных полиморфизма, найденные при GWAS (rs11931074 и rs3857059), и Rep1-полиморфизм: каждый из указанных генетических элементов либо приводит к развитию семейной формы БП, либо увеличивает риск спорадической формы заболевания. У выведенных мышей паттерн экспрессии человеческого α -Syn был похож на паттерн экспрессии эндогенного мышинового протеина. Было выявлено, что у мышей синтезировались укороченные олигомеры фосфорилированного α -Syn, резис-

сентные к протеиназе К. Их экспрессия происходила в областях головного мозга, поражение которых характерно для БП и/или деменции с тельцами Леви, включая обонятельные луковицы, кору головного мозга, стриатум и черную субстанцию. Уже к возрасту 5 мес у мышей наблюдалось отсутствие атонии в REM-фазу (REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)) сна, что является ключевым признаком нарушения поведения в REM-фазу. При этом экспрессия α -Syn была обнаружена в популяции нейронов нижних отделов ствола головного мозга, регулирующих REM-фазу сна, включая сублатеродорсальное ядро покрывши, ядра вентромедиальной ретикулярной формации продолговатого мозга и педункулопонтинное ядро. Более того, в возрасте 9 мес у мышей развивалась гипосмия, что сопровождалось значительным накоплением фосфорилированного α -Syn в обонятельных луковицах. Вместе с тем наблюдалась постепенная дегенерация дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции – к 18 мес сохранилось только 17,1% клеток от числа нейронов мышей чистой линии, хотя моторных симптомов при этом не отмечалось. Таким образом, авторам удалось создать новую модель продромальной стадии БП с нарушением поведения в REM-фазу сна и гипосмией при отсутствии моторных симптомов.

Taguchi T., Ikuno M., Hondo M. et al. *α -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model. Brain. 2020;143(1):249-65.*

Звук голоса Линды Ронстадт и ее борьба с болезнью

С.Н. Иллариошкин¹, Г.В. Ходасевич²

¹ ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

² ООО “Издательское предприятие “Атмосфера” (Москва)

Линда Ронстадт – необычайное явление в мире популярной музыки. Десятикратная обладательница премии “Грэмми”, добавившая поп-музыке глубины и эклектики, она всегда шла непроторенными путями. В отличие от большинства добившихся успеха исполнителей, пытавшихся в дальнейшем существовать в рамках полюбившегося слушателям жанра, Линда много экспериментировала. Кроме того, на протяжении всей карьеры она использовала уже отработанный материал, т.е. те песни, которые или утратили популярность, или никогда ее не имели. Уникальная особенность Линды состояла в том, что, выслушав чужую песню, она могла ее почувствовать и спеть так, как будто сама ее написала, и благодаря этому песня начинала сверкать новыми гранями.

Линда была третьим ребенком в семье торговца инструментами и самодвижущимися механизмами (от тракторов до автомашин) из Тусона, штат Аризона. Среди ее предков имелись немцы, мексиканцы, англичане и голландцы. Дед Линды был изобрета-

телем, в список созданных и запатентованных им полезных устройств вошли электрический тостер и электроплита, а наибольшую прибыль ему принес резиновый лоток для кубиков льда. Бабушка Линды, по словам певицы, страдала болезнью Паркинсона.

Основными источниками музыки в раннем детстве для Линды были радио, музыкальные автоматы, музицирование отца и старших братьев с сестрой. В семейном трио и начался музыкальный путь будущей звезды. А в середине 1960-х годов, едва закончив школу, Линда сорвалась в Лос-Анджелес, чтобы начать профессиональную карьеру в составе фолк-рок-трио Stone Poneys. Трио выпустило три альбома, одна их песня стала хитом, но для прорыва на большую сцену этого было недостаточно. К тому же фирма грамзаписи настойчиво навязывала Линде сольную карьеру, к которой та еще явно не была готова.

Оказавшись и без группы, и без материала, Линда не растерялась. Сперва ей повезло поучаствовать в записи Нилом Янгом самого

успешного альбома 1972 г. в США “Harvest”. В благодарность за помощь Нил подарил Линде свою песню и предложил “разогреть” публику перед его выступлениями в большом концертном туре (свыше 70 концертов за 90 дней). Так певица одолела школу выживания в больших залах и на стадионах. В своих мемуарах она с благодарностью вспоминает времена обучения и востор-



Линда Ронстадт в возрасте 4 лет на семейной ферме верхом на пони, которого она выпросила у родителей в подарок. “Не раз Мерфи сбрасывал меня, но благодаря ему я выучила первые уроки мужества и ответственности за кого-то”, — вспоминает Линда.



На рубеже 1960–1970-х годов Линда дважды была гостьей популярного “Шоу Джонни Кэша”. Легенда кантри предрек ей большое музыкальное будущее.



В конце 1970-х Линде покорились все мировые хит-парады. Число дисков, проданных за ее 40-летнюю сольную карьеру, превысило 100 млн. экземпляров.



Николетт Ларсен и Линда Ронстадт (слева направо) на записи альбома Нила Янга “American Stars ‘n Bars”. 1977 г.

женно рассказывает о мастерстве своего наставника и о том, каких мук стоила Нилу Янгу борьба с эпилепсией.

Чуть позже Линда, проявив ставшую впоследствии знаменитой решительность, уволила своего менеджера и сменила фирму грамзаписи. И вскоре певице снова улыбнулась удача, так как ей повстречался менеджер и музыкант Питер

Эшер, поработавший с Beatles и после их распада жаждавший покорить новые вершины. Собранная для Линды группа включала в том числе костяк будущих Eagles. По иронии судьбы первым “платиновым” (т.е. проданным в количестве более 1 млн. экземпляров) альбомом, записанным Линдой, оказался диск, который она

задолжала покидаемой ей фирме грамзаписи и который по условиям контракта вынуждена была записать там. Не сбавляя оборотов, Линда записала 5 альбомов подряд, ставших “платиновыми” или “мультиплатиновыми” (т.е. разошедшимися тиражом более 2 млн. экземпляров). Во второй половине 1970-х годов калифорнийский софт-рок, который тогда исполняла Линда, а также вскормленная ею группа Eagles, бил рекорды популярности.

Времена менялись, а с ними менялся и репертуар Линды. К концу 1970-х годов песни в ее исполнении включали элементы стилей фолк, кантри, фанк, соул, блюз, рок-н-ролл и многих других. И хотя певица явно тяготела к балладному жанру, она понимала, что публика жаждет и более ритмичной музыки. Одним из экспериментов была запись в 1980 г. альбома, балансировавшего между ритмами “новой волны” и панка. Этот диск тоже стал “платиновым”.

Устав от почти 10-летних гастролей, Линда решила сменить формат и отправилась на Бродвей, где приняла участие в новой и весьма успешной постановке комической оперы конца XIX века “Пираты из Пензанса”. Далее певица записала целую серию дисков поп-стандартов 1950-х в сопровождении оркестра, к чему ее подтолкнула смерть матери, обожавшей подобную

музыку. Конец 1980-х годов принес Линде очередную россыпь премий “Грэмми”: за совместную запись с давними подругами Эммилу Харрис и Долли Партон, за альбом мексиканских традиционных песен (эта пластинка стала самым продаваемым испаноязычным альбомом в истории музыки) и за коллаборацию с нью-орлеанским певцом Аароном Невиллом. Характерно, что каждую из этих записей Линде пришлось пробивать с боем, так как ни одна из них не вписывалась в формат звукозаписывающих компаний.

Незабываемый голос Линды – “подарок ангелов с небес” – сделал ее одной из самых узнаваемых вокалисток мира 1970–1980-х годов. Такой уникальный дар всегда очень хрупок, поэтому не случайно, что именно проблемы с голосом стали первым проявлением ее болезни.

В одном из интервью артистка отметила, что голос начал меняться в 50 лет, однако это не вызывало серьезных затруднений и не препятствовало ее звездной карьере. Тревожные проявления Линда ощутила на рубеже 2000-х годов, т.е. где-то после 54–55 лет. “Мой голос «замерз», его как будто «зажимало» в начале пения, — вспоминала она гораздо позже. — Я не могла слышать верхний регистр моего голоса, я не могла чувствовать ту его часть, которую я обычно настраивала. У меня перехва-

тывало горло. Это выглядело так, словно у меня была судорога или нечто подобное”. Первоначально сотрудники и близкие люди пытались успокоить певицу, объясняя ее неудовлетворенность известным перфекционизмом и самокритичностью Линды, нервозностью на фоне напряженного рабочего графика. Но она не могла с этим согласиться и уже тогда подспудно чувствовала беду, как человек, для которого способность петь была врожденной, естественной основой всей сознательной жизни. Несмотря на ограниченность палитры ее некогда мощного вокала, Линда выпустила еще один сольный альбом “Hummin’ to Myself” (2004) и совместный с Энн Савой альбом “Adieu False Heart” (2006). Но с горечью и досадой осознавая, что ее голос теперь скорее “вопит”, а не поет, певица в ноябре 2009 г. была вынуждена завершить музыкальную карьеру, дав последний концерт в Мемориальном зале Брейди в Сан-Антонио.

К тому времени физическое состояние Линды неуклонно ухудшалось. Ее стала беспокоить изнурительная боль в спине, появились трудности в повседневной бытовой жизни (чистка зубов и т.д.). Нарастающие проблемы певица пыталась объяснить укусами клещей, от которых она пострадала в конце 1980-х годов, или аутоиммунным поражением щитовидной железы. Взяв-



Линда Ронстадт получила премию “Грэмми” 1977 г. из рук Ринго Старра.



Линда в роли Мейбл в бродвейском мюзикле “Пираты из Пензанса”, завоевавшем в 1981 г. 4 театральные премии “Тони”.

шись за мемуары и надолго сев за клавиатуру компьютера, Ронстадт столкнулась с тем, что пальцы ее не слушаются. Трясущиеся руки Линды привлекли внимание ее друзей, и она наконец согласилась посетить невролога. В декабре 2012 г., заканчивая свою книгу, Линда услышала оглушительный вердикт врачей: “болезнь Паркинсона”. Таким образом, диагноз был



Долли Партон, Эммилу Харрис и Линда Ронстадт (слева направо) на фотосессии для обложки альбома “Trio”. 1987 г.

впервые поставлен спустя более 10 лет от момента появления первых симптомов. В 2013 г. Линда Ронстадт официально объявила о своем заболевании, сообщив журналистам, что она не только совсем не может петь, но и вынуждена постоянно использовать палку либо инвалидное кресло для передвижения. Эта новость вызвала большой общественный резонанс и всеобщее желание поддержать великую артистку. В 2014 г. она была введена в Зал славы рок-н-ролла и получила Национальную медаль искусств из рук президента США Барака Обамы.

Прогрессирующее заболевание вынудило Линду продать дом в Аризоне и поселиться в общине Си-Клифф в Сан-Франциско, где она и живет у залива с двумя усыновленными ею детьми, получая постоянную помощь и регулярно занимаясь со специалистом по лечебной физкультуре. С 2018 г. певица вновь стала появляться на публике и даже периодически вела на телевидении передачу “Беседы с Линдой”, в которой она, несмотря на проблемы с речью, обсуждала свою удивительную карьеру и постигшую ее болезнь. “Я как мойщик окон без ремней безопасности. Конечно, мне трудно говорить, а мечтать о путешествиях просто смешно... Но я стараюсь много тренироваться, ведь важно протолкнуть нужный сигнал через мой мозг, это требует много воли”, — объясняла она. Линда как пациент очень точно формулировала свои неврологические проблемы: “Чего вы не можете делать при паркинсонизме, так это осуществлять повторяющиеся движения, а пение и ходьба — это повторяющиеся движения”.

Ее редкие выходы на сцену в торжественных церемониях становились всё более затруднительными из-за нарастающей неустойчивости туловища, иногда сопровождавшийся падениями. Так, выйдя на сцену на торжественном гала-вечере MusiCares Person of the Year в

феврале 2019 г. в честь награждения своей подруги Долли Партон, Линда после поцелуев и крепких объятий внезапно потеряла равновесие и вдребезги разбила о пол вручаемую статуэтку. В сентябре 2019 г. Линда участвовала в подготовке документального фильма, контракт на который был подписан много лет назад, — “Линда Ронстадт: Звук моего голоса”. В фильме она рассказала о своих ощущениях, связанных с потерей физических кондиций и незабываемого певческого голоса: “Это всё равно что не иметь ни ноги, ни руки, но что же поделать... В моем воображении я всё еще могу петь!” Певица откровенно делилась теми трудностями в повседневной жизни, с которыми ей приходится сталкиваться: “Всё становится проблемой. Чистить зубы, принимать душ... Я нахожу новые творческие способы сделать что-то. Я как малыш. Еда — это трудно, мне пришлось заново учиться кушать”.

На всем протяжении болезни Линда Ронстадт не отмечала эффекта от приема леводопы и других противопаркинсонических средств. Увидев это, спустя несколько лет певица сама отказалась от каких-либо лекарственных препаратов, не желая “принимать бесполезные наркотики и подобные им вещества”. Загадка такой нечувствительности открылась в 2019 г., когда в результате всех обследований и многолетнего на-

блюдения ей был установлен другой окончательный диагноз — “прогрессирующий надъядерный паралич” (ПНП).

Ретроспективно представляет большой интерес проанализировать некоторые проявления заболевания знаменитой пациентки под углом зрения ее профессии и образа жизни. Очевидно, что стадия предболезни заняла у нее не один год, от момента незначительных субклинических изменений голоса в 50 лет до отчетливых нарушений фонации спустя полдесятилетия. Такая длительная латентная/продромальная фаза характерна для всех нейродегенеративных заболеваний [1], но особенностью манифестации и субъективного восприятия симптомов паркинсонизма у Линды Ронстадт стали в первую очередь неконтролируемые нарушения ее самого тонкого, сложноорганизованного и “высокопрофессионального” моторного домена — уникального голосового аппарата и акта пения. Все остальные проявления паркинсонизма она ощутила позже. Специфические начальные симптомы паркинсонизма в зависимости от двигательных навыков, свойственных конкретному человеку, наблюдались и ранее: так, у музыкантов в качестве первой и весьма значимой двигательной проблемы описывались нарушения тонкой координированной моторики пальцев



Линда Ронстадт на церемонии вручения премии American Latino Media Arts Award, присуждаемой латиноамериканским музыкантам, художникам, режиссерам и актерам. 2008 г. На этой фотографии, как и на других снимках периода 2008–2018 годов, видны элементы маскообразного, “застывшего” лица (гипомимия).

рук (которые у обычного человека долго оставались бы незаметными), тогда как у спортсменов — специфические сложности в быстром переключении двигательных программ [2, 3].

Любопытно проанализировать одно из воспоминаний артистки: “Фактически я не могла петь последние 5 или 6 лет, когда я появлялась на сцене, но я продолжала

пытаться. Я думала (со смехом): «Что если я попробую петь вверх ногами? Или стоя на голове? Или жонглирую? Может быть, тогда я смогу петь лучше» [4]. По-видимому, за этой фразой скрывается хорошо известная неврологам динамичность паркинсонического синдрома на определенном этапе болезни, которую чувствовала и сама Линда, произ-



Постер документального фильма “Линда Ронстадт: Звук моего голоса” (2019).

вольно пытаюсь как-то “перестроить” привычные двигательные стереотипы в отчаянной борьбе с недугом.

Проблемы с пением и разговором, в первую очередь возникшие у Линды, можно отнести к аксиальным проявлениям паркинсонизма, уже на ранней стадии процесса весьма характерным для ПНП [5, 6]. Из приведенного описания истории болезни очевидно, что к набору двигательных симптомов относительно рано присоединились выраженные постуральные нарушения и склонность к падениям, что также характерно для ПНП [4, 5]. Вполне типично для этого заболевания и отсутствие реакции на леводопу.

С учетом того, что в целом заболевание Линды Ронстадт продолжается уже более 20 лет, можно предположить, что из всех многочисленных форм ПНП, выделяемых в современной классифика-

ции, у нее имеет место один из относительно “мягких” фенотипов, например ПНП-паркинсонизм [7]. Об этом же свидетельствует и многолетний первоначальный диагноз болезни Паркинсона, что говорит о вероятном отсутствии (во всяком случае, на протяжении длительного времени) характерных для некоторых других вариантов ПНП глазодвигательных расстройств. Разумеется, более определенное суждение о формулировке диагноза возможно только по итогам тщательного обследования пациентки.

Как мы видим, Линда Ронстадт не сдалась грозной болезни и до настоящего времени старается сохранять доступные ей формы социальной активности – выступает (очно либо заочно) перед различными аудиториями, пишет книги и статьи, обращается к людям, страдающим тяжелыми недугами. По ее словам, она черпает силы и вдохновение у одного из самых известных в мире людей, живущих с болезнью Паркинсона, – американского актера Майкла Дж. Фокса, который сказал ей: “Я строю планы и осуществляю их”. Эта замечательная женщина старается следовать данному совету, и мужество Линды вызывает искреннее уважение и восхищение. Те же чувства сегодня продолжает вызывать ее талант, ее неповторимый голос, ставший всеобщим достоянием.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Современная концепция двигательных расстройств. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М., 2017: 6-12.
2. Jankovic J, Ashoori A. Movement disorders in musicians. *Movement Disorders* 2008 Oct;23(14):1957-65.
3. Lees AJ. When did Ray Kennedy’s Parkinson’s disease begin? *Movement Disorders* 1992;7(2):110-6.
4. Ronstadt L. *Simple dreams: a musical memoir*. N.Y.: Simon & Schuster; 2013. 256 p.
5. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. М.: МедПресс-Информ; 2014. 384 с.
6. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, van Swieten JC, Troakes C, Al Sarraj S, Gelpi E, Gaig C, Tolosa E, Oertel WH, Giese A, Roeber S, Arzberger T, Wagenpfeil S, Höglinger GU; *Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group*. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Movement Disorders* 2014 Dec;29(14):1758-66.
7. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’s syndrome and PSP-parkinonism. *Brain* 2005 Jun;128(Pt 6):1247-58.