

ISSN 2226-079X



# БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества  
по изучению болезни Паркинсона  
и расстройств движений

№1 2021



**АТМОСФЕРА**  
*Atmosphere*

---

# БЮЛЛЕТЕНЬ

## Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

---



№ 1 2021

**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](mailto:sni@neurology.ru)

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отв. редактор Г.В. Ходасевич. Обработка рисунков Я.И. Терешин. Корректурa 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

© 2021 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"

© 2021 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

---

**Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании "ЭббВи"**

---

На первой странице обложки размещена фотография 2003 г., на которой страдающий болезнью Альцгеймера художник Уильям Утермолен сидит перед своей работой "Снег" 1991 г., где среди прочих персонажей изображен он сам. Эта картина вошла в последний большой цикл картин художника "Обрывки разговоров", созданный на рубеже 1980–1990-х годов. Подобно многим художникам, Уильям Утермолен получил широкую известность уже после смерти. Уникально то, что в его поздних работах отражено развитие деменции от ранней стадии и до момента, когда рисунок остался для него единственным способом коммуникации с окружающим миром. Созданию длительной и убедительной художественной летописи болезни способствовали как поддержка семьи и ухаживающего персонала, так и многолетняя приверженность художника к цикличности произведений и автопортретам. Статья о творчестве и болезни Уильяма Утермолена представлена на стр. 33–36.

---

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## **Ad Memoriam**

- 3** Памяти Валентина Нахмановича Штока (1934–2021)

## **Научные форумы**

- 4** Обзор 15-й международной конференции, посвященной болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (9–14 марта 2021 г.)  
*Д.Р. Ахмадулина*

## **Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона**

- 14** Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона  
*Е.В. Бриль*

## **Новые технологии**

- 18** Интестинальная инфузия геля, содержащего леводопу/карбидопу: обзор новых клинических исследований
- 24** Некоторые организационные аспекты применения леводопы/карбидопы геля для интестинального введения в Российской Федерации

## **На острие науки**

- 25** Рефераты

## **Ваша книжная полка**

- 32** Научный центр неврологии: 75 лет побед и свершений (1945–2020)

## **Жизнь и судьба**

- 33** Стирание личности, задокументированное Уильямом Утермоленом  
*С.Н. Иллариошкин, Г.В. Ходасевич*
-

## Памяти Валентина Нахмановича Штока (1934–2021)



5 марта 2021 г. на 87-м году жизни скончался один из признанных лидеров отечественной неврологии в области изучения двигательных расстройств, многолетний руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования (РМАНПО), член президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, доктор медицинских наук, профессор **Валентин Нахманович Шток**.

В.Н. Шток родился в 1934 г. в Москве, в семье служащих. В 1957 г. окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института. Работал неврологом в ГКБ им. С.П. Боткина. В 1972 г. перешел в Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей (ныне – РМАНПО), где с 1991 по 2011 г. был заведующим кафедрой неврологии. Под руководством Валентина Нахмановича защищено более 50 канди-

датских и докторских диссертаций. Его перу принадлежат свыше десятка монографий и руководств, многие из которых носили пионерский характер и стали настольными книгами для нескольких поколений неврологов нашей страны. При активном участии Валентина Нахмановича был создан Центр экстрапирамидных заболеваний, который успешно функционирует по настоящее время. Будучи заведующим кафедрой и руководителем важнейшего исследовательского направления, посвященного двигательным расстройствам, он основал собственную научную школу и смог создать и сплотить вокруг себя большой коллектив сотрудников, успешно решающих наиболее сложные задачи по проблемам паркинсонизма, разнообразных экстрапирамидных гиперкинезов, когнитивных нарушений и др.

Светлая память о Валентине Нахмановиче Штоке – выдающемся ученом, враче и педагоге – навсегда сохранится в наших сердцах.

# Обзор 15-й международной конференции, посвященной болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (9–14 марта 2021 г.)

Д.Р. Ахмадуллина

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

9–14 марта 2021 г. состоялась традиционная конференция, посвященная двум наиболее частым нейродегенеративным заболеваниям – болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП), а также “смежным” патологиям: 15th International Virtual Conference on Alzheimer’s Disease (AD) and Parkinson’s Disease (PD) 2021 (AD/PD 2021). Конференция прошла в ставшем уже привычным онлайн-формате. Был проведен 71 симпозиум и представлено более 1200 тезисов. Насыщенная программа включала в себя заранее записанные сессии с последующим обсуждением в реальном времени, где слушатели могли задать интересующие их вопросы. Отдельно проводились онлайн-форумы в реальном времени, где спикеры обсуждали наиболее значимые темы, включая разработку новых препаратов для лечения БП, БА, деменции с тельцами Леви (ДТЛ), а также внедрение новых методов нейровизуализации и лабораторных методов диагностики в клиническую практику. Отдельно была представлена постерная секция, куда вошло более 650 докладов, освещающих различные аспекты патогенеза, диагностики и лечения обсуждаемых заболеваний. Каждый постерный доклад для удобства сопровождался заранее записанным аудиокментарием, в котором автор рассказывал о своем исследовании.

Большое внимание на конференции было уделено вопросам дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний и новым биомаркерам. В 2018 г. были опубликованы новые диагностические критерии БА, в соответствии с которыми диагноз БА строится

не на клинической картине заболевания, а на сочетании трех групп биомаркеров: А – маркеры амилоидоза (снижение уровня  $\beta$ -амилоида в ликворе или накопление  $\beta$ -амилоида в мозге по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)); Т – маркеры тау-патологии (повышение уровня фосфорилированного тау-белка-181 (ф-тау-181) в ликворе или его накопление в мозге по данным ПЭТ); N – маркеры нейродегенерации (повышение уровня общего тау-белка в ликворе, атрофия церебральной коры по данным нейровизуализации или гипометаболизм мозга по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой). Наличие биомаркеров всех 3 групп позволяет установить диагноз БА. Сразу после выхода документа встал вопрос о низкой доступности методов диагностики БА в соответствии с этими критериями – ПЭТ с лигандом к  $\beta$ -амилоиду доступна не во всех странах, а люмбальная пункция для анализа ликвора является инвазивной процедурой, что ограничивает использование метода. В связи с этим в последние годы возрос интерес к анализу крови на  $\beta$ -амилоид и ф-тау. На конференции были представлены сразу несколько докладов, которые подтверждают, что совершенствование методики в настоящее время позволяет получить результаты, почти полностью совпадающие с результатами анализа ликвора. Большинство докладов были посвящены новым маркерам – ф-тау-217 и ф-тау-231, внимание к которым привлекают отдельные исследования, показывающие их преимущество в сравнении с ф-тау-181. При этом подчеркивалось, что до сих пор не хватает крупных исследований, которые бы напрямую

сравнивали все 3 показателя, чтобы сделать однозначные выводы об их использовании. Также до сих пор нет ясности в вопросе, какой метод определения ф-тау является предпочтительным. Спикеры призывали к инициации подобных исследований в будущем.

Фосфорилированный тау-белок может использоваться и для дифференциальной диагностики. Были представлены результаты исследования, проведенного в небольшой выборке пациентов с диагнозом ДТЛ (35 человек, из них 24 с положительным ПЭТ-паттерном с лигандом к  $\beta$ -амилоиду). Показано, что уровень ф-тау-217 и, в меньшей степени, ф-тау-181 в крови может предсказывать наличие сопутствующей альцгеймеровской патологии и коррелирует как с уровнем ф-тау-217 и ф-тау-181 в ликворе, так и с данными ПЭТ.

Открытие ф-тау-217 и ф-тау-231 повлекло за собой исследование диагностических возможностей других модификаций белка. На конференции был представлен доклад о разработке и диагностической ценности ф-тау-235. Было показано, что данный маркер обладает такой же точностью в диагностике деменции и умеренного когнитивного расстройства (УКР) альцгеймеровского типа, как и ранее известные маркеры (ф-тау-181, ф-тау-217, ф-тау-231). При этом был сделан акцент на том, что ф-тау-235 может стать более ранним биомаркером БА, поскольку его уровень повышается в ликворе уже на доклинической стадии заболевания. Чтобы проверить эти данные, изучили другую когорту пациентов, куда вошли 400 здоровых добровольцев, разделенных на 3 группы в зависимости от уровня  $\beta$ -амилоида и ф-тау-181 в ликворе:  $A^-/T^-$ ,  $A^+/T^-$ ,  $A^+/T^+$ . Дополнительно была выделена группа с низкой амилоидной патологией (снижение уровня  $\beta$ -амилоида в ликворе при нормальных результатах ПЭТ с лигандом к  $\beta$ -амилоиду). Результаты показали, что уровень ф-тау-235 повышается на ранних доклинических стадиях заболевания – как в группе  $A^+/T^-$ , так и в группе с низкой амилоидной патологией. Таким образом, ф-тау-235 в ликворе является специфическим маркером

БА, обладает сходной диагностической точностью с ф-тау-181, ф-тау-217 и ф-тау-231, его уровень повышается уже на доклинических стадиях заболевания (раньше, чем ф-тау-181), и при использовании совместно с другими формами ф-тау он в дальнейшем может служить для стадирования БА.

Помимо различных посттрансляционных модификаций белков еще одним новым методом диагностики может стать изучение конформаций белков, участвующих в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. На конференции был представлен доклад, посвященный новому раннему методу диагностики БА – immuno-infrared sensor (IRS; иммуно-инфракрасный сканер). Еще до отложения  $\beta$ -амилоида в бляшки и снижения его уровня в ликворе нормальная  $\alpha$ -спиральная конформация данного белка претерпевает изменения, переходя в  $\beta$ -складчатую структуру, из которой состоят олигомеры и фибриллы белка. В отдельных исследованиях было показано, что этот процесс происходит уже за 14 лет до клинической манифестации БА, тогда как принятые на настоящий момент методы диагностики заболевания (ПЭТ с лигандами к  $\beta$ -амилоиду и уровень белка в ликворе) могут предсказать появление БА лишь примерно за 4 года.  $\alpha$ -спиральная и  $\beta$ -складчатая структуры  $\beta$ -амилоида обладают разными спектрами поглощения инфракрасного излучения. Разработчики предлагают использовать эти свойства для более ранней и точной диагностики заболевания. Иммуно-инфракрасный сканер использует антитела к  $\beta$ -амилоиду для того, чтобы отделить весь пул белка из образца крови, после чего определяется его пик поглощения инфракрасного излучения. Таким образом, если в образце будут превалировать уже измененные  $\beta$ -складчатые формы, то пик поглощения будет смещаться в сторону патологии, позволяя тем самым определить риск развития БА. На 1-м этапе было показано, что результаты, полученные с помощью IRS, коррелируют с результатами ПЭТ-оценки амилоида у пациентов с БА и здоровых добровольцев.

На 2-м этапе исследовали образцы крови 312 здоровых добровольцев. За период наблюдения протяженностью 15 лет у 65 из них наблюдалось развитие БА. Было продемонстрировано, что IRS может предсказывать развитие заболевания за 8–14 лет с достаточной диагностической точностью (AUC 0,8023; AUC – area under receiver operating characteristic curve (площадь под кривой рабочей характеристики приемника)), которая возрастает, если к исследованию конформации белка добавить результаты генотипирования *APOE* (AUC 0,8431). Более того, на отдельной когорте из специализированной клиники памяти (203 человека, 6 лет наблюдения) было показано, что разделение полученных результатов на 3 группы (норма, промежуточная группа, группа с высоким содержанием токсичных конформаций) повышает диагностическую точность метода. При этом в промежуточной группе в сравнении с нормой относительный риск развития БА был выше в 11 раз, а в группе с высоким содержанием  $\beta$ -складчатой структуры – в 18 раз. Данные IRS, по-видимому, превосходят соотношение  $\beta$ -амилоида 1–42/1–40 в ликворе в способности предсказывать развитие БА в течение 6 лет (AUC 0,9420 и 0,9162 соответственно), при этом сочетание обеих методик позволяет с очень высокой точностью (AUC 0,9968; 95% доверительный интервал 0,99–1,00) предсказывать клиническую манифестацию БА в течение 6 лет. Сами разработчики предлагают двухэтапную схему диагностики. На 1-м этапе предлагается исследовать кровь на наличие патогенных конформаций  $\beta$ -амилоида – здесь путем повышения референсного значения удалось добиться высокой чувствительности метода (90%) при низкой специфичности (61%), что позволит отобрать пациентов из группы первичного риска. На 2-м этапе при помощи анализа ликвора на конформацию как  $\beta$ -амилоида, так и тау-белка (специфичность 97%, чувствительность 87%) будет отобрана когорта пациентов с высоким риском развития БА в ближайшие 10–15 лет. Помимо БА были изучены и другие нейродегенератив-

ные заболевания. Так, получены начальные данные об использовании IRS для оценки конформации белка TDP-43. Метод смог с высокой точностью отделить пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) от контрольной группы (AUC 0,93) и пациентов с БП (AUC 0,85). При этом отмечалась корреляция уровня патологической конформации белка с темпом прогрессирования БАС, что требует дальнейшего изучения.

Возможность различных биомаркеров и их сочетаний предсказывать развитие БА также изучалась в рамках исследования BioFINDER. Анализировали демографические показатели (пол, уровень образования), биомаркеры плазмы крови (ф-тау-217, легкие цепи нейрофиламента, соотношение  $\beta$ -амилоида 1–42/1–40, генотип *APOE*), толщину коры по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), данные краткого нейропсихологического тестирования с оценкой памяти, исполнительных функций и речи. Было показано, что сочетание ф-тау-217 в плазме крови, генотипа *APOE* и данных тестирования памяти может с высокой вероятностью предсказать начало БА в течение 6 лет (AUC 0,91) у пациентов без когнитивных нарушений. Соотношение  $\beta$ -амилоида 1–42/1–40 в крови и толщина коры по данным МРТ приводили к дополнительному увеличению диагностической ценности модели. Более того, ф-тау-217 крови обладает довольно высокой самостоятельной прогностической ценностью (AUC 0,78 для оценки развития БА в течение 2 лет; AUC 0,83 – в течение 4 лет; AUC 0,85 – в течение 6 лет). Отдельно было показано, что биомаркеры ликвора не обладали большей диагностической ценностью в сравнении с теми же показателями плазмы крови. На основе полученных данных был создан онлайн-калькулятор, где можно рассчитать риск развития БА у конкретного человека. Для этого предлагается ввести такие данные, как возраст и уровень образования пациента, генотип *APOE*, наличие или отсутствие повышенного уровня ф-тау в крови (без числовых показателей, так как референсные значения

могут различаться в разных лабораториях), а также данные краткого нейропсихологического тестирования. Калькулятор находится в открытом доступе (по адресу: <https://brainapps.shinyapps.io/PredictionADdementia/>). При этом разработчики предупреждают, что результаты еще не были протестированы на независимой когорте, поэтому полученные данные можно использовать только в научных целях, но не в реальной клинической практике.

Большое внимание было уделено и развивающемуся методу диагностики БП – исследованию агрегационной способности  $\alpha$ -синуклеина ( $\alpha$ -син) в ликворе с помощью технологий PMCA (protein-misfolding cyclic amplification) и RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion). В очередной раз подчеркивалось, что указанные методики, по данным уже не менее десятка различных исследований, обладают хорошей точностью в дифференциальной диагностике БП с другими синдромами атипичного паркинсонизма (в частности, мультисистемной атрофией (МСА), прогрессирующим надъядерным параличом, кортикобазальным синдромом, БА). Большинство исследований были посвящены МСА, которая так же, как и БП, представляет собой синуклеинопатию. Тем не менее параметры кривой позволяют различить эти два состояния с хорошей диагностической точностью. Интересно, что последние исследования также показывают, что отдельные параметры RT-QuIC ( $\uparrow V_{\max}$ , T50) могут коррелировать с тяжестью симптомов при МСА, а также фенотипом и длительностью заболевания у пациентов с БП. Кроме того, вызывает интерес использование RT-QuIC в качестве предикторного биомаркера. При обследовании пациентов с идиопатическими нарушениями поведения в REM-фазе сна выяснилось, что среди 45 пациентов у 29 (64%) была отмечена патологическая агрегация  $\alpha$ -син в ликворе. За период наблюдения у 14 пациентов отмечалась конверсия в один из вариантов синуклеинопатий, среди них положительный результат RT-QuIC в дебюте

исследования выявлен у 9 пациентов (64%). Таким образом, на настоящий момент требуются дальнейшие, более крупные работы с оценкой агрегации  $\alpha$ -син в ликворе в динамике на протяжении нескольких лет для того, чтобы определить, насколько данный метод может быть использован в качестве доклинического биомаркера заболевания.

На конференции был представлен еще один метод дифференциальной диагностики синуклеинопатий и таупатий – расчет концентрации тау-белка в биопсийных образцах кожи пациентов. В исследование вошли пациенты с таупатиями (n = 10), БП (n = 26), МСА (n = 8) и группа контроля (n = 20). Биопсию кожи проводили в области шеи и голени, образцы подвергали иммунофлюоресцентной окраске, биохимическому и молекулярному анализу. Было показано, что тау-белок экспрессируется в соматосенсорных и вегетативных нервных волокнах, при этом большая его экспрессия отмечается в образцах из области шеи. Экспрессия тау-белка была выше у пациентов с таупатиями. Количественная оценка концентрации тау-белка в образце кожи из области шеи позволила отличить таупатии от МСА (AUC 0,875) и, с меньшей точностью, от БП и группы контроля (AUC 0,804 и 0,737 соответственно). Представленные результаты говорят о возможной диагностической значимости метода, однако требуется его дальнейшее изучение.

Отдельные сессии были посвящены вопросам нейровизуализации. С появлением несколько лет назад новой нозологической единицы – LATE (limbic-predominant age-associated TDP-43 encephalopathy – энцефалопатия позднего возраста с белком TDP-43 и преимущественным поражением лимбических структур) – возрос интерес к развитию биомаркеров TDP-43-патологии. Были представлены результаты разработки ПЭТ-трейсера для TDP-43. Несмотря на то что исследование находится на преклинической стадии, 2 изучаемых лиганда показывают многообещающие результаты – они селективно связываются с патогенными агрегатами TDP-43, не



затрагивая при этом  $\beta$ -амилоидные бляшки, что было показано в том числе на аутопсийных образцах головного мозга пациентов с лобно-височной деменцией (ЛВД) и TDP-43-патологией. Более того, эти кандидатные лиганды обладают необходимыми фармакокинетическими свойствами – быстро проникают через гематоэнцефалический барьер, захватываются клетками головного мозга и столь же быстро выводятся за пределы нервной системы. Помимо TDP-43 радиотрейсеры также разрабатываются и для  $\alpha$ -син. В настоящий момент всё еще не существует прямого метода визуализации патологии  $\alpha$ -син в головном мозге. В постерных докладах были представлены данные о разработке [ $^{18}\text{F}$ ]ACI-12589. Этот радиотрейсер связывается с  $\alpha$ -син в аутопсийных срезах головного мозга при всех синуклеинопатиях – БП, ДТЛ, МСА и варианте БА с тельцами Леви. При этом отмечаются высокая селективность и отсутствие ложного связывания с другими патологическими белками –  $\beta$ -амилоидом, тау-белком и TDP-43. Первые результаты изучения фармакокинетики препарата на человекообразных приматах показывают хороший захват препарата головным мозгом, быстрое достижение нужной концентрации и короткий период полувыведения. Планируется проведение первых клинических испытаний препарата.

В последние годы возрос интерес к методам машинного обучения, которые могут определять диагноз на основе анализа морфометрических данных. Ранее для машинного обучения использовались только данные магнитно-резонансных (МР) исследований. Однако МРТ может быть доступна не во всех медицинских центрах. На конференции был представлен доклад, в котором группа ученых из Швеции представила свой метод обработки компьютерно-томографических (КТ) изображений, позволяющий использовать их для машинного обучения. Для этого они собрали базу КТ- и МР-исследований одних и тех же пациентов, проведенных с небольшой разницей во времени. На данной выборке авторы научили программу строить параллель между

двумя изображениями и на основе этого проводить сегментацию КТ-исследований на белое, серое вещество и ликвор – необходимый этап обработки нейровизуализационных изображений, который позволяет в дальнейшем оценить объем не всего головного мозга, а только его серого вещества. Общий объем серого вещества не является специфическим показателем, однако даже на основе этих данных к настоящему моменту было показано, что программа способна отличить пациентов с БА от здоровых добровольцев. В дальнейшем разработчики планируют научить программу различать отдельные области головного мозга и рассчитывать объем их серого вещества для более полноценной дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями. Использование такого метода на этапе общеклинического приема может значительно ускорить процесс диагностики нейродегенеративных заболеваний.

Важный доклад был посвящен относительно новому методу нейровизуализации – нейромеланинчувствительной МРТ, при помощи которой, в частности, можно оценить объем голубого пятна. Большинство работ в данной области проводились при БП, где отмечалось значительное уменьшение указанной области ствола мозга. Однако изменения голубого пятна при аутопсии описаны также при деменции и УКР альцгеймеровского типа. Между тем единичные нейровизуализационные исследования при БА были проведены на малых выборках и сравнивали данные пациентов только с группой контроля, но не с другими нейродегенеративными заболеваниями. В представленном докладе приводились данные большого исследования, в которое были включены пациенты с БА ( $n = 97$ ), деменцией при БП/ДТЛ ( $n = 26$ ), ЛВД ( $n = 11$ ) и здоровые добровольцы ( $n = 56$ ). В результате постобработки МР-изображений был получен показатель  $V_{\text{oh}}$ , который представляет собой количество вокселей, составляющих объем голубого пятна. При сравнении с группой контроля наиболее выраженное снижение  $V_{\text{oh}}$  отмечалось в группе БП/ДТЛ, что согласуется с

результатами других исследований. Менее выраженное снижение *Vox* наблюдалось при БА с ранним началом, а также при БА с поздним началом на стадии деменции. При этом в группе ЛВД и при БА с поздним началом на стадии УКР объем голубого пятна не отличался от группы контроля. Таким образом, *Vox* различается при разных деменциях и в перспективе может использоваться для их дифференциальной диагностики.

На конференции также поднимались вопросы терапии нейродегенеративных заболеваний. Многие доклады были посвящены иммунотерапии. Так, были представлены результаты 1-го года 2-й фазы исследования прасинезумаба – моноклонального антитела к патологическим агрегатам  $\alpha$ -син. В исследовании было включено 316 пациентов с ранними стадиями БП, которые не получали никакой противопаркинсонической терапии, кроме ингибиторов MAO-B. Участники были разделены на 3 группы (с низкой и высокой дозой препарата и группу плацебо), препарат вводился внутривенно каждые 4 нед. Ранее сообщалось, что, согласно предварительным данным, не удалось достичь первичной конечной точки – разницы по изменению суммы баллов по I–III части шкалы MDS-UPDRS в сравнении с группой плацебо. Однако более тщательный анализ позволил выделить некоторые положительные моменты. Поскольку на ранних стадиях БП прогрессирование заболевания в большей степени затрагивает двигательную сферу, была проведена оценка изменений суммы баллов по III части (двигательной) шкалы MDS-UPDRS. Было показано, что в группе с низкой дозой препарата отмечалось более медленное нарастание двигательных нарушений в сравнении с группой плацебо (–33,8%), а в группе с высокой дозой результат оказался менее выраженным (–18,2%). Также было решено сделать акцент на отдельных подгруппах пациентов. Прасинезумаб разрабатывается как препарат, способный замедлить прогрессирование заболевания, но 52 нед являются относительно небольшим промежутком времени. Поэтому

для того, чтобы в полной мере оценить его потенциал, было решено выделить категорию пациентов, у которых можно ожидать более быстрого прогрессирования симптоматики, а следовательно, и более выраженного эффекта от проводимой терапии. Для этого из общего пула участников были выделены две подгруппы: в 1-ю вошли пациенты, получавшие терапию ингибиторами MAO-B ( $n = 115$ ), во 2-ю – пациенты с изначально более тяжелой симптоматикой ( $n = 59$ ). При сравнении динамики по III части MDS-UPDRS было показано, что среди пациентов с терапией ингибиторами MAO-B на низкой дозе препарата отмечалось более медленное нарастание симптоматики (–71,1%), при этом у лиц с высокой дозой практически отсутствовали различия с группой плацебо (–4,0%). В подгруппе с изначально более тяжелой симптоматикой наблюдалось замедление прогрессирования по III части MDS-UPDRS на 68,3% на низкой дозе и на 63,2% на высокой дозе прасинезумаба. Таким образом, предварительные результаты 1-го года исследования говорят о возможной эффективности препарата. Однако следует помнить, что исследование еще продолжается и представленные результаты основаны на данных только первых 52 нед. В этом году планируется начало фазы 2b, в которую будет включено уже 575 пациентов с БП I–II стадии по Хен–Яру с длительностью заболевания не более 3 лет, получающих противопаркинсоническую терапию.

Также были представлены доклады, посвященные терапии БА моноклональными антителами к  $\beta$ -амилоиду. Адуканумаб первым показал положительные результаты в 3-й фазе клинического исследования и в настоящий момент проходит процесс одобрения для применения в США, Европе и Японии. Были представлены результаты двух параллельных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований 3-й фазы – EMERGE и ENGAGE. Суммарно в исследования было включено 3285 пациентов с БА на стадии УКР (составившие около 80% участников) или легкой деменции, разделенные на 3 группы –

плацебо, с низкой и высокой дозами препарата. Длительность исследования изначально составляла 18 мес терапии и 3 мес наблюдения, однако предварительные результаты показали отсутствие изменений в сравнении с группой плацебо, в связи с чем исследование было прекращено раньше срока. Вместе с тем при обработке всего пула данных оказалось, что предварительные заключения были ошибочными. Так, по данным EMERGE, группа с высокой дозой адуканумаба достигла первичной конечной точки (замедление прогрессирования на 22% по баллам CDR в сравнении с группой плацебо), а в группе с низкой дозой препарата отмечалась тенденция к замедлению прогрессирования (разница с группой плацебо составила –15% и была статистически незначимой). Похожие результаты отмечались и при оценке вторичных конечных точек: группа с высокой дозой препарата показала статистически значимые отличия от группы плацебо при оценке по шкалам MMSE (–18%;  $p < 0,05$ ), ADAS-Cog 13 (–27%;  $p < 0,01$ ), ADSC-ADL-MCI (–40%;  $p < 0,001$ ), чего не отмечалось в группе с низкой дозой препарата. При оценке данных ПЭТ с лигандом к  $\beta$ -амилоиду, а также результатов исследования ликвора (уровень  $\beta$ -амилоида 1–42, ф-тау и общего тау-белка) отмечалось статистически значимое отличие от группы плацебо в обеих группах препарата. При этом в идентичном по дизайну исследовании ENGAGE были получены иные результаты: несмотря на то что в обеих группах, получавших терапию, также было отмечено положительное влияние на нейровизуализационные и лабораторные биомаркеры, ни в одной из них не было выявлено замедления прогрессирования заболевания ни по одной из клинических шкал. Совместно с Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) была проведена дополнительная оценка различий между исследованиями с целью объяснить расхождение полученных результатов. Было выявлено, что в ENGAGE пациенты из группы с высокой дозой препарата на практи-

ке получили меньшую суммарную дозу в сравнении с EMERGE (109,1 и 118,3 мг/кг соответственно). При анализе же только той группы пациентов, которая принимала сходную с EMERGE дозу препарата, получаются сравнимые с первым исследованием результаты. Отдельно были представлены данные о безопасности препарата. Особое внимание было уделено специфическому феномену ARIA (amyloid-related imaging abnormalities – связанные с амилоидом изменения при нейровизуализации): осложнения ARIA в соответствии с классификацией разделяются на 2 группы – связанные с вазогенным отеком (ARIA-E) и связанные с геморрагическими изменениями (ARIA-H). Количество нежелательных явлений (НЯ) в группе терапии было значительно выше, чем в группе плацебо. При этом серьезные НЯ встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Нежелательные явления, которые встречались чаще в группе с высокой дозой препарата в сравнении с плацебо, были представлены ARIA-E (35 и 2,7% соответственно), головной болью (20,5 и 15,2%), ARIA-H по типу микрокровоизлияний (19,1 и 6,5%), падениями (15 и 11,8%), ARIA-H по типу поверхностного сидероза (14,6 и 2,2%), а также диареей (8,9 и 6,8%). Большинство случаев ARIA-E – наиболее частого НЯ – разрешались самостоятельно в течение 16 нед (98%) и были бессимптомными (74%). Самыми частыми симптомами в остальных случаях ARIA-E были головная боль, спутанность сознания, головокружение и/или тошнота, и их выраженность, как правило, была легкой (67,7%) или умеренной (28,3%). Редкие случаи серьезных НЯ (4%) представляли собой развитие эпилептических приступов. Появление ARIA-H в группе лечения, как правило, было связано и с развитием ARIA-E, причем частота случаев ARIA-H при отсутствии ARIA-E практически не различалась в группе терапии и в группе плацебо (9,2 и 7,8% соответственно).

На AD/PD 2021 впервые были представлены результаты 2-й фазы исследования донанумаба – еще одного препарата моноклональ-

ных антител к  $\beta$ -амилоиду. Исследование было двойным слепым плацебоконтролируемым, в него включено 257 пациентов с БА. Особенностью включения в исследование было обязательное наличие умеренной тау-патологии по данным тау-ПЭТ и исключение пациентов с отсутствием или с уже распространенной тау-патологией. Препарат либо плацебо вводились внутривенно каждые 4 нед в течение 76 нед. Препарат показал хороший профиль безопасности, наиболее частыми НЯ были ARIA-E, ARIA-H, а также тошнота и НЯ, связанные с инфузией препарата. Частота серьезных НЯ не различалась в группе плацебо и группе лечения. Первичной конечной точкой исследования была разница в сумме баллов по шкале iADRS (сумма двух шкал – ADAS-Cog13 и ADSC-iADL); при оценке результатов в группе препарата отмечалось статистически значимое замедление прогрессирования в сравнении с группой плацебо (–32% на 76-й неделе). Похожие результаты были получены при оценке баллов по другим шкалам: в группе препарата отмечалось более медленное (на 23%) увеличение суммы баллов по шкале CDR, на 21% – по MMSE, на 23% – по ADSC-iADL и на 39% – по ADAS-Cog13. При оценке данных ПЭТ отмечалось значительное снижение уровня  $\beta$ -амилоида в группе препарата, и на 24-й неделе исследования 40% пациентов, получавших донанемаб, достигли отрицательных результатов амилоид-ПЭТ. К 76-й неделе исследования количество пациентов с отсутствием визуализации  $\beta$ -амилоида по данным ПЭТ достигло 68%. При этом не отмечалось отличия от группы плацебо по данным тау-ПЭТ, однако при анализе отдельных областей было показано замедление накопления тау-белка в лобных и теменных долях (59,1 и 44,6% соответственно) и менее выраженное – в височных долях. Таким образом, донанемаб достиг первичной конечной точки и основных вторичных конечных точек исследования и показал удовлетворительный профиль безопасности.

Помимо  $\beta$ -амилоида мишенью для иммунотерапии при БА является тау-белок. L. Виёе

из Университета Лилля выступил с докладом о безопасности и перспективных направлениях для развития иммунотерапии, направленной против тау-белка. Важно, что тау-белок участвует в патогенезе не только БА, но и других таупатий, из-за чего препараты часто проходят исследования сразу при нескольких заболеваниях. При этом исследуемые на настоящий момент препараты не отличают патогенные модификации тау-белка от его нормальных форм, а антитела воздействуют на весь пул тау-белка. Нельзя забывать, что тау-белок выполняет и нормальные функции, например участвует в процессах транскрипции и трансляции, в связи с чем полное его отсутствие может приводить к развитию нежелательных явлений. Так, тотальное подавление экспрессии тау-белка на животных моделях приводит к нарушениям синаптической пластичности в гиппокампе и инсулинорезистентности клеток головного мозга. Кроме того, помимо нервной системы тау-белок экспрессируется и в других органах и тканях, в том числе в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, кардиомиоцитах и нервных сплетениях кишечника, поэтому необходимо активно мониторировать возникновение возможных побочных эффектов со стороны соответствующих тканей (органов). Решением проблемы может стать разработка более специфичной терапии, направленной против патогенных форм тау-белка. Еще одним ключевым моментом является то, что антитела не проникают внутрь клеток и действуют только на внеклеточный пул белка. Между тем прионоподобное распространение тау-белка было достоверно показано только при БА, и пока нет убедительных данных о его трансинаптическом распространении при других таупатиях. Поэтому перспективным направлением может стать разработка особых антител – нанотел, которые представляют собой одну тяжелую цепь иммуноглобулинов и могут проникать внутрь клеток, воздействуя как на внеклеточный, так и на внутриклеточный пул белка. Также отдельные работы показывают, что передача тау-белка из клетки в клетку про-

исходит при помощи внеклеточных везикул, которые могут стать еще одной мишенью для терапии, направленной на прекращение патологического распространения белка.

На конференции были продемонстрированы результаты 2-й фазы клинического исследования семоринемаба (моноклонального антитела к N-концевому фрагменту тау-белка) при БА. В исследование было включено 422 пациента с продромальной или начальной стадией БА, которым в течение 72 нед проводились ежемесячные внутривенные инфузии препарата (1500, 4500, 8100 мг) или плацебо. Анализ данных показал, что ни в одной из групп, получавших семоринемаб, не отмечалось замедления прогрессирования симптоматики ни по одной из использованных шкал – CDR, ADAS-Cog 13, ADCS-ADL, A-IADL-Q. При исследовании ликвора установлено, что препарат проникал через гематоэнцефалический барьер и приводил к снижению уровня ф-тау-181 и общего тау-белка в ликворе. Однако как ф-тау-181, так и общий тау-белок презентуют в основном центральный фрагмент тау, в связи с чем исследователи дополнительно изучили концентрацию N-концевых фрагментов белка в ликворе пациентов и обнаружили обратные результаты – при БА отмечалось постепенное и дозозависимое повышение уровня N-концевых фрагментов тау в сравнении с группой контроля. При изучении уровня маркеров нейродегенерации и нейровоспаления, включая NfL (легкие цепи нейрофиламента), GFAP, sTREM2, нейрогранин, S100B и интерлейкин-6, оказалось, что их концентрация не изменялась в группах препарата в сравнении с группой плацебо. Предварительные результаты показывают, что в группе терапии не отмечалось замедления прогрессирования по данным тау-ПЭТ в сравнении с плацебо. Таким образом, несмотря на то что семоринемаб проникал через гематоэнцефалический барьер и снижал концентрацию ф-тау-181 и общего тау-белка, не зарегистрировано замедления прогрессирования заболевания как по данным клинической картины, так и по данным

тау-ПЭТ и маркерам нейродегенерации в крови и ликворе. Продолжается анализ первых результатов для получения более полной информации, что поможет при планировании будущих работ в этой области.

Помимо иммунотерапии были представлены данные и о других методах лечения. Так, один из докладов был посвящен запланированному исследованию амброксола при лечении ДТЛ (ANeED Study). Амброксол повышает активность глюкоцереброзидазы – фермента, который кодируется геном *GBA*. Мутации *GBA* существенно повышают риск развития БП и ассоциированы с развитием ДТЛ. Ранее амброксол показал свою эффективность в небольшом исследовании 2-й фазы при БП, что послужило толчком для дальнейшего его изучения. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование планируется включить 172 пациента с вероятной ДТЛ и с вероятной продромальной ДТЛ. Участники будут перорально принимать амброксол в дозе 1260 мг либо плацебо ежедневно в течение 18 мес, за периодом лечения последуют 12 мес наблюдения. Стратификация на группы будет проводиться с учетом генотипа *APOE*, а также уровня β-амилоида в ликворе пациентов на момент начала исследования, так как наличие сопутствующей альцгеймеровской патологии обычно приводит к более быстрому прогрессированию заболевания. Первичной конечной точкой будет разница в сумме баллов по MMSE-NR3. В конце февраля 2021 г. был начат скрининг пациентов для включения в исследование. К концу апреля планируется завершить изготовление и тестирование лекарственной формы, после чего можно будет начать терапию пациентов.

Были представлены данные фазы 1/2 исследования интрапутамinalного введения CDNF (цилиарный нейротрофический фактор) при БП. В исследование вошло 17 пациентов со II–III стадией по Хен–Яру, которых разделили на 3 группы – с высокой и средней дозой препарата и группу плацебо. Каждому участнику была установлена система для введения препарата в стриатум, препарат вводил-

ся ежемесячно в течение полугода, после чего группа плацебо также перешла на введение CDNF и была рандомизирована на 2 группы, получавшие препарат в высокой или средней дозе; терапия продолжалась в течение еще 6 мес, затем следовал период наблюдения. Основной задачей было исследовать безопасность и переносимость препарата. Большинство НЯ были легкими или умеренными и не были связаны с терапией. Было отмечено 4 серьезных НЯ, связанных с терапией: у 2 пациентов развился абсцесс, после чего им удалили систему для введения препарата и они были исключены из исследования, у 1 пациента развился некроз кожи в месте выхода системы для введения препарата, и еще у 1 пациента развилась инфекция в данной области. В связи с развитием вышеописанных серьезных НЯ были проведены некоторые технические изменения, после чего подобные проблемы более не отмечались. Несмотря на малую выборку пациентов, проводился также анализ возможной клинической эффективности препарата. Группа терапии не показала значимых отличий от группы плацебо по данным MDS-UPDRS-III в периоде “выключения”. Однако было отмечено некоторое уменьшение брадикинезии в группе со средней дозой препарата по данным

PKG™ – устройства, которое надевается на руку пациента и определяет степень двигательной активности. Пациентам также проводилось исследование DAT-ПЭТ с лигандом [<sup>18</sup>F]FE-PE2I, по итогам которого отмечалось улучшение в группе со средней дозой препарата в сравнении с группой плацебо и высокой дозой CDNF. Таким образом, имеются отдельные косвенные данные о возможной эффективности терапии, которые нужно изучать в дальнейших, более крупных исследованиях. Несмотря на то что в целом введение препарата переносится удовлетворительно, существует риск инфекционных осложнений, что также требует дальнейшей оценки.

Просмотр всех сессий будет доступен для зарегистрированных участников до 14 июня. За первый месяц в мероприятии приняло участие 2700 человек из 55 стран. Следующая конференция AD/PD пройдет 14–20 марта 2022 г. в Барселоне. По традиции центральной темой конференции станут инновации в области клинических испытаний, диагностических маркеров и патогенеза нейродегенеративных заболеваний для обеспечения трансляции результатов проводимых исследований в клиническую практику. Уже открыта подача тезисов, прием которых будет продолжаться до 20 сентября 2021 г.



## Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона

Е.В. Бриль

*ФГБУ “ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна” ФМБА России, кафедра неврологии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ (Москва)*

Во всем мире пациентские организации и профессиональные врачебные сообщества работают в тесном сотрудничестве для реализации всех возможностей помощи пациентам с болезнью Паркинсона. Оказание такой помощи включает не только оптимизацию лечения и реабилитации, но и обеспечение всесторонней поддержки в решении бытовых, юридических и иных вопросов. Благодаря такому сотрудничеству создаются условия для проведения научных исследований, направленных на поиск новых лекарственных препаратов и в целом на улучшение качества жизни пациентов. Общественные организации могут играть ключевую роль во многих сферах, в том числе инициировать взаимодействие с органами власти, обозначая наиболее важные проблемы, которые требуют решения. Часто именно общественные организации являются инструментом сбора всесторонней объективной информации о медико-социальных аспектах болезни.

11 апреля во всем мире традиционно отмечается Международный день борьбы с болезнью Паркинсона. Под эгидой Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, а также межрегиональной общественной пациентской организации “Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений” было инициировано исследование — опрос **“Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона”**. Данный проект позволит понять, с какими сложностями

сталкиваются пациенты с болезнью Паркинсона по всей стране.

Идея анкетирования возникла после того, как мы ознакомились с результатами опроса, проведенного в 2014–2015 годах Европейской ассоциацией болезни Паркинсона (EPDA). Европейская ассоциация провела онлайн-опрос пациентов с болезнью Паркинсона через свои национальные организации в 11 странах (Германия, Франция, Нидерланды, Швеция, Великобритания, Ирландия, Словения, Испания, Италия, Венгрия и Дания) [1]. Целью опроса было изучить опыт получения пациентами информации об их грозном диагнозе, а также о факторах, оказавших влияние на восприятие этой информации. Было установлено, что 50% пациентов не удовлетворены тем, как им сообщили диагноз, и только 38% пациентов сообщили, что у них было достаточно времени, чтобы задать врачу необходимые вопросы и обсудить связанные с этим проблемы. Тем самым показано, что сообщение диагноза пациентам с болезнью Паркинсона является важной составляющей, оказывающей несомненное влияние на качество жизни пациентов даже через много лет после этого события, что необходимо учитывать врачу-неврологу, впервые сообщающему диагноз пациенту.

Целью нашего анкетирования явилось исследование качества медицинской помощи пациентам с болезнью Паркинсона путем анализа опыта пациентов.

Разработана анкета, которая состоит из двух частей: первая часть посвящена общим

вопросам, связанным с заболеванием (39 вопросов), вторая часть посвящена опросу пациентов, которым проводилось нейрохирургическое лечение (28 вопросов) (рис. 1).

Первая часть включает вопросы, связанные с демографическими характеристиками пациентов, данными о том, когда и кем был поставлен диагноз и как быстро больному удалось попасть на прием к специалисту, дополнительными методами исследования, препаратами, которые были назначены первыми, временем от появления первых симптомов до обращения к врачу, участием в программах реабилитации; выделены также вопросы, связанные с ожиданиями от сообщения диагноза и реальностью. Кроме того, часть опроса нацелена на выяснение отношения пациентов к клиническим научным исследованиям. При формулировании вопросов мы стремились понять, какой информацией о научных исследованиях владеют пациенты, хотят ли они участвовать в подобных проектах, а также выяснить причины, обуславливающие их решение об участии в клинических исследованиях или отказе от участия.

Вторая часть опроса посвящена анкетированию пациентов, которым проведено нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона – как деструктивные вмешательства, включая фокусированный ультразвук, так и глубинная стимуляция мозга. Мы составили вопросы, позволяющие учесть субъективный опыт пациентов в принятии решения об операции, время ожидания операции после принятия решения, а также различные аспекты послеоперационного ведения и удовлетворенности пациентов после операции.

Изначально анкета была разработана и протестирована в ряде центров, специализирующихся на ведении пациентов с болезнью Паркинсона: в ФГБУ “ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна” ФМБА России, на кафедре неврологии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ, в ФГБНУ “Научный центр неврологии”, в

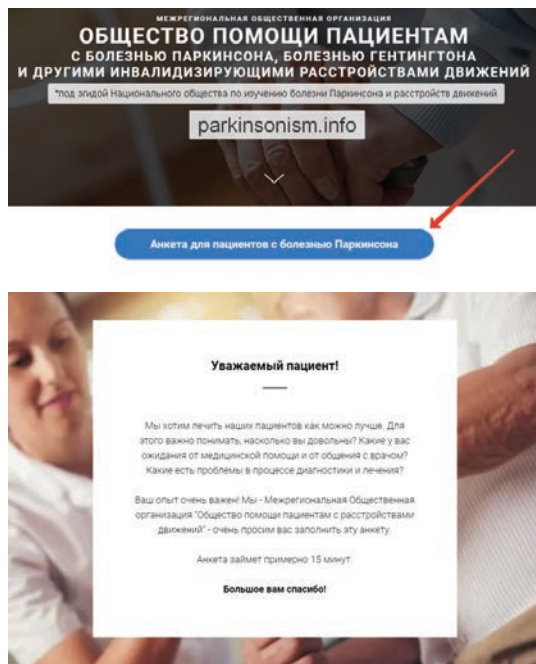


Рис. 1. Общий вид первой страницы анкеты.

ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ. Были выявлены вопросы, которые вызывали наибольшее непонимание пациентов, после необходимых обсуждений и консультаций неоднократно проводилась коррекция формулировок и перечня вопросов. После всей этой предварительной работы координационной группой (Бриль Е.В., Селиверстов Ю.А., Аббасов Ф.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Томский А.А., Хасина А.А.) в конечном счете было принято решение о готовности анкеты.

Анкетирование проводится в нескольких формах:

- через сайт [parkinsonism.info](http://parkinsonism.info). Для этого пациенту необходимо зайти на сайт и пройти анкетирование. Первая часть занимает примерно 10 мин, вторая часть (если пациенту проведено нейрохирургическое вмешательство) – 15 мин;
- в виде ссылки, которая рассылается пациентам: <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSckgBaVL2vMmFeIW->



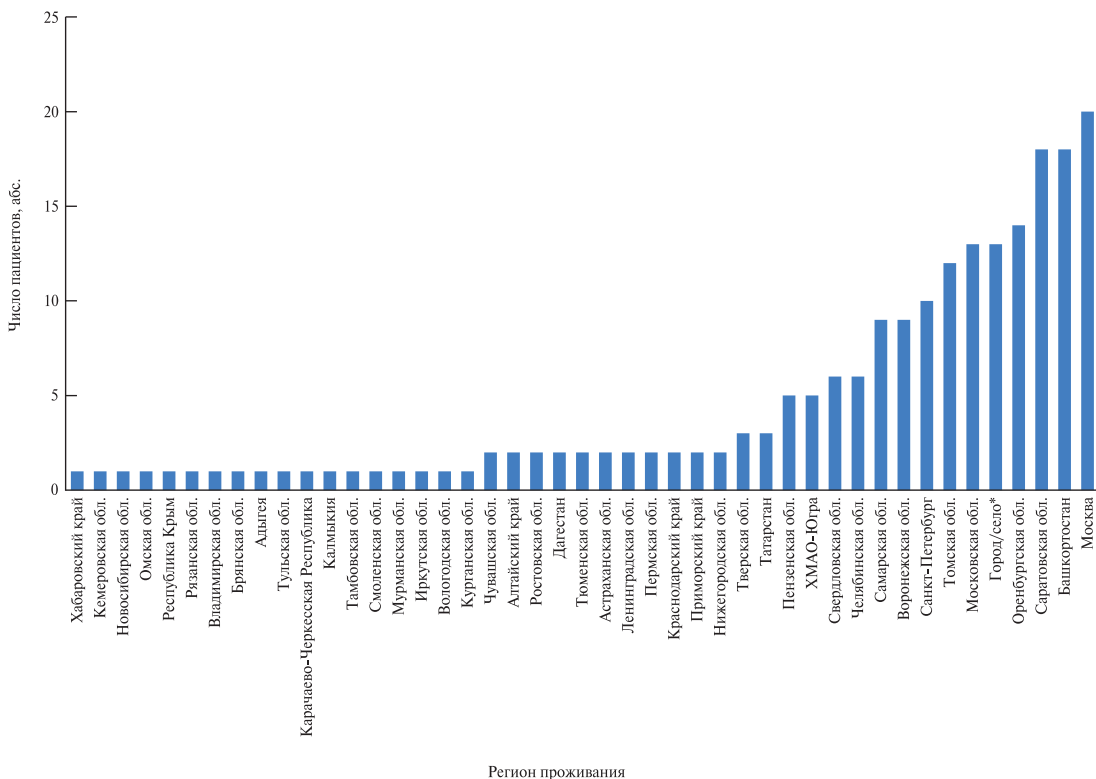


Рис. 2. Предварительные данные о ходе выполнения проекта. \* Для пациентов, не указавших точное место проживания.

k0rB51DsY1\_y3sicN89Ha\_USLCwgkiog/viewform. Однако эта форма анкетирования требует личного телефона врача, что не всегда удобно;

- бумажная форма, которая распечатывается в специализированных центрах двигательных расстройств и заполняется, пока пациент ожидает приема.

Данный проект уникален и является первым крупномасштабным опросом пациентов с болезнью Паркинсона в нашей стране, позволяющим собрать ценную информацию об опыте российских пациентов. Уже сейчас, на его предварительном этапе, проект поддерживали пациенты и врачи из Москвы, Красноярска, Санкт-Петербурга, Казани, Башкортостана, Томска, Новосибирска, Владивостока, Барнаула, Сургута, Челябинска,

Саратова, Оренбурга, Пензы, Волгограда и других городов (рис. 2). Предполагается, что опрос будет продлен до конца года, с тем чтобы получить информацию как минимум от 1500–2000 больных.

Мы призываем всех специалистов, занимающихся проблемой болезни Паркинсона и имеющих под наблюдением таких пациентов, присоединиться к проекту и распространить информацию о нем среди своих коллег, пациентов и членов их семей, всех заинтересованных лиц.

### Список литературы

1. Schrag A, Modi S, Hotham S, Merritt R, Khan K, Graham L, on behalf of the European Parkinson's Disease Association. Patient experiences of receiving a diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2018;265:1151-7.

## НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:



- Пирадов Михаил Александрович - председатель Нейрофорума-2021, академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии»
- Иллариошкин Сергей Николаевич - заместитель председателя Нейрофорума-2021, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»
- Танащян Маринэ Мовсесовна - заместитель председателя Нейрофорума-2021, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»

## ТЕМАТИКИ НЕЙРОФОРУМА-2021

- Нейронауки: вызовы современности
- Современные направления диагностики и лечения сосудистых заболеваний мозга
- Нейродегенеративные заболевания: инновации и перспективы
- Нервно-мышечные болезни: актуальные алгоритмы диагностики наследственных и приобретенных полиневропатий
- Достижения отечественной и зарубежной науки в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы
- Эпилепсия: современные тренды, новая классификация
- Инновации в нейрореабилитации: роботы, виртуальная реальность, интерфейс мозг-компьютер, искусственный интеллект
- Последние достижения эндоскопической нейрохирургии при спинальной и краниальной патологии
- Междисциплинарные проблемы организации и оказания помощи пациентам с хроническими нарушениями сознания
- Новые медицинские технологии в неврологии (генная терапия, подходы к пресимптомной диагностике и др.)

## ОРГАНИЗАТОРЫ



Научный  
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

Научный  
центр неврологии



Национальное общество по  
изучению болезни Паркинсона  
и расстройств движений

## Интестинальная инфузия геля, содержащего леводопу/карбидопу: обзор новых клинических исследований

Лечение леводопой – центральный процесс и наиболее значимое событие в истории болезни практически любого пациента с идиопатическим паркинсонизмом. Появление спустя несколько лет от начала леводопатерапии характерных осложнений – флуктуаций симптомов и лекарственных дискинезий – знаменует собой окончание “медового месяца”, на протяжении которого противопаркинсонический эффект препарата оставался стабильным. При адекватной оценке флуктуаций с применением наиболее строгих критериев, учитывающих всю совокупность моторных и немоторных проявлений, в большинстве случаев можно установить самые первые признаки “истощения” дозы уже на 1–2-м году леводопатерапии [1]. После 4–6 лет лечения леводопой моторные флуктуации развиваются у 30–50% больных, а после 10 лет – у 80–85%.

Патофизиология флуктуаций и дискинезий носит комплексный характер [2, 3]. Важнейшую роль в их возникновении играет короткий период полужизни леводопы в плазме крови (около 90 мин). И если на начальной стадии болезни при дискретном приеме леводопы равномерная стимуляция стриатных рецепторов возможна за счет сохраняющихся буферных свойств дофаминергических нейронов, то по мере прогрессирования процесса сокращение числа нигростриарных терминалей сопровождается уменьшением их способности удерживать дофамин. При этом леводопа всё больше захватывается и конвертируется в дофамин другими нейронами и глиальными клетками, не способными контролировать синаптический кругооборот дофамина. В результате нейромедиатор начинает высвобождаться в синаптическую щель дробно, по мере поступления леводопы в мозг, что формирует пульсирующую стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума, далекую

от физиологической нормы [3]. Свою роль в развитии лекарственных осложнений играет и формирующаяся денервационная гиперчувствительность стриатных рецепторов (дискинезии “пика дозы”). Пульсирующая стимуляция сопровождается дополнительно извращением профиля чувствительности  $D_2$ -рецепторов и периодически возникающими “блоками” мембранного потенциала. Показано также, что нефизиологическая пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к пластическим изменениям экспрессии в нейронах ряда генов, продукты которых являются котрансмиттерами стриатных ГАМК-ергических проекционных нейронов [4]. Нарушение активации этих нейронов, контролирующих динамические взаимодействия наружного и внутреннего сегментов бледного шара с черной субстанцией, приводит к дестабилизации всей системы базальных ядер и значительным изменениям паттерна разрядов различных популяций нейронов. Развитию осложнений леводопатерапии при болезни Паркинсона (БП) способствуют и факторы периферической фармакокинетики, в частности снижение абсорбции леводопы в результате нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта (что нередко наблюдается у пожилых пациентов), а также конкуренции с пищевыми аминокислотами при преодолении гастроинтестинального барьера [3, 5]. Более того, абсорбция леводопы возможна только в верхнем отделе тонкого кишечника (в основном в двенадцатиперстной кишке), что резко снижает биодоступность и эффективность стандартных и пролонгированных таблетированных форм препарата.

Моторные флуктуации и дискинезии значительно затрудняют двигательную активность пациентов и являются одними из ведущих факторов, снижающих качество жизни. Поэтому их предотвращение и/или отсрочи-

вание рассматривается сегодня как одно из основных направлений в лечении БП.

Важным инновационным методом борьбы с лекарственными осложнениями развернутой стадии БП стало применение специальной помпы для дозированного введения в двенадцатиперстную кишку геля леводопы/карбидопа (в соотношении 4 : 1). Леводопы/карбидопа гель для интестинального введения (ЛКИГ) в наилучшей степени обеспечивает стабильность фармакокинетики леводопы в крови и, следовательно, возможность постоянной дофаминергической стимуляции [5]. Для проведения инфузии под местной анестезией выполняется чрескожная эндоскопическая гастростомия и устанавливается портативная инфузионная помпа, подающая гель из кассеты через специальную маленькую трубку (зонд) в верхний отдел тонкого кишечника за связку Трейца, т.е. в место максимальной абсорбции леводопы. Сама помпа размещается в специальной сумке на ремне, что обеспечивает мобильность пациента в процессе хронической инфузионной терапии.

Показаниями к назначению ЛКИГ являются тяжелые, рефрактерные моторные флуктуации и дискинезии, сохраняющиеся несмотря на проводимую оптимизированную противопаркинсоническую пероральную терапию. Показано, что переход с пероральных форм леводопы на терапию ЛКИГ приводит к выраженному уменьшению моторных флуктуаций и суммарного времени периодов “выключения” (на 80%, в среднем на 4 ч в сутки), увеличению времени периодов “включения” без дискинезий (с 30 до 90%, в среднем на 4,5 ч в сутки), общему снижению тяжести моторных симптомов и повышению качества жизни [6–9]. Оптимизация доставки леводопы с помощью дуоденальной помпы способствует значительному снижению выраженности инвалидирующих дискинезий, которые наблюдаются на традиционных пероральных формах препарата [6, 7].

Цель настоящего обзора – обобщение опыта применения ЛКИГ, представленного в новейших публикациях 2019–2021 годов.

В наблюдательном исследовании GREENFIELD решалась задача оценки влияния ЛКИГ на моторные и немоторные симптомы и связанное с этим качество жизни пациентов, а также на бремя ухода за больными [10]. Были рекрутированы две когорты пациентов – ретроспективная (получавшие ЛКИГ от 1 до 7 лет перед первым оценочным визитом) и проспективная (прямое наблюдение после назначения ЛКИГ). Всего было включено 145 пациентов с БП из 14 итальянских центров, которые наблюдались на протяжении 2 лет исследования, при этом оценочные визиты проводились с годовыми интервалами (визит 2 спустя 1 год и визит 3 спустя 2 года). Первичной точкой оценки была сумма баллов пункта 39 раздела IV унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) – пропорция времени в период бодрствования на протяжении суток, в течение которого пациент находится в состоянии “выключения”. Вторичными конечными точками были: суммы баллов по разделам I, II и IV UPDRS (в состоянии “включения” и “выключения”); параметры дискинезии – тяжесть, длительность и т.д. (пункты 32–35 UPDRS); суммы баллов по опроснику качества жизни пациентов с БП (PDQ-39), шкале сна при БП (PDSS-2), опроснику ходьбы и падений (GFQ), опроснику нарушений импульсного контроля (QUIP-RS), а также шкале стресса для ухаживающих лиц (RSS).

Средняя длительность применения ЛКИГ к последнему оценочному визиту в настоящем исследовании составила  $2,8 \pm 1,7$  года. Средняя сумма баллов по пункту 39 UPDRS IV, которая на исходном визите составила  $2,0 \pm 0,81$ , достоверно снизилась (на 50–55%) на последнем визите (визит 2 –  $0,9 \pm 0,69$ ;  $p < 0,001$ ; визит 3 –  $1,0 \pm 0,75$ ;  $p < 0,001$ ). На визите 3 у пациентов наблюдалось достоверное уменьшение длительности дискинезии (–28%;  $p < 0,001$ ), связанной с дискинезией инвалидизации (–40%;  $p < 0,001$ ) и болезненной дискинезии (–50%;  $p < 0,001$ ). Положительные изменения на фоне применения ЛКИГ наблюдались также для некоторых немоторных симп-

томов, включая нарушения сна и импульсного контроля. Суммарно серьезные побочные эффекты имели место у 40 пациентов (27,6%), в том числе у 16,3% они были связаны с процедурой установки интестинального катетера или функционированием помпы.

Таким образом, полученные результаты подтверждают долговременную эффективность ЛКИГ в отношении симптомов БП (длительность периода “выключения”, выраженность дискинезий) и активности пациентов в повседневной жизни. В исследовании также показано, что ЛКИГ может быть более эффективной в отношении моторных флуктуаций и повседневной активности при более раннем назначении данного высокотехнологичного метода лечения.

Как известно, наряду с ЛКИГ для лечения флуктуаций симптомов у пациентов в развернутой стадии БП успешно применяется также глубинная стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS), связанная с имплантацией электродов в подкорковые ядра (субталамическое ядро, бледный шар). В связи с этим важной проблемой является создание рациональных алгоритмов отбора пациентов для проведения того или иного вида высокотехнологичного лечения. В статье A. Elkouzi et al. была оценена возможность совместного использования ЛКИГ у пациентов после DBS с целью улучшения контроля моторных флуктуаций [11]. В этом ретроспективном исследовании авторы провели скрининг большой базы данных больных БП, наблюдавшихся на протяжении многих лет в клинике Университета Флориды (США). В итоге были выявлены 6 пациентов, которым после DBS в силу сохранения резистентных флуктуаций подключили терапию с использованием ЛКИГ. Режим DBS был следующим: 3 пациента получали двустороннюю стимуляцию субталамического ядра, 2 – одностороннюю стимуляцию внутреннего сегмента бледного шара и 1 – двустороннюю стимуляцию бледного шара. Несмотря на имевшийся у пациентов первоначальный эффект DBS, с течением времени у всех вновь появились моторные флуктуации в ответ на

прием леводопы, которые были рефрактерными к любым попыткам перепрограммирования или коррекции схемы приема противопаркинсонических препаратов. Поэтому этим больным был предложен метод ЛКИГ как особая опция для дальнейшей оптимизации терапии.

У всех пациентов после начала инфузии ЛКИГ наблюдалось значительное улучшение с точки зрения выраженности моторных флуктуаций, с достоверным уменьшением длительности периода “выключения” ( $p = 0,024$ ); кроме того, у 3 пациентов исчезли эпизоды внезапных “выключений”. У 4 пациентов отмечено четкое улучшение качества жизни, оцениваемое по шкале PDQ-39, причем наиболее значимые изменения касались таких доменов, как активность в повседневной жизни ( $p = 0,068$ ), мобильность ( $p = 0,068$ ), социальный и телесный дискомфорт ( $p = 0,109$ ). У 4 пациентов на фоне добавления ЛКИГ уменьшилась длительность дневных дискинезий (у 2, напротив, дискинезии несколько усилились). Авторы статьи делают вывод о том, добавление терапии ЛКИГ пациентам в развернутой стадии БП, находящимся на DBS и испытывающим рефрактерные моторные флуктуации, является многообещающим подходом, способствуя как коррекции флуктуаций, так и повышению качества жизни. В исследовании показано, что ЛКИГ на фоне проводимой DBS эффективна независимо от стимулируемой в мозге мишени, оптимального либо субоптимального положения электродов в подкорковых ядрах и ряда других факторов. Такая “двойная” терапия может быть методом выбора для пациентов, у которых повторная нейрохирургическая операция (например, с целью имплантации второго электрода или изменения положения электродов) нежелательна в силу высокого риска возможных осложнений.

В работе W. Poewe et al. сравнивались эффективность и безопасность монотерапии ЛКИГ и политерапии с участием ЛКИГ на когорте больных GLORIA [12]. Исследование GLORIA (global long-term registry on efficacy and safety of LCIG in patients with advanced PD in routine

care) – это крупный многоцентровой наблюдательный регистр пациентов с развернутой стадией БП, получающих инфузии ЛКИГ, с длительностью наблюдения 2 года. Пациенты, вошедшие в исследование GLORIA, имели перед началом терапии ЛКИГ стабильные моторные флуктуации и ретроспективно были разделены на три группы: а) ЛКИГ в виде монотерапии; б) ЛКИГ в комбинации с оральной леводопой, например в ночные часы (группа монотерапии леводопой); в) ЛКИГ в комбинации с любыми другими противопаркинсоническими средствами (группа политерапии ЛКИГ). Из 356 пациентов 208 человек были на стабильном терапевтическом режиме (монотерапия ЛКИГ – 80 пациентов, монотерапия леводопой – 47, политерапия ЛКИГ – 81). Базовые характеристики были сходными у пациентов 3 групп. Пациенты из группы монотерапии ЛКИГ демонстрировали достоверное улучшение до 18 мес по показателям активности в повседневной жизни и качества жизни, а также достоверное улучшение до 24 мес по двигательным тестам шкалы UPDRS ( $p < 0,05$ ), времени “выключения” ( $p < 0,001$ ), времени “включения” с дискинезией ( $p < 0,01$ ) и немоторным симптомам ( $p < 0,01$ ). По сравнению с группой монотерапии ЛКИГ пациенты в группах монотерапии леводопой и политерапии ЛКИГ чаще имели ассоциированные с лечением побочные эффекты (в том числе дискинезии и серьезные побочные эффекты – перитонит, дислокация трубки и т.д.). Во всех группах было зарегистрировано небольшое число случаев полиневропатии ( $\leq 5\%$ ), что у 1 пациента из группы монотерапии леводопой привело к необходимости прекратить участие в исследовании.

Полученные результаты демонстрируют, что монотерапия ЛКИГ является эффективной терапевтической опцией у пациентов с развернутой стадией БП. При этом авторы отмечают, что в дальнейшей работе необходимо будет определить основные клинические предикторы, способные четко идентифицировать пациентов, которым на фоне ЛКИГ может быть рекомендовано прекращение одновременного

приема оральных препаратов леводопы и других противопаркинсонических средств.

В более поздней публикации на той же когорте GLORIA оценивалась долговременная эффективность ЛКИГ в отношении моторных и немоторных симптомов развернутой стадии БП [13]. Проведенный анализ касался итальянской выборки пациентов (60 больных из 7 специализированных центров). Согласно полученным данным, к 24-му месяцу лечения применение ЛКИГ приводило к уменьшению длительности “выключения” ( $-3,3 \pm 2,7$  ч;  $p < 0,0001$ ), улучшению балльной оценки по UPDRS II и III ( $-4,5 \pm 10,6$ ;  $p = 0,0333$  и  $-4,9 \pm 11,7$ ;  $p = 0,0229$  соответственно), уменьшению выраженности немоторных симптомов по шкале NMSS ( $-21,8 \pm 28,5$ ;  $p < 0,0001$ ) и суммы баллов по опроснику качества жизни PDQ-8 ( $-12,5 \pm 23,9$ ;  $p = 0,0173$ ) по сравнению с терапией оральными формами леводопы. Побочные эффекты ЛКИГ наблюдались у 16 больных (28,6%), самыми частыми из них были снижение массы тела (7,1%), полиневропатия (7,1%) и абдоминальная боль (5,4%). В исследовании было подтверждено, что ЛКИГ уменьшает выраженность моторных флуктуаций и немоторных симптомов, а также улучшает качество жизни в рамках 24-месячного наблюдения, при том что переносимость процедуры соответствовала установленному профилю безопасности ЛКИГ.

Как уже отмечалось, основной идеей применения ЛКИГ является преодоление проблемы короткого периода действия леводопы и пульсирующей дофаминергической стимуляции, что свойственно оральным препаратам леводопы. С целью более детальной оценки этого преимущества ЛКИГ было проведено наблюдательное ретроспективное исследование, в котором сопоставлялись 2 группы больных БП – получавших либо ЛКИГ, либо оральные формы леводопы [14]. В исследование вошел 61 пациент с БП (стадии III и IV по функциональной шкале Хен–Яра), которые были рекрутированы в одном специализированном румынском центре между 2009 и

2019 годами. При анализе полученных результатов путем множественной линейной регрессии были сделаны соответствующие поправки на возраст больных, длительность БП, длительность лечения и другие факторы, а пациенты были должным образом стратифицированы по стадиям II и III по Хен–Яру. В результате было установлено, что к концу 1-го года наблюдения средняя сумма баллов по шкале UPDRS III и II в группе ЛКИГ по сравнению с группой оральной леводопы уменьшилась на 15,6 (95% доверительный интервал 12,0–19,2;  $p < 0,001$ ) и 18,4 (13,8–22,9;  $p < 0,001$ ) соответственно. В группе ЛКИГ к концу 1-го года общая тяжесть симптомов, связанных с дискинезией, снизилась на 41,7%, а симптомов, связанных с моторными флуктуациями (“истощением” дозы и феноменом “включения-выключения”), – на 29,2%; соответствующие цифры в группе оральной леводопы составили к концу года 0 и 2,7%, что явно контрастирует с группой ЛКИГ. Авторы делают обоснованное заключение о том, что продолжительная дуоденальная инфузия ЛКИГ обеспечивает достоверное, клинически значимое снижение выраженности моторных флуктуаций по сравнению с терапией оральными формами леводопы у пациентов, находящихся в развернутой стадии БП.

Применение данного инновационного препарата способствует снижению риска полипрагмазии у пациентов на развернутых стадиях БП и позволяет перевести их на монотерапию ЛКИГ. Это было подтверждено в ходе международного обсервационного исследования в реальной клинической практике COSMOS [15]. В исследовании приняли участие 409 пациентов из 14 стран мира, все пациенты, включенные в исследование, использовали ЛКИГ в течение  $\geq 12$  мес, данные были собраны во время посещений в ходе исследования и ретроспективно. Длительность терапии ЛКИГ Дуодопа® составила в среднем  $35,8 \pm 23,2$  мес. В качестве первичной конечной точки оценивали процент пациентов, использующих ЛКИГ в качестве монотерапии (без дополнительных препаратов для лечения БП) в начале и через 3,

6, 9 и 12 мес соответственно. В результате 15,2% пациентов начали применение ЛКИГ в виде монотерапии, а 31,7% пациентов были переведены на монотерапию через 12 мес после начала исследования. Средняя продолжительность монотерапии ЛКИГ составила  $39,3 \pm 25,6$  мес. От начала ЛКИГ среднее время периодов “выключения” сократилось на 3,8; 4,6 и 3,9 ч в день для групп монотерапии ЛКИГ, дневной монотерапии ЛКИГ и политерапии с комбинацией с ЛКИГ соответственно, а продолжительность дискинезии уменьшилась на 1,7; 2,0 и 1,9 ч в день соответственно. Сообщенные нежелательные реакции соответствуют установленному профилю безопасности с низким уровнем прекращения приема (7,0%) из-за нежелательных реакций [15].

Весьма важный обобщающий обзор результатов лечения с использованием ЛКИГ вышел в апреле 2021 г. в журнале “Movement Disorders”. T. Tsunemi et al. провели поиск литературы по релевантным статьям (до 3 ноября 2020 г.) с помощью базы PubMed, дополненный поиском вручную [16]. Полученные статьи были классифицированы по ряду вопросов исследования, включая моторные и немоторные симптомы, функциональную активность и качество жизни пациентов, бремя ухаживающего персонала, оптимальные сроки начала лечения и продолжительность применения ЛКИГ, прекращение лечения, осложнения. Большинство подходящих исследований ( $n = 56$ ) были открытыми обсервационными исследованиями с относительно небольшим числом пациентов. Установлено, что ЛКИГ стабильно сокращает длительность периода “выключения” и увеличивает время “включения” без инвалидизирующей дискинезии, с различными эффектами данной формы леводопы в отношении длительности “включения” с инвалидизирующей дискинезией и манифестации двухфазной дискинезии. Более поздние данные свидетельствуют об определенных преимуществах ЛКИГ в отношении немоторных симптомов, качества жизни, повседневной активности и снижения нагрузки на лиц, осуществляющих уход. Возраст пациента не ока-

зывает значительного влияния на эффективность ЛКИГ. Частота прекращения инфузий ЛКИГ (в среднем от 17 до 26%) обычно определяется проблемами, связанными с устройством (помпа, трубки и т.д.), хотя возможность при необходимости легко прекратить данный вид терапии представляет собой одно из преимуществ использования ЛКИГ. Авторы на основании детального анализа большого числа публикаций отмечают, что терапия ЛКИГ может быть благоприятным вариантом для пациентов с развернутой стадией БП, у которых манифестируют выраженные флуктуации клинической симптоматики, преобладают немоторные проявления и/или имеет место высокий риск осложнений от использования других инвазивных высокотехнологичных методов терапии.

### Список литературы

1. Stacy M. Improving the detection of wearing-off. In: *New horizons in levodopa therapy*. Glasgow, 2006: 19-21.
2. Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н. Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(11):100-6.
3. Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, Bolam P, Burn D, Hindle JV, Brooks D. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's Disease* 2013;3(1):1-11.
4. Henry B, Duty S, Fox SH, Crossman AR, Brotchie JM. Increased striatal pre-proenkephalin B expression is associated with dyskinesia in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 2003 Oct;183(2):458-68.
5. Aquilonius SM, Mouradian MM. *Parkinson's disease: role of continuous dopaminergic stimulation*. Crowthorne, UK: ESP Bioscience; 2012.
6. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet. Neurology* 2014 Feb;13(2):141-9.
7. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall CM, Chatamra K, Robieson WZ, Benesh JA, Espay AJ. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Movement Disorders* 2015 Apr;30(4):500-9.
8. Palhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, Dizdar N, Linder J, Hauge T, Jansson R, Bergmann L, Kjellander S, Marshall TS. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: an open-label prospective observational study of effectiveness and tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016 Aug;29:17-23.
9. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, Hall C, Eaton S, Dubow J, Chatamra K, Benesh J. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *Journal of Parkinson's Disease* 2015;5(1):165-74.
10. Lopiano L, Modugno N, Marano P, Sensi M, Meco G, Solla P, Gusmaroli G, Tamma F, Mancini F, Quatralo R, Zangaglia R, Bentivoglio A, Eleopra R, Gualberti G, Melzi G, Antonini A. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study. *Journal of Neurology* 2019 Sep;266(9):2164-76.
11. Elkouzi A, Ramirez-Zamora A, Zeilman P, Barabas M, Eisinger RS, Malaty IA, Okun MS, Almeida L. Rescue levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy in Parkinson's disease patients with suboptimal response to deep brain stimulation. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019 Oct;6(10):1989-95.
12. Poewe W, Bergmann L, Kukreja P, Robieson WZ, Antonini A. Levodopa-carbidopa intestinal gel monotherapy: GLORIA registry, demographics, efficacy, and safety. *Journal of Parkinson's Disease* 2019;9(3):531-41.
13. Antonini A, Marano P, Gusmaroli G, Modugno N, Pacchetti C, Sensi M, Melzi G, Bergmann L, Zibetti M, Lopiano L. Long-term effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel on motor and non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease: results of the Italian GLORIA patient population. *Neurological Sciences* 2020 Oct;41(10):2929-37.
14. Popa LC, Leucuta DC, Tohanean N, Popa SL, Perju-Dumbrava L. Intrajejunal vs oral levodopa-carbidopa therapy in Parkinson disease: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2020 Nov;99(46):e23249.
15. Kleiner G, Fernandez HH, Chou KL, Fasano A, Duque KR, Hengartner D, Law A, Margolius A, Poon YY, Farret MS, Saleh P, Vizcarra JA, Steb-





bins GT, Espay AJ; PSG NoMoFA Study Group. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire. *Movement Disorders* 2021 Feb 15. doi: 10.1002/mds.28507. Online ahead of print.

16. Tsunemi T, Oyama G, Saiki S, Hatano T, Fukae J, Shimo Y, Hattori N. Intrajejunal infusion of levodopa/carbidopa for advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders* 2021 Apr 25. doi: 10.1002/mds.28595. Online ahead of print.

## Некоторые организационные аспекты применения леводопы/карбидопы геля для интестинального введения в Российской Федерации

В Российской Федерации получен положительный опыт применения ЛКИГ (Дуодопа®). Клиники Казанского медицинского университета, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и Научного центра неврологии принимали участие в международном клиническом исследовании эффективности и безопасности препарата Дуодопа®. Российская подгруппа составила 48 пациентов, возраст – 39–78 лет, длительность БП –  $10,2 \pm 4,8$  года. Дизайн исследования включал скрининговый период (до 28 дней), исходный визит с оценкой состояния пациента, период назальной титрации, установки гастроюнального зонда и длительной инфузии геля. В качестве критериев эффективности оценивали сокращение периодов “выключения”, наличие дезадаптирующих дискинезий, качество жизни пациентов (PDQ-39, EQ-5D, EQ), неврологический статус по унифицированной шкале оценки проявлений БП (UPDRS). По результатам исследования отмечалось статистически значимое укорочение периодов “выключения” на  $5,35 \pm 2,59$  ч/сут, статистически значимое удлинение периодов “включения” без усиления дезадаптирующих дискинезий на  $5,74 \pm 3,91$  ч/сут, увеличение периодов “включения” без дискинезий на  $4,42 \pm 4,53$  ч/сут. Отмечалась стабильная положительная динамика по шкалам UPDRS, PDQ-39 и устойчивое сокращение периодов “выключения”

более чем на 70%. Только 3 пациента (6,5%) нуждались в дополнительной терапии [1].

В настоящий момент в нашей стране решением Министерства здравоохранения РФ развернутым стадиям БП (стадии IV–V по Хен–Яру, леводопачувствительная БП с выраженными двигательными флуктуациями и гипердискинезиями при неэффективности пероральной терапии) **присвоен орфанный статус**.

Благодаря этому важному событию в Санкт-Петербурге началась успешная реализация программы применения ЛКИГ в рутинной практике. Так, в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова получен клинический опыт установки гастроюнальной стомы для осуществления терапии ЛКИГ (Дуодопа®) уже вне клинического исследования, в рамках программы государственных гарантий (ОМС). Описание клинического случая доступно на сайте Академии (<https://www.vmeda.org/popularsstat/uspeshnaya-realizacziya-innovacziionnogo-metoda-lecheniya-bolezni-parkinsona-s-pomoshhyu-pompy-dlya-dostavki-levodopa-karbidopa-intestinalnogo-gelya-duodopa/>).

### Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Залялова З.А., Тимофеева А.А., Литвиненко И.В., Скоромец А.А., Якупов Э.З., Ершова М.В., Киртаев С.Ю., Латыпова Г.Р., Полещук В.В., Богданова Р.Р. Практический опыт использования интестинального геля леводопа-карбидопа. Методические рекомендации. М., 2017. 40 с.

## Рефераты

### Является ли ответ на препараты леводопы валидным индикатором болезни Паркинсона?

Клинический диагноз болезни Паркинсона (БП) основывается на наличии в клинической картине синдрома паркинсонизма и поддерживающих критериев, которые включают четкий и выраженный положительный эффект дофаминергической терапии. Цель исследования заключалась в проверке указанного диагностического критерия на большой популяции пациентов с паркинсонизмом, у которых конкретная нозологическая форма была подтверждена морфологически. Были проанализированы клинические данные в электронной медицинской системе у всех пациентов с подтвержденным нейропатологическим диагнозом определенного заболевания, проявляющегося синдромом паркинсонизма. Исследование выполнено на базе Центра двигательных расстройств Университета Вашингтона (Movement Disorders Center at Washington University) между 1996 и 2018 годами. В исследование включались пациенты с паркинсонизмом и четкими данными аутопсии. В исследование вошло 257 пациентов, получающих дофаминергическую терапию. Выраженный или умеренный ответ на дофаминергическую терапию отмечался у 91,2% больных (166/182) с подтвержденным диагнозом БП, у 52% больных (13/25) с подтвержденным диагнозом мультисистемной атрофии, у 44,4% больных (8/18) с подтвержденным диагнозом прогрессирующего надъядерного паралича и у 1 пациента (из 8) с подтвержденным диагнозом кортикобазальной дегенерации. Остальным 24 паци-

ентам был поставлен другой диагноз (болезнь Гентингтона, болезнь Крейтцфельда–Якоба, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация с накоплением железа и др.), при этом у 9 из них имелся умеренный ответ на дофаминергическую терапию. Таким образом, в исследовании показано, что существенный ответ на дофаминергическую терапию является довольно частым и характерен не только для БП. При других нейродегенеративных заболеваниях, ассоциированных с паркинсонизмом, заметный ответ на данную терапию также возможен, однако встречается реже.

*Martin W.W. et al. Is levodopa response a valid indicator of Parkinson's disease? Mov. Disord. 2021;36:948-54.*

### Объем холинергических базальных структур переднего мозга может быть прогностическим фактором нарушения ходьбы при болезни Паркинсона

Нарушения ходьбы являются ранним инвалидизирующим признаком болезни Паркинсона (БП), который обычно рефрактерен к дофаминергической терапии. Кортикальная холинергическая система, берущая начало в базальном ядре Мейнерта базальных отделов переднего мозга, может быть вовлечена в механизмы локомоции. Однако достоверно не известно, связан ли дегенеративный процесс в указанной области с ухудшением ходьбы при БП. С целью оценки этой ассоциации изучали связь между субрегиональными объемами базальных отделов переднего мозга и прогрессированием нарушений ходьбы при БП. В исследование было включено 99 больных БП и 47 лиц

контрольной группы, у которых проводилась инструментальная оценка непрерывной ходьбы по дорожке в течение 2 мин, при этом было выделено 16 пространственно-временных характеристик. Оценка проводилась исходно и через 3 года наблюдения. Измерение субрегиональных объемов базальных отделов переднего мозга осуществлялось исходно с использованием данных магнитно-резонансной томографии и региональной карты, полученной на основании результатов аутопсийных гистологических исследований. С помощью унивариантного анализа оценивали перекрестные ассоциации между субрегиональными объемами и ходьбой. В линейных моделях со смешанными эффектами определяли способность предсказания изменения объемов исследуемых церебральных областей при продолжающемся изменении походки. В работе не было отмечено поперечных, возрастзависимых взаимоотношений между субрегиональными объемами и походкой. Однако объем базального ядра Мейнерта специфично для БП предсказывал долговременные изменения походки. В частности, меньший объем базального ядра Мейнерта предсказывал увеличение вариальности времени шага ( $p = 0,019$ ) и укорочение времени качания ( $p = 0,015$ ), а меньший объем задней порции ядра предсказывал сокращение длины шага ( $p = 0,007$ ) и повышение вариальности времени шага ( $p = 0,041$ ). Таким образом, это первое исследование, в котором продемонстрировано, что дегенерация в области холинергической системы может предсказывать прогрессирование нарушений ходьбы при БП. Более детальная



оценка данного показателя может сделать его новым биомаркером для определения нарушения подвижности и падений в будущем.

*Wilson J. et al. Cholinergic basal forebrain volumes predict gait decline in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2021;36:611-21.*

### Идентификация генов-кандидатов при болезни Паркинсона с помощью интегративного анализа данных полногеномного исследования ассоциаций, экспрессии и эпигенетики

Проведение исследований по полногеномному поиску ассоциаций (genome wide association studies, GWAS) при болезни Паркинсона (БП) способствовало открытию большого количества локусов, ассоциированных с повышенным риском заболевания. Улучшение понимания функционирования генов в этих локусах может служить ключом к раскрытию патогенеза БП. Целью работы являлось изучение генов и геномных процессов, лежащих в основе риска развития спорадической БП. В данном генетическом исследовании по поиску ассоциаций использовались биоинформатические инструменты Coloc и TWAS (transcriptome-wide association study – транскриптомное исследование по поиску ассоциаций) для интеграции данных GWAS по типу случай–контроль, опубликованных в 2017 г., с данными экспрессии (от Braineac, the Genotype-Tissue Expression (GTEx) и CommonMind) и метилирования (получены из образцов головного мозга пациентов с БП Великобритании). Идея работы состояла в выявлении предполагаемых механизмов экспрессии генов и сплайсинга, ассоциированных с полученными для БП данными GWAS. В работе были представлены гены-кандидаты с отражением специфики клеток, сети совмест-

ной экспрессии генов и сети белок–белковых взаимодействий. При анализе на уровне экспрессии генов было выявлено 5 генов (*WDR6* [OMIM 606031], *CD38* [OMIM 107270], *GPNMB* [OMIM 604368], *RAB29* [OMIM 603949] и *TMEM163* [OMIM 618978]), которые реплицировались с использованием систем Coloc и TWAS в наборах данных GTEx и Braineac. Еще для 6 генов (*ZRANB3* [OMIM 615655], *PCGF3* [OMIM 617543], *NEK1* [OMIM 604588], *NUPL2* [NCBI 11097], *GALC* [OMIM 606890] и *CTSB* [OMIM 116810]) были получены данные о БП-ассоциированных нарушениях сплайсинга. Анализ специфичности экспрессии показал, что экспрессия генов является более выраженной в клетках глии по сравнению с нейронами. При анализе взвешенных сетей коэкспрессии генов, выполненном на наборе данных GTEx, было установлено, что ген *NUPL2* является при развитии БП ключевым геном в трех модулях, вовлеченных в катаболические процессы и ассоциированных с убиквитинированием белков, особенно в прилежащем ядре, хвостом ядра и скорлупе. Гены *TMEM163* и *ZRANB3* важны в модулях лобной коры и хвостатого ядра соответственно, что указывает на роль дисрегуляции клеточной сигнализации и коммуникации в этих отделах у больных БП. При анализе взаимодействия белков и моделировании с использованием случайных сетей было продемонстрировано, что гены-кандидаты в значительно большей степени взаимодействуют с известными менделевскими белками, ассоциированными с БП и паркинсонизмом, чем это можно было бы ожидать при наличии лишь случайной связи.

*Kia D.A. et al. Identification of candidate Parkinson disease genes by integrating genome-wide association study, expression, and epigenetic data sets. JAMA Neurol. 2021;78:464-72.*

### Обнаружение α-синуклеина методом индуцированной вибрацией конверсии в режиме реального времени у пациентов с изолированным нарушением поведения в REM-фазу сна: продольное наблюдательное исследование

Изолированное нарушение поведения в REM-фазу сна (isolated REM sleep behavior disorder, IRBD) может являться продромальной стадией α-синуклеинопатии при болезни Паркинсона (БП) и деменции с тельцами Леви (ДТЛ). Метод амплификации аминокислотных последовательностей с использованием индуцированной вибрацией конверсии в режиме реального времени (ИВК-РВ) демонстрирует высокие чувствительность и специфичность для обнаружения в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) аномально конформированного α-синуклеина у пациентов с БП и ДТЛ. В исследовании устанавливали, можно ли этим методом обнаружить α-синуклеин в ЦСЖ у пациентов с IRBD и может ли этот подход использоваться в качестве биомаркера продромальной стадии α-синуклеинопатии. Взятие образцов ЦСЖ производилось при люмбальной пункции у пациентов с полисомнографически подтвержденным IRBD, а также у здоровых лиц контрольной группы. Набор пациентов осуществлялся на базе центра расстройств сна в Барселоне (Испания). Образцы ЦСЖ хранили до выполнения анализа методом ИВК-РВ. После выполнения люмбальной пункции участникам проводилась клиническая оценка неврологического статуса каждые 3–12 мес. Показатели выживаемости оценивались с использованием метода Каплана–Мейера, от

даты люмбальной пункции до даты диагностики любого нейродегенеративного заболевания или до даты последнего контрольного визита в период наблюдения. В исследовании было включено 52 пациента с IRBD и 40 здоровых лиц группы контроля, сопоставимых по возрасту, полу и длительности наблюдения. Результаты исследования ЦСЖ на  $\alpha$ -синуклеин методом ИВК-РВ были положительными у 47 пациентов с IRBD (90%) и у 4 лиц группы контроля (10%). Таким образом, чувствительность этого метода составила 90,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 79,4–95,8), специфичность – 90,0% (95% ДИ 76,9–96,0). Средний срок наблюдения от момента выполнения люмбальной пункции до окончания исследования составил  $7,1 \pm 2,8$  года у пациентов с IRBD и  $7,7 \pm 2,9$  года в группе контроля. В процессе наблюдения у 32 пациентов (62%) были диагностированы БП или ДТЛ – в среднем через  $3,4 \pm 2,6$  года после люмбальной пункции, при этом у 31 из них (97%) исследование на  $\alpha$ -синуклеин в исходной точке было положительным. При анализе с использованием метода Каплана–Мейера было установлено, что пациенты с IRBD и отрицательным результатом исследования  $\alpha$ -синуклеина в ЦСЖ имеют достоверно меньший риск развития БП или ДТЛ через 2, 4, 6, 8 и 10 лет после люмбальной пункции по сравнению с пациентами, имеющими положительный результат (отношение рисков 0,024; 95% ДИ 0,003–0,177). Таким образом, у пациентов с IRBD метод ИВК-РВ позволяет обнаружить  $\alpha$ -синуклеин с нарушенной пространственной структурой с чувствительностью и специфичностью 90%, а положительная проба на  $\alpha$ -синуклеин ассоциирована с повышенным риском развития в последующем БП или ДТЛ. Обнаружение  $\alpha$ -синуклеина в

ЦСЖ представляет собой потенциальный маркер продромальной стадии БП и ДТЛ.

*Iranzo A. et al. Detection of  $\alpha$ -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. Lancet. Neurol. 2021;20:203–12.*

### Расширение спектра двигательных расстройств, ассоциированных с экспансией гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72*

Экспансия гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72* – одна из самых частых генетических причин лобно-височной деменции (ЛВД) и бокового амиотрофического склероза (БАС). Целью работы было установление частоты и феноменологии двигательных расстройств у носителей экспансии гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72* путем ретроспективного анализа медицинской документации пациентов. Проанализирована медицинская документация 40 носителей экспансии повторов в гене *C9orf72*, у 17 из которых в клинической картине имелись те или иные двигательные расстройства. У 6 из 17 пациентов двигательные расстройства отмечались в дебюте заболевания, у 2 из 17 пациентов они были единственным проявлением заболевания. При этом признаки ЛВД были выявлены у 13 из 17 пациентов, БАС – у 5 из 17 пациентов; у 2 из 17 пациентов отсутствовали признаки БАС и ЛВД. У 13 из 17 пациентов отмечалось более 1 двигательного расстройства. Наиболее частыми двигательными расстройствами были паркинсонизм и тремор (напоминающий синдром эссенциального тремора), каждый из которых отмечался у 11 из 17 больных. Дистальный стимул-специфичный миоклонус в руках был выявлен у 6 из 17 пациентов,

цервикальная дистония – у 5 из 17. Хорея имела место у 5 из 17 пациентов, у 4 из которых наблюдались выраженные орофациальные дискинезии. Самой частой комбинацией двигательных расстройств было сочетание тремора и паркинсонизма – у 8 из 17 пациентов, у 5 из которых также отмечались миоклонии. У носителей экспансии повторов в гене *C9orf72* без двигательных расстройств имел место более короткий период наблюдения, причем среди них было больше пациентов с БАС, однако эти результаты не подтвердились при использовании поправки на множественное сравнение. Таким образом, было установлено, что двигательные расстройства весьма часто встречаются у носителей экспансии повторов в гене *C9orf72*. Они могут предшествовать проявлениям БАС или ЛВД либо даже возникать изолированно. Паркинсонизм, тремор и миоклонии встречаются чаще всего при данном фенотипе заболевания.

*Estevez-Fraga C. et al. Expanding the spectrum of movement disorders associated with *C9orf72* hexanucleotide expansions. Neurol. Genet. 2021;7(2):e575.*

### Утомляемость при гипокинетических, гиперкинетических и функциональных двигательных расстройствах

Утомляемость представляет собой непреодолимое чувство усталости, недостатка энергии или потребность в дополнительных усилиях. Эти симптомы присутствуют при всех видах деятельности и непропорциональны ей, не облегчаются отдыхом или сном и часто мешают выполнению умственных и/или физических задач. Утомляемость встречается у 2–11% лиц в общей популяции и часто имеет место у пациентов с хроническими заболеваниями и неврологическими рас-



стройствами. Был выполнен обзор литературы, в котором внимание акцентировалось на эпидемиологии, патофизиологических механизмах утомляемости и существующих подходах к лечению. При анализе опубликованных работ было установлено, что утомляемость при болезни Паркинсона (БП) отмечается примерно у половины пациентов, причем у 1/3 из них это наиболее инвалидирующий симптом, и он является сильным предиктором снижения качества жизни. Утомляемость может возникать на ранних стадиях заболевания и может не коррелировать с тяжестью моторных симптомов, однако отмечается ее корреляция с другими немоторными проявлениями, такими как апатия, тревожность и расстройства сна. Также было отмечено, что дисфункция вегетативной нервной системы усугубляет утомляемость. В 7 исследованиях, посвященных утомляемости при атипичном и вторичном паркинсонизме, наблюдалась высокая частота встречаемости этого симптома (55–80%), при этом не выявлено корреляций с каким-либо клиническим подтипом. Умеренно тяжелая степень утомляемости также отмечается в 46% случаев дистонии. Наиболее часто утомляемость встречается у больных с генерализованной дистонией, цервикальной дистонией и фокальной дистонией (не краниальной). У 30,0–52,5% пациентов с эссенциальным тремором также отмечается утомляемость, выраженность которой может в определенной степени модулироваться наличием депрессии. Утомляемость является наиболее частым симптомом, о котором сообщают пациенты с функциональными двигательными расстройствами (до 78%), что может препятствовать эффективной реабилитации таких больных. Большинство исследований патофизиологии утомляемости прове-

дены у пациентов с БП, при этом предполагается 3 возможных механизма ее развития: 1) нарушение корково-подкорковых взаимосвязей; 2) дисбаланс нейротрансмиттеров (серотонинергическая дисфункция); 3) нейровоспалительные механизмы (повышение уровней провоспалительных нейромедиаторов). Предположительно, развитие утомляемости может быть следствием дисбаланса нейротрансмиттеров в петле между лобными долями и базальными ядрами, что приводит к дезинтеграции сенсорных, моторных и аффективных входящих сигналов и нарушению перцептивных аспектов движений, таких как мотивация к действию и воспринимаемое усилие. Данных о лечении утомляемости в литературе совсем немного, причем большинство работ касается БП. В некоторых исследованиях отмечен положительный эффект препаратов, модулирующих дофаминергическую передачу (разагилин, прамипексол, ротигодин), психостимуляторов (кофеин, метилфенидат), трициклических антидепрессантов (доксепин), аэробных физических нагрузок. Требуется дальнейшие, более масштабные исследования по изучению данного феномена при БП и других расстройствах движений.

*Di Vico I.A. et al. Fatigue in hypokinetic, hyperkinetic, and functional movement disorders. Parkinsonism Relat. Disord. 2021; Mar 29;S1353-8020(21)00111-5.*

### **Иммуногистохимическая детекция синуклеинопатии в коже при идиопатическом нарушении поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз и паркинсонизме**

В недавних исследованиях были обнаружены депозиты аномального  $\alpha$ -синуклеина в доступных для биопсии участках периферической

нервной системы при болезни Паркинсона (БП), что имеет большое значение для клинической диагностики. Более того, было выявлено, что эти депозиты возникают в ранний период заболевания, и это может позволить диагностировать продромальную стадию БП. Целью исследования являлась разработка и тестирование автоматизированного иммуногистохимического анализа в светлом поле кожных депозитов для визуализации патологического  $\alpha$ -синуклеина у пациентов с идиопатическим нарушением поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement, REM), БП, атипичным паркинсонизмом и в контрольной группе. Для разработки метода использовались аутопсийные образцы кожи 28 пациентов с подтвержденной по данным аутопсии болезнью диффузных телец Леви и 23 лиц контрольной группы. С целью обнаружения патологического  $\alpha$ -синуклеина образцы кожи окрашивались двойным иммуногистохимическим методом с обнаружением  $\alpha$ -синуклеина, фосфорилированного в 129-м положении (маркер патологического  $\alpha$ -синуклеина), и общенейронального маркерного продукта гена 9,5 (pan-neuronal marker protein gene product 9.5; идентификация нервных окончаний в коже). После валидации методики была выполнена панч-биопсия кожи (3 мм) в паравертбральной области (С8) у 79 субъектов (28 – с идиопатическим расстройством поведения в REM-фазу сна, 20 – с БП, 10 – с атипичным паркинсонизмом, 21 – контроль). Лица, оценивавшие биопсийные образцы, были заслеплены относительно клинического диагноза. Данная иммуногистохимическая методика позволила отличить патологический  $\alpha$ -синуклеин от непатологического с помощью комбинированной обработки фосфатазой и протеазой. Среди аутопсийных

образцов положительными на  $\alpha$ -синуклеин были 26 из 28 образцов пациентов с болезнью диффузных телец Леви и ни одного образца от 23 лиц контрольной группы. Среди образцов, взятых с помощью панч-биопсии, положительными на  $\alpha$ -синуклеин были 23 образца (82%) из группы идиопатического расстройства поведения в REM-фазу сна, 14 (70%) – из группы БП, 2 (20%) – из группы атипичного паркинсонизма (мультисистемная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич) и ни одного из контрольной группы. По окончании 3-летнего периода наблюдения у 8 пациентов из группы идиопатического расстройства поведения в REM-фазу сна произошла феноконверсия в определенный нейродегенеративный синдром в соответствии с полученными ранее результатами биопсии (у 4 из 6 лиц с положительными результатами биопсии была диагностирована БП, у 2 – деменция с тельцами Леви; из 2 лиц с отрицательными результатами биопсии у одного была диагностирована возможная мультисистемная атрофия, у другого – деменция без паркинсонизма). Таким образом, даже 3-миллиметровая панч-биопсия является перспективным методом для обнаружения патологического  $\alpha$ -синуклеина в коже с целью диагностики как клинической, так и подромальной стадии БП.

*Al-Qassabi A. et al. Immunohistochemical detection of synuclein pathology in skin in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinsonism. Mov. Disord. 2021;36:895-904.*

### Ассоциации фосфорилированного тау-181 и легких цепей нейрофиламентов с нейродегенерацией

Фосфорилированный тау в 181-м положении треонина (ф-тау-181) в плазме крови предложен в качестве

легкодоступного биомаркера патологии, характерной для болезни Альцгеймера (БА), но его способность отражать прогрессирование заболевания остается неясной. Целью исследования являлось изучение потенциала длительного измерения ф-тау-181 плазмы крови для оценки прогрессирования нейродегенерации и когнитивных нарушений у пациентов с БА по сравнению с легкими цепями нейрофиламентов (НФЛ), которые являются неспецифическим маркером повреждения нейронов. В продольное когортное исследование были включены данные из исследования Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, которое проводилось с 1 февраля 2007 г. по 6 июня 2016 г. Последовательный забор крови выполнялся в срок до 8 лет. Измерение уровня ф-тау-181 в плазме крови проводилось в 2020 г. Это было многоцентровое наблюдательное исследование, включавшее 1113 участников, в том числе лиц без когнитивных нарушений и пациентов с когнитивными расстройствами (умеренные когнитивные расстройства и деменция при БА). Участники включались в исследование, если для них были доступны результаты определения ф-тау-181 и НФЛ в плазме крови и данные как минимум одного исследования с помощью позитронной эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой или структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненного во время одного из визитов. Критериями исключения служили выявление любого неврологического расстройства, отличного от БА, наличие инфекции, множественных лакун по данным МРТ, а также наличие любого системного заболевания, которое могло бы затруднить выполнение протокола. Уровень ф-тау-181 и НФЛ измерялся с использованием технологии SiMoa (Single molecule array). Из 1113 участников

(600 мужчин (53,9%); средний возраст  $74 \pm 7,6$  года) у 378 (34%) не имелось когнитивных нарушений, у 735 (66%) наблюдались когнитивные расстройства. В группе когнитивных нарушений у 537 пациентов (73,1%) отмечались умеренные когнитивные расстройства, у 198 (26,9%) – деменция альцгеймеровского типа. При продольных исследованиях уровень ф-тау-181 оказался ассоциированным с ухудшением когнитивных функций, проспективным снижением метаболизма глюкозы и объема серого вещества в высокоспецифичных для БА регионах головного мозга. Эти ассоциации ограничивались пациентами с положительным анализом на  $\beta$ -амилоид. Как ф-тау-181, так и НФЛ плазмы были независимо ассоциированы с состоянием когнитивных функций и нейродегенерацией в регионах головного мозга, обычно поражаемых при БА. Однако уровень НФЛ был также ассоциирован с нейродегенерацией в регионах головного мозга за пределами церебральных областей, типичных для БА, у пациентов с отрицательным анализом на  $\beta$ -амилоид. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что ф-тау-181 в плазме крови является доступным и специфичным для БА (в отличие от НФЛ) маркером для прогнозирования и мониторинга нейродегенеративного процесса и развивающихся когнитивных нарушений.

*Moscoso A. et al. Longitudinal associations of blood phosphorylated Tau181 and neurofilament light chain with neurodegeneration in Alzheimer disease. JAMA Neurol. 2021;78:396-406.*

### Клинико-патологическое изучение двигательных расстройств при лобно-височной долевого дегенерации

Целью работы являлось детальное описание корреляций феноменологии и нейропатологических



изменений с двигательными нарушениями при лобно-височной долевого дегенерации (ЛВДД). В когортном исследовании клинические данные о двигательных расстройствах были ретроспективно собраны из медицинских карт пациентов с диагнозом ЛВДД, подтвержденным в последующем по данным аутопсии. Исследование проведено на базе Queen Square Brain Bank с января 2010 г. по декабрь 2018 г. Нейродегенеративная патология оценивалась согласно принятым международным консенсусным критериям. В исследование было включено 55 пациентов (35 мужчин (64%)), медиана возраста составила 58,8 (52,6–63,9) года, длительность заболевания – 9,6 (6,2–12,9) года. Двигательные расстройства были отмечены у 19 пациентов (35%), различий между подтипами ЛВДД не наблюдалось. Наиболее часто встречались синдром паркинсонизма (9 пациентов (16%)) – обычно в качестве дополнительного признака в более поздний период заболевания, а также кортикобазальный синдром (7 пациентов (13%)) – часто в качестве симптома дебюта. У 2 пациентов (4%) отмечался фенотип прогрессирующего надъядерного паралича (синдром Ричардсона), у 1 – тремор действия. Паркинсонизм часто был симметричным (67%), с плохим ответом на препараты леводопы. Дегенерация черной субстанции отмечалась у 37 пациентов (67%), однако корреляции с двигательными расстройствами не выявлено. У пациентов с болезнью Пика имели место менее выраженная дегенерация черной субстанции и лучший ответ на препараты леводопы. Таким образом, двигательные расстройства могут встречаться при всех подтипах ЛВДД, чаще в качестве более позднего симптома заболевания (паркинсонизм) или, напротив, в дебюте болезни (кортикобазальный син-

дром). Лежащий в основе заболевания патофизиологический процесс, наиболее вероятно, вовлекает структуры за пределами пресинаптической стриатонигральной системы.

*De Pablo-Fernández E. et al. Clinicopathologic study of movement disorders in frontotemporal lobar degeneration. Mov. Disord. 2021;36:632–41.*

### **Гипометилирование области гена *SNCA* при идиопатическом нарушении поведения в REM-фазу сна ассоциировано с феноконверсией**

Гипометилирование области интрона 1 гена  $\alpha$ -синуклеина (*SNCA*) широко описано среди пациентов с  $\alpha$ -синуклеинопатиями. Идиопатическое нарушение поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (rapid eye movement, REM) считается продромальной стадией  $\alpha$ -синуклеинопатий. Метилирование интрона 1 гена *SNCA* у пациентов с нарушением поведения в REM-фазу сна ранее не изучалось. Целью исследования была оценка метилирования интрона 1 гена *SNCA* в крови у указанной категории пациентов и определение его биомаркерной роли с целью прогнозирования феноконверсии и мониторинга прогрессирования заболевания. В исследование было включено 78 пациентов с подтвержденным по данным полисомнографии нарушением поведения в REM-фазу сна и 74 лица группы контроля. За период наблюдения, составивший в среднем 3,75 года, у 16 пациентов произошла феноконверсия в нейродегенеративное заболевание (конвертеры), у 59 пациентов такой феноконверсии не произошло (неконвертеры). Выделение ДНК из крови производилось исходно в момент включения в исследова-

ние, а также при последующем наблюдении у 27 пациентов. Уровень метилирования оценивался с использованием методов бисульфитного пиросеквенирования, после чего проводилось сравнение между пациентами и группой контроля, конвертерами и неконвертерами, исходно и в процессе наблюдения. В итоге у пациентов по сравнению с группой контроля выявлено гипометилирование в областях CpG (cytosine-phosphate-guanine – цитозин-фосфат-гуанин) 10, 11, 12, 13, 17. Гипометилирование в области CpG 17 было ассоциировано с повышенным риском клинической феноконверсии, который в дальнейшем усиливался при наличии небольших двигательных расстройств. Кроме того, было выявлено, что последующее снижение уровня метилирования в областях CpG 14, 15 и 16 ассоциировано с прогрессированием заболевания. Таким образом, уровни метилирования  $\alpha$ -синуклеина могут быть полезными биомаркерами для скрининга пациентов, прогнозирования феноконверсии и мониторинга прогрессирования заболевания.

*Li Y. et al. Hypomethylation of *SNCA* in idiopathic REM sleep behavior disorder associated with phenoconversion. Mov. Disord. 2021;36:955–62.*

### **Безопасность и эффективность тилавонемаба при прогрессирующем надъядерном параличе: рандомизированное плацебоконтролируемое исследование фазы 2**

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – нейродегенеративное заболевание, ассоциированное с агрегацией тау-белка. Тилавонемаб (ABBV-8E12) является моноклональным антителом, которое связывается с N-концом человеческого тау-белка. В иссле-

довании оценивали безопасность и эффективность тилавонемаба в лечении ПНП. Представлены результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования фазы 2, которое проводилось на базе 66 больниц и клиник Австралии, Канады, Франции, Германии, Италии, Японии, Испании и США. В исследовании включались участники в возрасте  $\geq 40$  лет, у которых был диагностирован возможный или вероятный ПНП (с длительностью симптомов менее 5 лет) и которые были способны сделать 5 шагов с минимальной поддержкой. Участники исследования были разделены случайным образом на 3 равные группы, получавшие 2000 мг тилавонемаба, 4000 мг тилавонемаба или плацебо; препараты вводились внутривенно на 1-й, 15-й и 29-й дни, затем каждые 28 дней до конца 52-й недели лечения. Рандомизация проводилась специалистом, который не участвовал в других аспектах исследования. Первичной конечной точкой было изменение общей суммы баллов по рейтинговой шкале ПНП (Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale, PSPRS) от исходного уровня до 52-й недели. Производился мониторинг нежелательных явлений у участников, получивших как минимум 1 дозу исследуемого препарата. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, номер NCT02985879. Между 12 декабря 2016 г. и 31 декабря 2018 г. было скринировано 466 участников, из них 378 были рандомизированы в исследование. Исследование закончено 3 июля 2019 г. Как минимум 1 дозу исследуемого препарата получили 377 участников, которые были включены в анализ эффективности и безопасности (2000 мг – 126 человек, 4000 мг – 125, плацебо – 126). Среднее изменение по методу наименьших

квадратов от исходного уровня к 52-й неделе лечения по шкале PSPRS было сходным во всех группах. У большинства участников отмечено не менее 1 нежелательного явления (при дозе 2000 мг – у 42 (33%), 4000 мг – у 54 (43%), в группе плацебо – у 49 (39%)). Пропорция пациентов с серьезными нежелательными явлениями была сходной во всех группах. Наиболее частым серьезным нежелательным явлением были падения (4–5% во всех группах). Двадцать шесть участников умерли в период исследования (при дозе 2000 мг – 9 (7%), 4000 мг – 9 (7%), в группе плацебо – 8 (6%)), но ни одна из смертей не была связана с исследуемым препаратом. Таким образом, профиль безопасности был сходным во всех группах. Благоприятных эффектов от лечения не зарегистрировано. Несмотря на то что в исследовании не получено данных об эффективности применения тилавонемаба при ПНП, полученные результаты предоставляют потенциально полезную информацию для будущих исследований пассивной иммунизации с использованием антител к тау-белку при ПНП.

*Höglinger G.U. et al. Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. Neurol. 2021;20:182-92.*

**Аллельная  
и фенотипическая  
гетерогенность  
джанктофилина-3,  
ассоциированная  
с синдромами нарушений  
развития и двигательными  
расстройствами**

Джанктофилин-3 принадлежит к группе белков соединительного комплекса, вовлеченного в регуляцию возбудимости нейронов и участвующего в формировании

соединительных мембранных структур между потенциалзависимыми ионными каналами и эндоплазматическими (рианодиновыми) ретикулярными рецепторами. Моноаллельная экспансия тринуклеотидных повторов, локализованная в гене джанктофилина-3 (*JPH3*), является причиной редкого аутосомно-доминантного заболевания с поздним началом, клиническая картина которого напоминает болезнь Гентингтона; в связи с этим данная нозологическая форма обозначается как гентингтоноподобное заболевание 2-го типа (Huntington disease-like 2, HDL2; MIM# 606438). Типичная клиническая картина HDL2 представлена дебютом в среднем возрасте со снижения массы тела и нарушений координации, которые в последующем прогрессируют с постепенным развитием хореи, дистонии, ригидности, брадикинезии, гиперрефлексии, нарушений речи и тремора. Также часто наблюдаются психиатрические симптомы (депрессия, апатия, тревога и др.) и когнитивные нарушения, достигающие стадии деменции. Хотя точные молекулярные механизмы, лежащие в основе этого заболевания, неизвестны, считается, что в патофизиологии HDL2 играют роль усиление функции токсического транскрипта, содержащего тринуклеотидную экспансию, а также нарушение экспрессии нормального аллеля *JPH3*. Заболевание является довольно редким, оно встречается с частотой примерно 1% среди пациентов с фенокопией болезни Гентингтона и отрицательным результатом при скрининге “гентингтоновского” гена *HTT*. В обозреваемом исследовании приведены данные о новой мутации в гене *JPH3*, обнаруженной путем полноэкзомного секвенирования, которая является гомозиготной и приводит к синтезу укороченной версии белка



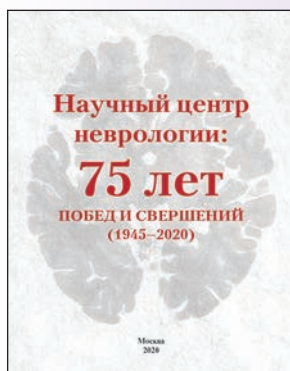


[NM\_020655.4: c.17405dup; p. (Val581Argfs\*137)]. Эта мутация была выявлена у пациентки с множественными аномалиями развития (включая задержку моторного развития, нарушение социального взаимодействия,

нарушения речи и когнитивные нарушения) и пароксизмальной дистонией, которая дебютировала в раннем младенческом возрасте. Таким образом, полученные в исследовании данные расширяют спектр мутаций и клинических

фенотипов, ассоциированных с геном *JPH3*.

*Bourinaris T. et al. Allelic and phenotypic heterogeneity in Junctophilin-3 related neurodevelopmental and movement disorders. Eur. J. Hum. Genet. 2021; Apr 6. doi: 10.1038/s41431-021-00866-1. Online ahead of print.*



**Научный центр неврологии:  
75 лет побед и свершений (1945–2020) /  
Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина**

Издание посвящено истории и современному этапу развития одного из крупнейших медицинских научно-исследовательских центров нашей страны – Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научный центр неврологии”, отмечающего в этом году свое 75-летие. Описаны основные вехи изучения сосудистых, демиелинизирующих, дегенеративных заболеваний нервной системы, критических состояний, заболеваний периферической нервной системы. Представлена история становления нейрореаниматологии, восстановительной неврологии, нейрогенетики, функциональной и стереотаксической нейрохирургии и других разделов нейронаук, в развитии которых пионерскую роль сыграли исследования

сотрудников Центра. Сегодня Научный центр неврологии – это уникальный сплав специалистов клинического и экспериментального профиля и передовое оборудование, что позволяет создавать новейшие диагностические, лечебные, исследовательские технологии (от прецизионной нейромодуляции и генной терапии до разработок в области искусственного интеллекта и машинного обучения), а также эффективно внедрять результаты фундаментальных исследований в клинику. Раскрываются перспективы дальнейшего развития разрабатываемых коллективом Центра приоритетных научных направлений, таких как структурно-функциональные основы нейропластичности в норме и при патологии, робот-ассистивные технологии и нейроинтерфейсы, малоинвазивная нейрохирургия, молекулярные методы персонализированной неврологии, экспериментальное моделирование заболеваний нервной системы, клеточная нейробиология и др. *Издание предназначено для неврологов, нейрохирургов, реабилитологов, нейрофизиологов, нейробиологов, ученых и врачей других специальностей, а также для всех, кто интересуется историей нейронауки, ее сегодняшним днем и перспективами.*

Эту и другие книги издательства “Атмосфера” вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru>, в интернет-магазине OZON (<https://www.ozon.ru/seller/8932/>) или по телефону: (495) 730-63-51

# Стирание личности, задокументированное Уильямом Утермоленом

С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>, Г.В. Ходасевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

<sup>2</sup> ООО “Издательское предприятие “Атмосфера” (Москва)

Диагноз “болезнь Альцгеймера” художнику Уильяму Утермолену был поставлен в 1995 г., когда ему был 61 год. В течение следующих 5 лет он продолжал создавать автопортреты, свидетельствующие о мучительной деградации, ведущей к окончательному и полному стиранию личности под воздействием прогрессирующей деменции. Его уникальные работы представляют обреченного, но борющегося за сохранение своей личности перед лицом неумолимой болезни человека.

Уильям Утермолен родился в 1933 г. в Филадельфии в семье перебравшихся в США немецких иммигрантов. Его отец в соответствии с семейными традициями был пекарем, но не преуспел в этой профессии. В 1951 г. Уильям получил стипендию на обучение в престижной Пенсильванской академии изящных искусств. Успехи юноши в изобразительном искусстве открыли ему возможность побывать по Франции, Испании и Италии и прикоснуться к творениям Джотто, Пьеро делла Франческа, Андреа Мантенья и Никола Пуссена. В 1953 г. Уильяма призвали на

военную службу, которую он немедленно возненавидел. Тем не менее именно благодаря программе для оказания помощи ветеранам вооруженных сил он смог продол-

жить свое образование, поступив в 1956 г. в Художественную школу Раскина в Оксфорде. В Англии Уильям встретился со своей будущей женой Патрицией – она гото-



Уильям Утермолен. Автопортрет. 1967.



Уильям Утермолен. Автопортрет (расколотый). 1977.



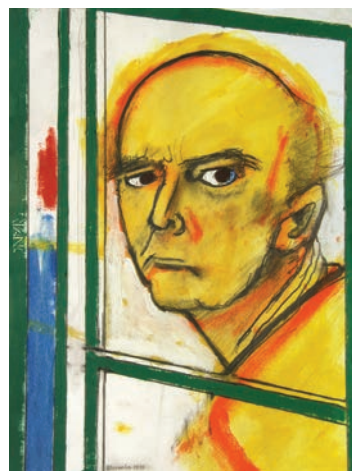
Уильям Утермолен. Разговор. 1991. Из цикла “Обрывки разговоров”.



Уильям Утермолен. Голубые небеса. 1996.



Уильям Утермолен. Автопортрет (в мастерской). 1996.



Уильям Утермолен. Автопортрет (с мольбертом — желтый и зеленый). 1996.

вилаась стать историком искусства. В 1964 г. Уильям приступил к циклу картин, основанных на 34 песнях “Ада” Данте. Эти работы выпадали из оптимистического контекста психоделической эпохи, отсылая зрителя к средневековым кошмарам. Утермолен сознательно выбрал статус аутсайдера, не пытаясь стать актуальным художником, проигнориро-



Уильям Утермолен. Воображаемый портрет Фрэнсиса Бэкона. 1967, изменен в 1997.

вав абстракцию и не прикнув к входившему в моду поп-арту.

Следующий цикл картин “Парад ряженых”, созданный на излете 1960-х, вобрал в себя детские воспоминания художника о новогоднем параде в Филадельфии. Его цикл 1972 г. “Война” кричал об ужасах продолжавшейся в ту пору вьетнамской бойни и ярко свидетельствовал о пацифизме автора.

Свой финальный грандиозный цикл “Обрывки разговоров” Утермолен создал на рубеже 1980–1990-х годов. Исследователи находят в нем первые признаки надвигающейся грозной болезни, которые проявлялись неправильным размещением частей изображений в пространстве, а также повторяющимся присутствием двери, ведущей в полную темноту [1]. В последней большой картине

“Голубые небеса”, созданной уже после оглашения ему фатального диагноза, художник передал понимание трагических перспектив: испуганная фигурка на фоне пустой мастерской вцепилась в край стола, словно пытаясь удержать последнюю опору.

В автопортретах Утермолена ярко выражены различные состояния души — печаль, гнев, смирение. Обычно его подготовка к работе над картиной включала много эскизов и несколько фотографий, прежде чем композиция выстраивалась на холсте. Его поздние произведения гораздо спонтаннее, они несут уникальное визуальное повествование о субъективном опыте пациента с деменцией. Можно рассматривать эти автопортреты как выражение чистых эмоций, как реакцию на ситуацию, в которой он оказался.



Уильям Утермолен (слева направо): Автопортрет (в красной рубашке). 1995; Автопортрет (красный). 1996; Автопортрет (желтый). 1997; Автопортрет с пилой. 1997; Автопортрет (зеленый). 1997.



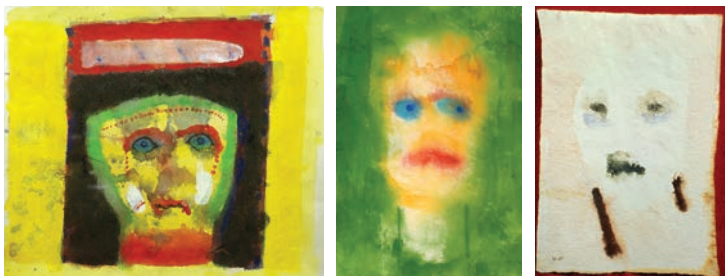
Уильям Утермолен (слева направо): Автопортрет (с мольбертом). 1998; Автопортрет с закрытыми глазами. 1998; Стертый автопортрет. 1999; Голова I. 2000; Стертая голова I. 2000.

Художник фиксирует постепенные изменения, которые он видит в своем мире, изменения, которые он больше не может передать словами, поскольку он теряет силу речи и способность к разговору. На портретах он старается сохранять ориентацию и чувство идентичности, борясь с когнитивным упадком и нарастающей функциональной дезадаптацией, которые сопряжены с его болезнью. На пределе своих возможностей он пытается сохранить свой мир — изобразить себя, чтобы не исчезнуть. Автопортреты наглядно передают эмоциональное, перцептивное и психологическое “путешествие” человека, живущего с болезнью

Альцгеймера, и предоставляют зрителю уникальную возможность изучить его опыт.

Случай Утермолена и его работы стали темой статьи его врачей, в июне 2001 г. опубликованной в британском медицинском журнале *Lancet* [2]. Группа, возглавляемая доктором Мартином Россором, изучала эти постепенно при-

ближавшиеся к абстракции автопортреты, отражающие постепенную утрату способности к самопознанию пациентов с болезнью Альцгеймера. Творческие инстинкты художника, его владение множеством изображенных эмоциональных состояний и попытки исследовать свой мир путем рисования сохра-



Уильям Утермолен (слева направо): Клоун; Голубые глаза; Зеленые глаза и открытый рот. 1996. Из цикла “Маски”.



Уильям Утермолен. 1964.



Патриция и Уильям Утермолен в доме престарелых за несколько месяцев до кончины художника. 2006.

нялись намного дольше, чем предполагали врачи. Они приводят автопортреты Утермолена как “пример продолжения творческих усилий на этапе, когда болезнь Альцгеймера притупила самые ценные инструменты мастера, что является свидетельством устойчивости человеческого творчества перед лицом грозного недуга” [2].

Вдова художника считает, что он использовал процесс создания автопортретов,

чтобы попытаться “объяснить самому себе то ужасное беспокойство, которое он испытывал по поводу своего изменившегося я” [3]. Работы, созданные им в это время, передают состояние, известное как агнозия, которое является симптомом болезни Альцгеймера, приводящим к снижению как способности к самопознанию, так и способности распознавать объекты.

Наряду с автопортретами в середине 1990-х годов Утермолен также написал несколько “масок”, будто отталкиваясь от экспрессионизма и авангарда начала XX века. Галерист Крис Бойкос считает, что позднее творчество художника представляет собой его последнюю попытку “создать картины очень личного характера, прежде чем он потерял способность рисовать, и особым способом передать свое меняющееся физическое и психологическое восприятие окружающей среды, близких ему людей и себя самого через символический язык искусства в то время, когда он уже не мог общаться ни с одним из них устно” [4]. Работы Уильяма Утермолена показывают, что не только в

начале ослабляющего процесса, но и в течение многих лет после развития деменции пациенты могут глубоко осознавать свое состояние и обдумывать собственные чувства, восприятие и ограничения, хотя больше не в состоянии выражать это понимание с помощью речи.

### Список литературы

1. Utermohlen W, Green J, Montpetit MA, Diaz J, Kooiken W, Kerr N, Kerr JM, Criley M, Cook K, Hudson W. Pursuing the Ephemeral, Painting the Enduring: Alzheimer's and the Artwork of William Utermohlen. Illinois Wesleyan University; 2015. 23 p.
2. Crutch SJ, Isaacs R, Rosor MN. Some workmen can blame their tools: artistic change in an individual with Alzheimer's disease. Lancet 2001 Jun;357(9274):2129-33.
3. Vaz MA, Gomes L, Bezerra AJC. The impact of Alzheimer's disease in William Utermohlen's self-portraits. Revista Kairós 2016 Jun;19(2):121-32.
4. Portraits From the Mind: the Works of William Utermohlen — 1955 to 2000: Exhibition Catalog. Myriad Pharmaceuticals, Inc.; 2008. 36 p.