

ISSN 2226-079X



# БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества  
по изучению болезни Паркинсона  
и расстройств движений

№1 2022



АТМОСФЕРА  
*Atmosphere*

---

# БЮЛЛЕТЕНЬ

## Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

---



№ 1 2022

**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  
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 К.И. Семенов. Корректурa К.И. Семенов  
Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море": 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3; <http://www.группаморе.рф/>  
Тираж 2500 экз. Цена свободная

© 2022 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"  
© 2022 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

---

**Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании ООО "ЭГИС-РУС"**

---

На первой странице обложки помещен один из четырех портретов Сони Рикель, выполненных Энди Уорхолом. Творения этой женщины, ее модели одежды и аксессуары, так же как и ее прическу, отличали безудержная свобода и безграничная радость жизни. Долгие годы она одевала таких же, какой была сама, раскрепощенных и эмансипированных женщин, с кажущейся легкостью покорявших любые вершины. Но далеко не всё в жизни королевы трикотажа было весело и безоблачно. Последние два десятилетия жизни Сони прошли в борьбе с болезнью Паркинсона, доставшейся ей от матери. Когда скрывать заболевание стало невозможно, модельер отошла от дел и написала книгу о том, как ей удается сосуществование с болезнью. Статья о жизни, творчестве, болезни и месте Сони Рикель в истории мировой моды представлена на стр. 26–28.

---

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## Технологии

- 3** Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России

*Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин,  
Ш.М. Сафин, Ю.А. Сидорова, Г.Н. Ахмадеева, О.В. Качемаева,  
Д.Р. Терезулова, Д.К. Крекотин, И.В. Бузаев*

- 9** **Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона**

## Система координат

- 10** Первые Всероссийские игры среди людей с болезнью Паркинсона (23–25 марта 2022 г., Санкт-Петербург)

*А.Б. Камакинова*

## Актуальные вопросы науки и практики

- 14** Эффективность и безопасность ропинирола в лечении болезни Паркинсона. Систематический обзор и метаанализ

- 17** Депрессия при болезни Паркинсона: Дельфийский консенсус экспертов в области психиатрии, неврологии и гериатрии

## На острие науки

- 19** Рефераты

## Ваша книжная полка

- 25** Электроэнцефалография у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Методология описания и клинические примеры: Учебно-методическое пособие для врачей

## Жизнь и судьба

- 26** “Demode” и “p de P” Сони Рикель

*Г.В. Ходасевич*

---

# Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России

Р.М. Галимова<sup>1, 2</sup>, Д.И. Набиуллина<sup>2</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>3</sup>,  
Ш.М. Сафин<sup>1</sup>, Ю.А. Сидорова<sup>2</sup>, Г.Н. Ахмадеева<sup>1, 2</sup>, О.В. Качемаева<sup>1, 2</sup>,  
Д.Р. Терегулова<sup>1, 2</sup>, Д.К. Крехотин<sup>2</sup>, И.В. Бузаев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа)

<sup>2</sup> ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии»

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

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

5 мая 2020 г. в Российской Федерации впервые была выполнена таламотомия методом фокусированного ультразвука под контролем магнитного резонанса (МР-ФУЗ) на базе Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе [1, 2]. В связи с пандемией COVID-19 внедрение технологии МР-ФУЗ на первых процедурах, выполненных нейрохирургом Р.М. Галимовой, проходило с помощью телемедицины; при этом было обеспечено виртуальное присутствие прокторов Insightec – Р. Wregg (Великобритания), Т. Case (Испания), Д. Molchanov (Россия), а также кураторов проекта – президента Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений члена-корреспондента РАН С.Н. Иллариошкина и главного внештатного нейрохирурга МЗ РБ Ш.М. Сафина. Эта работа проводилась под научно-методическим руководством и в тесном сотрудничестве с Научным центром неврологии и Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. Создание виртуального присутствия прокторов в операционной с помощью видеокамер и микрофонов позволило провести новую сложную нейрохирургическую опе-

рацию эффективно и без осложнений. За 2 года активной работы в центре было выполнено более 90 успешных операций с использованием МР-ФУЗ.

При применении МР-ФУЗ – неинвазивно-го метода термической абляции с помощью ультразвуковых волн – используется магнитно-резонансная томография (МРТ) для определения цели, планирования лечения и контроля энерговыделения с обратной связью. Интеграция фокусированного ультразвука и МРТ позволяет локализовать, нацеливать ультразвуковой луч, удалять целевые ткани, не повреждая нормальные структуры [3].

Первые попытки использования акустической энергии в диагностических целях были предприняты еще в начале XX века [4]. Но лишь в 2016 г. Управление по санитарному контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) одобрило первое устройство для лечения эссенциального тремора фокусированным ультразвуком у пациентов, не реагирующих на лекарства [3]. На сегодняшний день МР-ФУЗ активно применяется в нейрохирургии как для абляционных целей (таламотомия, паллидотомия, субталамотомия, удаление глиобластом), так и для нейромоду-

ляции (открытие гематоэнцефалического барьера) [5]. Неинвазивность методики, определение зоны воздействия по данным МРТ в режиме реального времени, отсутствие наркоза и анализ физиологической реакции пациента во время процедуры дают большие преимущества по сравнению с другими нейрохирургическими методиками.

Функциональные методы, используемые в лечении двигательных расстройств, включают 3 основные категории: 1) абляция, или деструктивную, хирургию (таламотомия, паллиотомия и т.д.); 2) глубинную стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS); 3) неинвазивную (например, транскраниальная магнитная стимуляция) и инвазивную поверхностную стимуляцию мозга (например, экстрадуральная или субдуральная стимуляция моторной коры) [6].

Процедура глубинной стимуляции вентрального промежуточного ядра таламуса доказала свою эффективность: с ее помощью достигается улучшение качества жизни и снижение инвалидизации у пациентов с эссенциальным тремором [7]. В дальнейшем была установлена эффективная мишень DBS для хирургической коррекции всех двигательных симптомов болезни Паркинсона – субталамическое ядро (nucleus subthalamicus) [8]. Однако у глубинной стимуляции мозга существует довольно широкий спектр возможных побочных эффектов, таких как дислокация электродов, отказы оборудования, а также (как и для любой открытой нейрохирургической операции) инфицирование электродов, внутричерепные кровотечения, судороги и др. [9]. Не все пациенты могут быть рассмотрены как потенциальные кандидаты для данного вида хирургического вмешательства. Особенно это касается пациентов старшей возрастной группы: например, часто имеющаяся у них атрофия головного мозга усложняет локализацию и установку электродов. Процедура DBS весьма ресурсоемка. Так, прогнозируемые затраты на лечение с использованием DBS значительно больше, чем на процедуру МР-ФУЗ, – это связано с отсут-

ствием при МР-ФУЗ необходимости госпитализации, использования анестезиологического пособия и отсутствием необходимости повторных визитов для замены батарей и подбора параметров генератора [10].

Хорошей альтернативой DBS до недавнего времени являлись радиочастотная термодеструкция и радиохирurgia с помощью гамма-ножа. Но и эти методики не лишены недостатков. В частности, инвазивность метода радиочастотной термодеструкции увеличивает риск инфицирования и кровотечения [11]. Таламотомия гамма-ножом является неинвазивной и безоперационной процедурой без риска кровотечения и инфекции, но ее эффект отсрочен во времени и развивается лишь спустя недели и месяцы, а оценка положительных и побочных эффектов во время процедуры невозможна. Эти отсроченные эффекты могут также вызывать дальнейшее прогрессирование поражения, что приводит к непредсказуемым прогрессирующим побочным эффектам [12, 13].

Проведение МР-ФУЗ-таламотомии включает следующие этапы.

1. Стандартное стереотаксическое планирование с помощью данных МРТ.

2. Анатомическая и физиологическая верификация. Ультразвуковое воздействие при низкой энергии (доведение температуры воздействия до 41–46°C) позволяет подтвердить, что аппарат фокусируется в заданную цель. Постепенное увеличение энергии (до 46–50°C) используется для достижения временного (обратимого) воздействия на мишень и подтверждения отсутствия побочных эффектов. В ходе операции проводится неврологический осмотр пациента, включающий рисование спирали, удерживание стакана с водой и другие методы объективизации осмотра.

3. Коррекция параметров воздействия в ходе операции.

4. Этап абляции – осуществляется окончательное воздействие на целевой участок головного мозга ультразвуковыми волнами, температура доводится до 60°C.

5. Оценка результатов лечения путем неврологического осмотра и проведения МРТ головного мозга.

Возможность интраоперационного осмотра пациента с целью исключения побочных эффектов и коррекции параметров воздействия гарантирует безопасность и эффективность лечения с использованием МР-ФУЗ.

## Эссенциальный тремор

Эссенциальный тремор является наиболее распространенным двигательным расстройством, однако, несмотря на многолетние клинические исследования различных лекарственных препаратов, 25–50% пациентов не поддаются медикаментозному лечению или плохо его переносят [14]. Поэтому в случаях тяжелого эссенциального тремора хирургическое лечение может быть единственным вариантом.

В Клинике интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева за прошедшие 2 года проведено 26 таламотомий методом МР-ФУЗ при тяжелом рефрактерном эссенциальном треморе. Для оценки эффективности операции использовалась шкала клинической оценки тремора (CRST), которая была разработана S. Fahn, E. Tolosa и C. Mañín в 1988 г. [15]. По итогам проведенных вмешательств уменьшение выраженности дрожательного гиперкинеза на стороне, контралатеральной операции, составило 64,73%. Нежелательные явления в ходе и после операции включали в себя головную боль, тошноту, шаткость походки, кратковременное головокружение. Ни одно нежелательное явление не длилось более 3 мес.

В большинстве случаев (22 из 26 больных) проведено одностороннее вмешательство. Двусторонняя поэтапная таламотомия (с разницей более 9 мес) проведена нами 2 пациентам; кроме того, 2 пациентам с эссенциальным тремором операция МР-ФУЗ на таламусах была проведена с обеих сторон сразу за одну процедуру. Во всех 4 случаях двусторонней таламотомии операция прошла без ослож-

нений. В литературе описана возможность МР-ФУЗ-таламотомии при эссенциальном треморе с двух сторон поэтапно с интервалом 6–9 мес, при этом показано, что МР-ФУЗ весьма точен в воздействии на очаг и не повреждает другие мозговые структуры, что сопровождается хорошими функциональными исходами [16]. Наши данные подтверждают этот важный вывод.

## Болезнь Паркинсона

В 2014 г. был опубликован первый опыт лечения болезни Паркинсона с помощью МР-ФУЗ [17]. В 2017 г. были представлены результаты первого рандомизированного двойного слепого исследования эффективности МР-ФУЗ при болезни Паркинсона [18].

В Клинике интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева за 2 года проведено более 50 односторонних операций (МР-ФУЗ-таламотомия) у пациентов с болезнью Паркинсона. Отбирались пациенты преимущественно с дрожательными фенотипами болезни Паркинсона. Эффективность операции определяли с помощью III части модифицированной унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (MDS-UPDRS), оценивающей выраженность двигательных нарушений [19]. Исходы операций оказались весьма обнадеживающими и позволили снизить выраженность дрожательного гиперкинеза контралатерально вмешательству более чем на 50%. Эффект, достигнутый после операции, оказался стабильным. Нежелательные явления в ходе операции включали в себя головную боль, тошноту/рвоту, кратковременное головокружение, артериальную гипертонию. Послеоперационные побочные эффекты, связанные с отеком окружающих очаг деструкции тканей, включали в себя анестезию угла рта и I–II пальцев руки, дизартрию, атаксию и дисметрию, головокружение, неустойчивость походки. Все они быстро нивелировались.

Во всех случаях у пациентов с болезнью Паркинсона нами было проведено односто-



роннее лечение. В литературе описаны случаи двустороннего применения МР-ФУЗ поэтапно с интервалом между процедурами не менее 12 мес [20]. Существует исторически сложившаяся настороженность в плане проведения двусторонних деструкций таламуса в лечении двигательных расстройств: ранее при двусторонних операциях другими методами в 30% случаев было описано развитие дизартрии в качестве стойкого осложнения [21]. Однако при двухэтапном применении МР-ФУЗ осложнения оказались значительно менее выраженными [20], что позволяет рассчитывать на более широкое внедрение двусторонней таламотомии с использованием данной методики в практике лечения болезни Паркинсона.

### Хронический постгипоксический миоклонус

Синдром Лэнса–Адамса характеризуется постгипоксическим миоклонусом (ПГМ). В январе 2022 г. в Клинике интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева впервые в мире успешно оказали помощь пациенту с медикаментозно резистентным синдромом Лэнса–Адамса с помощью МР-ФУЗ. У женщины 55 лет развился тяжелый генерализованный миоклонус после эпизода длительной аноксии на фоне травматической асфиксии в 2019 г. Симптомы ПГМ проявились через 8 нед после травмы, кроме того, отмечались отсутствие самостоятельной вертикализации, ходьбы и простых целенаправленных действий в правой руке, нарушение глотания, отсутствие речи. Медикаментозное лечение с использованием максимально переносимых доз вальпроевой кислоты, прегабалина, левитирацетама, нормокинезина, леводопы было неэффективным. При консультациях в 2 федеральных центрах было признано нецелесообразным проведение у пациентки DBS. Небольшое облегчение было отмечено только при приеме клоназепама. Проводилась ботулинотерапия в мышцы лица с некоторым

положительным эффектом (введение ботулотоксина в икроножные мышцы правой ноги – без эффекта).

После проведения МР-ФУЗ-таламотомии было отмечено уменьшение выраженности миоклонического гиперкинеза со 100 до 60 баллов по унифицированной рейтинговой шкале миоклонуса (UMRS). При этом отмечено уменьшение отрицательного миоклонуса в нижних конечностях, у пациентки появилась возможность стоять и ходить на расстояние несколько метров (с помощью 1 человека). Также после проведенной процедуры МР-ФУЗ улучшились простые действия – пациентка смогла брать предметы каждой рукой по отдельности, разжимать кисть и отдавать предметы, не роняя их, восстановился навык письма, анартрия трансформировалась в дизартрию. При динамическом наблюдении сохранялся легкий миоклонус действия в правой руке и ноге.

### Цервикальная дистония

В Клинике интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева была проведена МР-ФУЗ-таламотомия у 3 пациентов с цервикальной дистонией. Мишени были выбраны на основании предварительных результатов лечения дистонии хирургическими методами (с применением DBS и радиочастотной абляции) [22–24]. Эффективность лечения оценивалась по сумме баллов, набираемых пациентом по единой рейтинговой шкале дистонии (UDRS), оценочной шкале Берка–Фана–Марсдена для оценки дистонии и движений (BFM-MS), рейтинговой шкале спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS) исходно и после лечения. В результате процедуры у всех 3 пациентов с цервикальной дистонией выраженность гиперкинеза по шкале TWSTRS значительно уменьшилась – на 44, 50 и 81%.

Таким образом, уникальный российский опыт хирургического лечения с помощью МР-ФУЗ в Клинике интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского

центра им. В.С. Бузаева может быть полезен большому числу пациентов с рефрактерными к медикаментозному лечению экстрапирамидными заболеваниями. Болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, цервикальная дистония, миоклонус-дистония и даже синдром Лэнса–Адамса оказались подвластны новому методу неинвазивной функциональной нейрохирургии – МР-ФУЗ. В дальнейшем нами планируется расширить применение МР-ФУЗ в неврологии. Мировой опыт применения данного метода в лечении невропатической боли, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, эпилепсии, опухолей головного мозга и других состояний позволяет говорить об огромном потенциале хирургии, основанной на МР-ФУЗ.

### Список литературы

1. ГТРК “Башкортостан”. Аслямов А. Впервые в России: в Уфе с помощью ультразвука начали лечить тремор. Эфир 20 мая 2020. Доступно по: <https://gtrk.tv/novosti/178607-vpervye-rossii-ufe-pomoshchyu-ultrazvuka-nachali-lechit-tremor> Ссылка активна на 27.04.2022.
2. Барабаш Т. Терапия будущего: без боли, без крови, без наркоза. Вечерняя Уфа 2020;34(13413). Доступно по: <http://vechufa.ru/medicine/16958-terapiya-buduschego-bez-boli-bez-krovi-bez-narkoza> Ссылка активна на 27.04.2022.
3. US Food and Drug Administration. Press Announcements. FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor. For immediate release: July 11, 2016. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor> Accessed 2022 Apr 27.
4. Harvey EN, Harvey EB, Loomis AL. Further observations on the effect of high-frequency sound waves on living matter. *Biological Bulletin* 1928 Dec;55(6):459-69.
5. Roberts JW, Powlovich L, Sheybani N, LeBlang S. Focused ultrasound for the treatment of glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* 2022 Apr;157(2):237-47.
6. Rohani M, Fasano A. Focused ultrasound for essential tremor: review of the evidence and discussion of current hurdles. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)* 2017 May;7:462.
7. Hariz GM, Lindberg M, Bergenheim AT. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2002 Jan;72(1):47-52.
8. Esselink RA, de Bie RMA, de Haan RJ, Steur ENHJ, Beute GN, Portman AT, Schuurman PR, Bosch DA, Speelman JD. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease: one year follow-up of a randomised observer-blind multi centre trial. *Acta Neurochirurgica* 2006 Dec;148(12):1247-55; discussion 1255.
9. Fasano A, Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Movement Disorders* 2015 Sep;30(11):1557-65.
10. Harary M, Segar D, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *World Neurosurgery* 2019 Jun;126:e144-52.
11. Krack P, Martinez-Fernandez R, Del Alamo M, Obeso JA. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Movement Disorders* 2017 Jan;32(1):36-52.
12. Siderowf A, Gollump SM, Stern MB, Baltuch GH, Riina HA. Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor. *Movement Disorders* 2001 Sep;16(5):965-7.
13. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results. *Journal of Neurosurgery* 2010 Jun;112(6):1311-7.
14. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *The New England Journal of Medicine* 2001 Sep;345(12):887-91.
15. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson disease and movement disorders*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993: 271-80.
16. Martínez-Fernández R, Mahendran S, Pineda-Pardo JA, Imbach LL, Mániz-Miró JU, Büchelle F, Del Álamo M, Rodríguez-Rojas R, Hernández-Fernández F, Werner B, Matarazzo M, Obeso I, Gonzalez-Quarante LH, Deuschl G,



- Stieglitz L, Baumann CR, Obeso JA. Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor: a case series study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2021 Sep;92(9):927-31.
17. Magara A, Bühler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2014 May;2:11.
18. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, Sperling SA, Wang XQ, Gwinn R, Witt J, Ro S, Elias WJ. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2017 Dec;4(12):1412-8.
19. Goetz CG, Tilley B, Shaftman S, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt P, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 2008 Nov;23(15):2129-70.
20. Gallay MN, Moser D, Magara AE, Haufler F, Jeanmonod D. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up. *Frontiers in Neurology* 2021 Feb;12:601153.
21. Alshaikh J, Fishman PS. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 2017 Jul;158:103-7.
22. Munding F, Riechert T, Disselhoff J. Long-term results of stereotactic treatment of spasmodic torticollis. *Confinia Neurologica* 1972;34(2):41-50.
23. Neudorfer C, Maarouf M. Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Structure & Function* 2018 Jan;223(1):17-30.
24. Horisawa S, Fukui A, Tanaka Y, Takaomi T. Pallidothalamic tractotomy (Forel's field H1-tomy) for dystonia: preliminary results. *World Neurosurgery* 2019 Sep;129:e851-6.



### Дорогие коллеги, друзья!

Как обычно, 11 апреля мы отмечаем день рождения Джеймса Паркинсона – классика мировой неврологии, описавшего в 1817 г. заболевание, которое получило впоследствии его имя. По инициативе Всемирной организации здравоохранения эта дата отмечается как **Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона (World Parkinson's Day)**, а стилизованный тюльпан с листьями в виде букв “P” и “D” (Parkinson's Disease) стал символом этой борьбы.

Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона мобилизует нас на разработку комплекса мер, направленных на улучшение помощи пациентам и повышение качества их жизни, поддержку семей, в которых есть больные этим грозным недугом, а также улучшение информированности общества о причинах и течении болезни Паркинсона, повышение доступности современных методов лечения. День 11 апреля призван помочь всем заинтересованным и равнодушным людям внести свой вклад в облегчение бремени болезни Паркинсона как для отдельных людей (больных, их родственников и близких), так и для системы здравоохранения в целом. Всемирный день борьбы с болезнью Паркин-



Профессор З.А. Залялова.

сона совместно отмечается профессиональными сообществами врачей-неврологов и пациентскими организациями: проводятся специальные обучающие семинары, школы для пациентов и ухаживающих лиц, тренинги и мастер-классы. На страницах Бюллетеня мы неоднократно рассказывали о мероприятиях, проводимых под эгидой этого дня в различных регионах России, о сложившихся традициях и наиболее интересных формах таких “апрельских встреч”.

В нашей стране среди врачей и ученых – экспертов в области двигательных расстройств есть признанные лидеры, задающие высокие стандарты поддержки деятельности пациентских организаций, объединяющих людей с болезнью Паркинсона и другими экстрапирамидными заболеваниями. В их числе доктор медицинских наук, профессор З.А. Залялова, член президиума Национального общества по лечению болезни Паркинсона и расстройств движений, член президиума Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии, руководитель Республиканского центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии (Казань), профессор кафедры неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета, куратор регионального общества помощи пациентам с болезнью Паркинсона.

Зулейха Абдуллазяновна неоднократно выступала с обсуждением самых актуальных вопросов на страницах Бюллетеня. Сегодня мы хотим передать ее приветствие ко Всемирному дню борьбы с болезнью Паркинсона и представить чрезвычайно интересный материал, посвященный опыту йога-терапии у пациентов с расстройствами движений. С приветствием и специальным видеоуроком можно ознакомиться по ссылке: <https://youtu.be/PAAk7NPe3uk>.

Желаем всем хорошего весеннего настроения, улыбок и душевного равновесия!

## Первые Всероссийские игры среди людей с болезнью Паркинсона (23–25 марта 2022 г., Санкт-Петербург)

А.Б. Камакинова

*Межрегиональная общественная организация инвалидов “Преодолеем вместе болезнь Паркинсона”*

Олимпиада и Паралимпиада являются самыми популярными и престижными международными соревнованиями. Известно, что в Паралимпийских играх принимают участие спортсмены, имеющие инвалидность из-за двигательных нарушений, но, к сожалению, к этому спортивному форуму не допускают людей с нейродегенеративными заболеваниями. С инициативой организовать состязания именно для этой группы людей выступили энтузиасты Рууд Оверес и Николаос Кукулакис. В 2018 г. голландец Рууд Оверес, спортсмен и человек с болезнью Паркинсона (БП), совершил велопробег на 10 000 км по Европе и финишировал в Афинах. Там он познакомился с Николаосом Кукулакисом (также страдающим БП), который мечтал принять участие в Олимпийских играх. Вместе они решили создать собственные игры для людей с БП. Международный олимпийский комитет одобрил эту инициативу. 4–6 августа 2022 г. в Нидерландах (Эйндховен) запланированы первые в истории международные Игры Паркинсона с участием 20 стран в 21 видах спортивных соревнований, с перспективой проведения ежегодных соревнований. Предварительный календарь таких международных соревнований Игр Паркинсона (включая Россию как организатора) выглядел так:

- 2022 – Нидерланды, Эйндховен;
- 2023 – Италия, Бергамо;
- 2024 – Нидерланды, Эйндховен;
- 2025 – Германия, Берлин;
- 2026 – Нидерланды, Эйндховен;
- 2027 – Россия.

Осенью 2021 г. Рууд Оверес предложил Василию Боеву, директору благотворительного фонда помощи и содействия лицам с БП “Движение – жизнь” (создан в июле 2021 г., сайт <https://fondparkinson.ru/>), собрать российскую команду спортсменов из людей с диагнозом БП.

Василий Боев из Астрахани, 47-летний предприниматель, трейдер, блогер, с диагнозом БП живет уже 12 лет. Он смог не только сам выйти из депрессии и отчаяния после посланной ему судьбой в 35 лет “болезни пожилых”, но поднял за собой целое движение в России, объединяя знания, энергию, опыт всех причастных к этой проблеме людей (медиков, психологов, специалистов физической культуры и др.) и вдохновляя через социальные сети несколько тысяч единомышленников, которым поставлен был этот диагноз. Недавно образованный фонд “Движение – жизнь” бросил клич паицентам с БП из разных городов России, и за фантастически короткий срок (3 мес) была создана команда из обычных людей, непрофессиональных спортсменов, которые начали готовиться к международным состязаниям в режиме онлайн.

“Когда каждый из нас узнал о диагнозе, то почувствовал себя неполноценным – всё, конец «нормальной жизни»... А такие соревнования помогают нам осознать: мы обычные люди, можем заниматься, соревноваться, у нас может быть своя Олимпиада”, – такое мнение высказали участники команды, вдохновленные возможностью участвовать в Играх. Обычно люди с диагнозом БП склон-

ны скрывать его не только от окружающих, но нередко и от близких людей. А здесь всё наоборот – они перестали стесняться диагноза и бояться выйти на публику, ведь визитной карточкой для участия является тот самый “грозный диагноз” (а ведь не каждый здоровый человек может в своей жизни попасть на такой масштабный турнир!).

Приведем слова участников команды, которую Василий Боев с первых дней создания назвал “командой Чемпионов”, тем самым не только мотивируя на победу в Играх, но и демонстрируя, что люди с БП, которые не сдаются и на падают духом, – уже Чемпионы по духу:

– Геннадий Копылов из Коломны, 49 лет, болеет БП 3 года: “Появилась цель встать на пьедестал и услышать гимн Родины”;

– Ирина Зайцева из Иваново, 59 лет, болеет 8 лет: “Как представитель нашей страны, хочу показать всему миру, какие сильные, выносливые и доброжелательные люди – россияне”.

Исследования показывают, что регулярные физические упражнения существенно замедляют развитие симптомов БП. К сожалению, многие пациенты пренебрегают этим, полагаясь целиком на медикаментозные методы лечения. “Мы ожидаем, что мощным средством пропаганды активного образа жизни могут стать запланированные на 2022 г Игры Паркинсона – состязания по типу Олимпиады”, – обращался к представителям власти и всем заинтересованным лицам В. Боев. Однако февральские события, закрытое небо и ограничения в выдаче виз гражданам нашей страны практически лишили соотечественников надежды. Тогда благотворительный фонд помощи и содействия людям с диагнозом БП “Движение – жизнь” решил провести свои, всероссийские соревнования при поддержке межрегиональной общественной организации инвалидов “Преодолеем вместе болезнь Паркинсона” и членов пациентской организации “Включайся”.

20 марта 2022 г. 28 участников из 24 городов собрались в отеле Петро Спорт, пос. Янино-1 Ленинградской области. Прошло первое

очное знакомство с правлением фонда “Движение – жизнь”, координатором спортивных соревнований Романом Конновым, двумя врачами-паркинсологами, кураторами команды – А.Б. Камакиновой и М.Е. Сергиенко (до этого члены команды заочно общались через общий чат “команда Чемпионов” и самостоятельно готовились по выбранным спортивным дисциплинам). 21 марта члены команды прошли клинический осмотр неврологов и тестирование на когнитивные функции, заполнили опросники Бека, качества жизни (PDQ-39), немоторных симптомов (NMSQuest), прошли оценку повседневной активности по опросникам и шкалам, а также оценку гипокинезии по авторской методике (Камакинова и др. – методика будет представлена подробнее в одном из ближайших номеров Бюллетеня).

22 марта команда получила благословение в Исаакиевском соборе. Отец Виталий подчеркнул в своих напутственных словах, что жизнь – это не только движение, но и общение: движение объединяет людей, особенно когда посылаются испытания болезнью. Далее для участников Игр Паркинсона была проведена замечательная автобусная экскурсия по Санкт-Петербургу, завершившаяся посещением Океанариума.

**Первые Всероссийские игры Паркинсона** стартовали 23 марта и продолжались 3 дня. Они проходили на территории муниципального стадиона в Янино-1, по иронии судьбы граничащего с улицей Голландской. “Мы готовились ехать в Нидерланды, и очень символично, что здесь соседняя улица называется Голландской”, – отметил координатор фонда по спорту Роман Коннов в интервью корреспонденту местной газеты “Заневский вестник”. Ниже представлены сведения об участниках команды Чемпионов.

Наши спортсмены-пионеры (17 мужчин и 11 женщин с БП) приехали из 24 городов России (подробная информация представлена на сайте <https://mooparkin.ru/>). Средний возраст участников-мужчин составил 54,5 (36–67) года, женщин – 52,2 (40–62) года.





Участники в Исаакиевском соборе перед началом Игр.

Длительность заболевания от 1 до 22 лет; 6 пациентов имели 1-ю стадию БП по шкале Хен–Яра, 12 пациентов – 2-ю и 10 пациентов – стадию 3–3,5. Эти скупые цифры убедительно демонстрируют, насколько “помолодела” БП и насколько сильно желание проявить себя и жить активной жизнью у людей с таким диагнозом, независимо от стадии и стажа заболевания.

Участники соревновались в 19 личных и командных видах: баскетбол (игра), броски в кольцо, спринт 100 м, бег 800 м, бег 5000 м, бесконтактный бокс, большой теннис, бадминтон, дартс, настольный теннис, плавание (брасс 50 м и вольный стиль 100 м), сайкл (скорость на велотренажере), сквош, скандинавская ходьба 5 км, суперсерия (отжимание от пола, приседание, прыжки на месте), футбол (пенальти). Наиболее титулованными стали: среди мужчин – Василий Боев, 47 лет (Астрахань), 5 золотых медалей, и Максим Юмагулов, 45 лет (Московская обл.), 9 медалей в общем зачете; среди женщин – Олеся Палаус, 44 года (Курская обл.), и Екатерина Лисина, 40 лет (Санкт-Петербург), по 3 золотые медали, Инна Калинина, 56 лет (Липецкая обл.), 8 медалей в общем зачете.

Конкретные итоги соревнования, что называется, “в метрах, секундах и очках” можно

увидеть по адресу <https://mooparkin.ru/>. Мы призываем вас, уважаемые коллеги, внимательно ознакомиться с этими данными – они по-настоящему впечатляют! Удивительно, как люди с БП, имеющие гипокинезию, мышечную ригидность, тремор, а нередко и поструральные нарушения (даже с учетом хорошей лекарственной или нейрохирургической компенсации), выдают такие результаты, которые далеко не каждый здоровый человек может повторить! К примеру, представьте себе участницу 39 лет (слова “пациентка”, “больная” неприменимы к этим духовно стойким людям), живущую с диагнозом БП уже более 7 лет и перенесшую в 37 лет оперативное вмешательство с имплантацией DBS-устройства по поводу тяжелых лекарственных дискинезий: она медленно шла, слегка подволакивая левую ногу, к старту для бега на дистанцию 5 км – и пробежала эту дистанцию как лань за 29 минут! Это похоже на чудо, и еще 27 таких чудесных историй можно было здесь бы рассказать и показать (см. видеоотчет об Играх – <https://disk.yandex.ru/i/pqIbiPWFHRjBBw>).

Вот что сказал Василий Боев после успешного завершения Игр: “Традиционно считается, что лечение болезни Паркинсона держится, главным образом, на трех китах: лекарственная терапия, функциональная нейрохи-



Яркие моменты соревнований.

ругия, лечебная физкультура. На наших Играх Паркинсона мы наглядно убедились, что дофамин вырабатывается в предвкушении праздника спорта, предвкушении состязаний. Я могу это назвать *эйфорией*. Это четвертый кит, который можно получить только там, где есть состязания и отсроченный эффект после соревнований. Люди продолжают находиться в этой эйфории от осознания своей ценности, похвалы себя. И это составляющая – улыбки, смех, сплоченность, дружба – играют огромную роль в реабилитации болезни Паркинсона”.

Еще несколько отзывов спортсменов из команды Чемпионов первых Всероссийских игр среди людей с болезнью Паркинсона:

– Олеся Палаус: “Благодаря подготовке к Играм Паркинсона мне стало некогда грустить, впадать в депрессию, наступил эмоциональный подъем. Нужно жить здесь и сейчас”;

– Андрей Ковалев: “До сих пор не оставляют положительные моменты и эмоции после Игр Паркинсона. Для меня это мероприятие не закончилось, оно продолжается. И я надеюсь, что оно не закончится, а просто перейдет в другую фазу. Для меня это начало большого пути”;

– Инна Калинина: “Эти Игры я могу назвать так: *per aspera ad astra* (через тернии к звездам)”.

Фонд “Движение – жизнь” планирует развивать проект Игры Паркинсона и проводить соревнования 2 раза в год в разных городах России. Наши спортсмены не теряют надежды на участие в будущем и в ежегодных международных Играх Паркинсона, инициативу которых поддержал Международный олимпийский комитет.

Дополнительная информация об Играх: <https://mooparkin.ru/>, <https://disk.yandex.ru/i/pqIbiPWFHRjBBw>.

# Эффективность и безопасность ропинирола в лечении болезни Паркинсона. Систематический обзор и метаанализ\*

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – классическое возрастзависимое нейродегенеративное заболевание, проявляющееся характерным сочетанием двигательных и недвигательных симптомов. В рамках современной дофаминергической концепции развития БП основным лечебным подходом при этом заболевании остается заместительная терапия леводопой (биологический предшественник дофамина) и использование агонистов дофаминовых рецепторов.

Агонисты дофаминовых рецепторов применяются с хорошим эффектом как на ранней стадии БП в режиме монотерапии, так и на развернутой стадии заболевания в комбинации с леводопой. На сегодняшний день в клинической практике используются в основном неэрголиновые агонисты, поскольку первое, эрголиновое, поколение данных препаратов (относящихся к производным спорыньи) характеризуется неприемлемым спектром и значительной тяжестью побочных эффектов, особенно у пожилых лиц. В современных рекомендациях по БП неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов считаются (наряду с леводопой) препаратами первой линии в терапии практически всех форм первичного паркинсонизма. Новым шагом в оптимизации терапии БП стало внедрение в практику препаратов с пролонгированным эффектом. В их числе ропинирил 24-часового действия (он принимается однократно в

день), зарегистрированный во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации.

Ропинирил является селективным агонистом  $D_2/D_3$ -рецепторов с благоприятным профилем фармакокинетики: так, даже его стандартная (не пролонгированная) форма характеризуется увеличенным периодом полужизни по сравнению с другими противопаркинсоническими препаратами. Это обеспечивает большую стабильность клинического ответа на прием препарата, а также соответствует принятой на сегодняшний день парадигме постоянной дофаминергической стимуляции. Тем не менее предыдущие исследования, в целом показавшие значимый потенциал ропинирола у пациентов с БП, не дали четкого ответа в отношении долговременных эффектов препарата при его многолетнем использовании по мере перехода от ранней стадии БП к развернутой стадии.

Авторы обозреваемой работы провели метаанализ клинических рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с целью детальной оценки эффективности и безопасности ропинирола, применяемого на протяжении ряда лет в большой группе больных БП. Такой анализ имеет важное значение для совершенствования алгоритмов безопасного применения ропинирола в широкой клинической практике.

## Методы исследования

В работе проведен поиск результатов опубликованных РКИ, направленных на изучение эффективности и безопасности ропинирола при лечении БП. Скринируемые источники информации включали Нидерландскую меди-

\* Реферат подготовлен по материалам статьи: Zhu J, Chen M. The effect and safety of ropinirole in the treatment of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(46):e27653.

цинскую базу данных литературы (Dutch medical literature database), PubMed, Кокрейновскую библиотеку, Китайскую национальную инфраструктуру знаний, платформу службы знаний Wanfang (Wanfang Knowledge Service Platform), рассматривались работы, опубликованные до 15 декабря 2020 г. Для оценки качества включенной литературы использовался Кокрейновский алгоритм оценки риска девиаций (The Cochrane risk bias assessment tool) и программное обеспечение RevMan5.3.

Критерии включения:

- не было ограничений по полу, возрасту и национальности участников;
- дизайн включаемых исследований – РКИ;
- диагноз БП соответствует общепринятым диагностическим критериям, сформулированным Международным обществом по изучению болезни Паркинсона и двигательных расстройств (International Parkinson and Movement Disorder Society);
- оцениваемые в исследовании процедуры должны сравнивать результаты лечения ропиниролом с данными в контрольной группе пациентов, получавших другую противопаркинсоническую терапию.

Критерии исключения:

- предшествующая церебральная стереотаксическая хирургия (например, радиочастотная термоабляция и др.);
- наличие серьезных сопутствующих заболеваний;
- психические расстройства в анамнезе.

В каждом исследовании оценивались следующие показатели и характеристики: количество случаев БП, соотношение полов, средний возраст, сумма баллов по функциональной шкале Хен–Яра, лечебная доза ропинирола и курс лечения. Извлеченные показатели для оценки результата включали изменение общего показателя активности повседневной жизни пациентов с БП, динамику суммы баллов по частям II и III унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) (часть II – повседневная активность, часть III – моторные нарушения), а

также частоту нежелательных явлений на фоне лечения ропиниролом, таких как головокружение, тошнота, рвота, сонливость, бессонница, галлюцинации, дискинезия и др.

## Результаты

Всего в исследование было включено 12 РКИ (они были отобраны из 142 исходных документов) с участием 3341 пациента. Группа контроля включала 1486 человек. Исследования проводились в США (6 РКИ), Великобритании (1), Израиле (1), Италии (1), Китае (1), Франции (1) и Японии (1).

По итогам проведенного метаанализа сумма баллов в группе ропинирола по сравнению с контролем была значительно ниже при оценке по части II UPDRS (средняя разница  $-2,23$ ; 95% доверительный интервал (ДИ)  $-2,82 \dots -1,64$ ) и части III (средняя разница  $-4,93$ ; 95% ДИ  $-5,25 \dots -4,61$ ). Частота различных расстройств движений в группе ропинирола была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (отношение шансов (ОШ) 4,08; 95% ДИ 2,74 ...  $-6,08$ ). Это свидетельствует о высокой активности препарата в отношении экстрапирамидной симптоматики.

Частота случаев головокружения (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,50–2,28), тошноты (ОШ 2,17; 95% ДИ 1,81–2,59), рвоты (ОШ 2,73; 95% ДИ 1,47–5,09) и слабости (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,39–3,44) в группе ропинирола была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$  для всех показателей). При этом между сопоставляемыми группами не было выявлено каких-либо существенных различий по частоте возникновения головной боли (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,79–1,65) и бессонницы (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,72–1,55). Доля пациентов, выбывших из исследований в силу побочных эффектов, была незначительной.

## Выводы

Ропинирол – базовый неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов  $D_2/D_3$ -типа,





входящий во все современные рекомендации по лечению БП. В анализируемых работах ропинирол показал эффективное и доказательное облегчение симптомов при лечении пациентов с БП, а также хорошую переносимость. У пациентов, получавших ропинирол, наблюдалось значительное улучшение двигательных функций. Ропинирол может также помочь улучшить повседневную жизнь (повышение балльных показателей качества жизни) и физическую активность пациентов с БП.

Следует отметить, что прием ропинирола может быть ассоциирован с риском определенных побочных эффектов (головокруже-

ние, тошнота и др.), большинство из которых, как свидетельствует многолетняя практика, довольно легко купируются. Долговременная переносимость препарата требует более тщательной оценки в дальнейших крупномасштабных и высококачественных РКИ.

Очевидно, что снижение частоты и выраженности неблагоприятных явлений препарата, а также повышение комплаентности пациентов при длительном приеме ропинирола (без ущерба для клинических противопаркинсонических эффектов) возможно в случае перехода на пролонгированную 24-часовую форму препарата при его однократном суточном приеме.

## Депрессия при болезни Паркинсона: Дельфийский консенсус экспертов в области психиатрии, неврологии и гериатрии\*

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется не только типичными двигательными проявлениями (гипокинезия, тремор покоя, мышечная ригидность, поструральная неустойчивость), но и рядом немоторных симптомов – вегетативных, сенсорных, диссомнических, аффективных, когнитивных. И если в патогенезе моторных проявлений БП основное значение придается нарушению nigrostriатного дофаминергического пути и снижению уровня дофамина в базальных ганглиях, то немоторные симптомы, как правило, связаны с другими медиаторными системами мозга (норадренергическими, серотонинергическими, холинергическими и др.). Именно поэтому немоторные проявления обычно нечувствительны к стандартной дофаминергической терапии и требуют других подходов. Их разработка весьма актуальна, поскольку немоторные проявления БП часто даже в большей степени влияют на качество жизни пациентов, чем двигательные симптомы заболевания.

Одним из ведущих немоторных проявлений БП является депрессия, которая имеет место более чем у 50% больных и может манифестировать за несколько лет по появления “привычной” двигательной симптоматики паркинсонизма. Большие и малые формы депрессии вносят значительный вклад в клиническую картину БП, влияют на характер ее течения и прогноз, определяют большую нагрузку на лиц, осуществляющих уход за пациентами. Именно поэтому депрессия (а

также апатия и другие аффективные нарушения при БП) имеет не только медицинское, но и существенное социально-экономическое значение.

Несмотря на вышеуказанное, симптомы депрессии у пациентов с БП всё еще недостаточно распознаются на практике. Результаты лечения депрессии у данной категории пациентов остаются относительно скромными из-за недостатка доказательств эффективности конкретных препаратов и, следовательно, отсутствия последовательных клинических рекомендаций. Согласно современным представлениям, в механизмы развития депрессии при БП вовлечены преимущественно норадренергические и серотонинергические системы мозга (ядра шва, голубое пятно и др.), в связи с чем наибольшее внимание на сегодняшний день уделяется лекарственным препаратам, воздействующим на эти нейромедиаторы.

Для уточнения ряда ключевых вопросов, касающихся развития депрессии у пациентов с БП и эффективности различных методов лечения, в обозреваемой работе был использован метод Дельфи. Метод Дельфи – это специальный инструмент оценки экспертного мнения. Он заключается в получении согласованной информации высокой степени достоверности в процессе анонимного обмена мнениями между участниками группы экспертов для принятия решения; метод основан на многократных анонимных групповых интервью.

Авторами обозреваемой статьи проведено проспективное многоцентровое двухраундовое модифицированное исследование Дельфи, в котором перед экспертами были поставлены 49 вопросов:

\* Реферат подготовлен по материалам статьи: Agüera-Ortiz L. et al. Focus on depression in Parkinson’s disease: a Delphi consensus of experts in psychiatry, neurology, and geriatrics. *Parkinsons Dis.* 2021;2021:6621991.

- 10 вопросов об этиопатологических механизмах депрессии при БП;
- 10 вопросов о клинических особенностях депрессии у пациентов с БП и ее взаимосвязи с моторными и немоторными симптомами заболевания;
- 5 вопросов о диагностических критериях депрессии при БП;
- 24 вопроса о вариантах лечения депрессии при БП.

Сформулированные вопросы оценивались группой из 37 экспертов, в состав которой вошли неврологи, психиатры и гериатр. В итоге по 81,6% вопросов был достигнут консенсус экспертов (в первом или втором раунде обсуждения), что, по опыту работы в рамках Дельфийской панели, можно считать высоким показателем согласия экспертного сообщества.

Основные положения, по которым был достигнут консенсус.

1. Депрессивные симптомы, усилению которых могут способствовать различные обстоятельства пациента, могут считаться факторами риска БП, но не клиническими индикаторами двигательных симптомов и прогрессирования заболевания.

2. Пациентов с БП необходимо систематически обследовать на депрессию, дифференцируя при этом депрессивные проявления от ангедонии и апатии, поскольку последние не обязательно связаны с депрессией и могут носить самостоятельный характер.

3. Клинические шкалы (преимущественно гериатрическая шкала депрессии (GDS-15)) могут помочь в установлении диагноза депрессии, симптомы которой потребуют лечения независимо от степени тяжести депрессивных проявлений.

4. Эффективными и хорошо переносимыми фармакологическими препаратами при

депрессии, наблюдаемой у пациентов с БП, являются ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – препараты двойного действия (венлафаксин, десвенлафаксин и дулоксетин), а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в первую очередь сертралин), мультимодальные препараты (вортиоксетин, бупропион, миртазапин и тианептин) и противопаркинсонические средства из группы агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол, ропинирол и ротигодин). Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин и др.) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина были в равной степени безопасны с точки зрения их влияния на двигательную сферу у пациентов с БП.

5. Трициклические антидепрессанты и комбинация ингибиторов моноаминоксидазы типа В с серотонинергическими препаратами имеют серьезные побочные эффекты у пациентов с БП и поэтому не могут быть рекомендованы для назначения этим пациентам.

6. Отдельный раздел рекомендаций касался нелекарственных методов лечения депрессии при БП. По мнению экспертов, электросудорожная терапия показана в тяжелых и резистентных к лекарственным препаратам случаях, тогда как когнитивно-поведенческая терапия, напротив, может быть рекомендована пациентам с легкой выраженностью депрессивных симптомов.

Представленные результаты Дельфийского консенсуса являются полезным руководством для врачей в рамках формирования доказательных подходов к диагностике и ведению пациентов с БП. Помимо этого они имеют большое значение для улучшения дизайна будущих исследований новых лекарственных препаратов.

## Рефераты

### Безопасность генной терапии с использованием гена декабоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC) при лечении болезни Паркинсона средней степени тяжести

Целью работы явилось обобщение итоговых результатов 36-месячного открытого эскалационного исследования 1-й фазы PD-1101, посвященного безопасности и клинической эффективности препарата NB1b-1817 (VY-AADC01) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) средней степени тяжести и моторными флуктуациями. VY-AADC01 представляет собой экспериментальный генотерапевтический препарат на основе аденоассоциированного вирусного вектора AAV2 для доставки фермента декабоксилазы ароматических L-аминокислот человека (AADC). Препарат VY-AADC01 вводился интраоперационно путем двусторонних инфузий в скорлупу под контролем магнитно-резонансной томографии 3 когортам пациентов (по 5 участников в когорте): когорта 1, введение  $\leq 7,5 \times 10^{11}$  векторных геномов (вг); когорта 2,  $\leq 1,5 \times 10^{12}$  вг; когорта 3,  $\leq 4,7 \times 10^{12}$  вг. О серьезных нежелательных явлениях, связанных с VY-AADC01, в статье не сообщалось. Через 36 мес потребность в противопаркинсонической терапии в 2 когортах с более высокими дозами препарата снизилась на 21–30%. Результаты лечения при использовании стандартных методов оценки двигательной функции (дневник болезни Паркинсона, III часть унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП в периоды “выключения” и “включения”), а также при оценке обще-

го впечатления об улучшении (шкала общего клинического впечатления, опросник общего впечатления пациента об улучшении) и качества жизни (опросник качества жизни при БП из 39 пунктов – PDQ-39) оставались стабильными или улучшились по сравнению с исходным уровнем через 12, 24 и 36 мес после введения VY-AADC01 во всех 3 когортах. Препарат VY-AADC01 и процедура его хирургического введения хорошо переносились и приводили к стабилизации или улучшению двигательной функции и качества жизни во всех когортах пациентов, а также к снижению потребности в противопаркинсонической терапии в когорте 2 и 3 в течение 3 лет.

*Christine C. W. et al. Safety of AADC gene therapy for moderately advanced Parkinson disease. Three-year outcomes from the PD-1101 trial. Neurology. 2022;98:e40-50.*

### X-сцепленная дистония-паркинсонизм (синдром Любаг) может проявляться периферической синуклеинопатией

X-сцепленная дистония-паркинсонизм, или синдром Любаг, – это наследственная форма дистонии, выявленная преимущественно у филиппинцев, которая может проявляться синдромом паркинсонизма с положительным ответом на терапию леводопой и изменениями в мозге при визуализации дофаминового транспортера (DAT). Целью обозреваемого ретроспективного исследования стало описание результатов исследования биопсии кожи на наличие фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина при синдроме Любаг. С помощью DAT-визуализации мето-

дом однофотонной эмиссионной томографии и биопсии кожи для выявления фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в работе были обследованы 6 пациентов с мутацией гена *TAF1* (мутации данного гена – типичная причина синдрома Любаг). У 5 пациентов отмечалась сегментарная или мультифокальная дистония и паркинсонизм, причем 4 пациента были чувствительны к леводопе, а 1 пациент на леводопу не реагировал. Один пациент имел легкую брадикинезию без каких-либо других симптомов. Фосфорилированный  $\alpha$ -синуклеин и снижение метаболизма транспортера дофаминина при DAT-сканировании были отмечены у 4 пациентов, реагирующих на леводопу, и у 1 бессимптомного пациента. Таким образом, в работе впервые было выявлено присутствие фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина в биоптатах кожи при синдроме Любаг. Результаты работы показывают, что X-сцепленная дистония-паркинсонизм может быть ранее не описанной формой синуклеинопатии; альтернативное объяснение состоит в том, что некоторые пациенты с синдромом Любаг могут одновременно страдать и болезнью Паркинсона.

*Evidente V. G. H. et al. X-linked dystonia-parkinsonism (“Lubag”) may present with peripheral synucleinopathy. Mov. Disord. 2022;37:130-6.*

### Нозомодифицирующие противоревматические препараты и риск развития болезни Паркинсона

В эпидемиологических исследованиях высказывалось предположение о связи между наличием ревматоидного артрита и снижением риска развития болезни Паркинсона (БП). Возможным объясне-



нием является использование нозомодифицирующих противоревматических препаратов (НМПРП). Целью обозреваемой работы была оценка связи между НМПРП и риском БП у лиц с ревматоидным артритом. Общациональное исследование серий случаев—контроль было проведено в рамках когорты больных БП в Финляндии (FINPARK), в которую вошли 22 189 финнов с клинически подтвержденной БП, диагностированной в период с 1996 по 2015 г. В качестве отдельной подгруппы сюда вошли случаи БП, диагностированные в период с 1999 по 2015 г., в сочетании с ревматоидным артритом, диагностированным более чем за 3 года до развития БП. Случаи сравнивались с соответствующим контролем, сопоставимым по возрасту, полу, продолжительности ревматоидного артрита и региону. Нозомодифицирующие противоревматические препараты были разделены на 5 классов. Связи были изучены с помощью условной логистической регрессии с поправкой на конфаундеры. Всего было включено 315 случаев БП с ревматоидным артритом и 1571 сопоставимое контрольное лицо. Большинство (>60%) были женщинами, а средняя продолжительность ревматоидного артрита на момент сопоставления составила 11,6 года для контрольной группы и 12,6 года для больных БП. Использование НМПРП не было связано с риском развития БП с 3-летним лаг-периодом между воздействием и исходом, за исключением хлорохина/гидроксихлорохина, которые ассоциировались со сниженным риском БП (скорректированное отношение шансов 0,74; 95% доверительный интервал 0,56–0,97). Другие НМПРП, в том числе сульфасалазин, метотрексат, препараты золота и иммунодепрессанты, не были связаны с БП. Результаты показывают, что более

низкий риск БП у людей с ревматоидным артритом не объясняется использованием НМПРП, поскольку эти препараты в целом не влияли на риск БП. Связь между хлорохином/гидроксихлорохином и более низким риском развития БП, а также лежащие в ее основе механизмы должны быть исследованы отдельно.

*Paakinaho A. et al. Disease-modifying antirheumatic drugs and risk of Parkinson disease. Nested case—control study of people with rheumatoid arthritis. Neurology. 2022;98:e1273–81.*

**Визуализация глии позволяет дифференцировать мультисистемную атрофию и болезнь Паркинсона: позитронно-эмиссионная томография с [<sup>11</sup>C]-PBR28 и анализ машинного обучения**

Клинический диагноз мультисистемной атрофии (МСА) часто затрудняется тем, что признаки заболевания перекрываются с симптомами болезни Паркинсона (БП) и атаксией с поздним началом. Дополнительные биомаркеры необходимы для подтверждения МСА и углубления понимания патофизиологии заболевания. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратом [<sup>11</sup>C]-PBR28 — лигандом транслокационного белка TSPO, экспрессируемого клетками глии, показала повышение его уровня при МСА. В многоцентровом исследовании оценивалась эффективность визуализации TSPO при ПЭТ в качестве диагностического маркера МСА. Проанализировано ПЭТ-связывание радиофармпрепарата [<sup>11</sup>C]-PBR28 с TSPO у 66 пациентов с МСА и 24 пациентов с БП. Групповые сравнения были основаны на региональном анализе параметрических изображений. Диагностический вывод данных

включал визуальное чтение ПЭТ-изображений в сравнении с клиническим диагнозом и анализ машинного обучения. Чувствительность, специфичность и ROC-анализ использовались для дифференциации МСА от БП, а также для дифференциации мозжечкового и паркинсонического вариантов МСА. Обнаружено отчетливое повышение регионально-го связывания [<sup>11</sup>C]-PBR28 с TSPO при МСА по сравнению с БП с максимальным повышением уровня изотопа в чечевицеобразном ядре и белом веществе мозжечка. Визуализация позволяла отличить МСА от БП со 100% специфичностью и 83% чувствительностью. Метод машинного обучения повысил чувствительность до 96%. Были определены паттерны связывания TSPO, специфичные для разных подтипов МСА. Таким образом, обнаружен характерный паттерн значительного увеличения регионального глиального связывания TSPO у пациентов с МСА. Интересно, что полученные данные согласуются с паттерном выраженного нейровоспаления, выявляемого при МСА. Визуализация глии может иметь потенциал в клинической диагностике МСА и стратификации пациентов для клинических испытаний новых лекарственных средств для лечения  $\alpha$ -синуклеинопатий.

*Jucaite A. et al. Glia imaging differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C] PBR28 and machine learning analysis. Mov. Disord. 2022;37:119–29.*

**Новая мутация в гене TFG в корейской семье с  $\alpha$ -синуклеинопатией и боковым амиотрофическим склерозом**

Ген киназы тропомиозинового рецептора (TFG) функционирует как регулятор внутриклеточной

“фасовки” белков и их транспорта к местам выхода из эндоплазматического ретикулума. Недавно было обнаружено, что ген *TFG* является причиной весьма полиморфной (с клинической точки зрения) мультисистемной протеинопатии. В обозреваемой работе описана корейская семья, члены которой страдали либо болезнью Паркинсона (БП), либо боковым амиотрофическим склерозом (БАС), вызванными новым вариантом в гене *TFG* (с.1148 G>A, р.Arg383His). Были собраны клинические, генетические данные, а также результаты визуализации дофаминового транспортера, исследований нервной проводимости и игольчатой электромиографии у 7 пациентов. Для проверки патогенности варианта R383H была изучена жизнеспособность клеток и аномальная агрегация  $\alpha$ -синуклеина и ДНК-связывающего белка 43 (TDP-43) в клетках HeLa, экспрессирующих R383H-*TFG*. Клинические фенотипы при наличии мутации R383H-*TFG* значительно различались: из 5 членов семьи один страдал БП, у 3 выявлен субклинический паркинсонизм и у 1 (пробанда) диагностирован БАС. Еще 1 пациент в семье страдал мультисистемной атрофией и был двоюродным братом пробанда по отцовской линии, но генотип *TFG* не был определен в связи с отсутствием образцов. Исследования *in vitro* показали, что гиперэкспрессия R383H-*TFG* нарушала жизнеспособность клеток. В клетках, экспрессирующих как R383H-*TFG*, так и  $\alpha$ -синуклеин, концентрация нерастворимых агрегатов  $\alpha$ -синуклеина увеличивалась, причем эти агрегаты выделялись из клеток и локализовались совместно с R383H-*TFG*. Уровни цитоплазматических нерастворимых агрегатов TDP-43 увеличивались в HeLa-клетках, экспрессирующих R383H-*TFG* и локализованных совместно с R383H-*TFG*.

Таким образом, клинические исследования и исследования *in vitro* подтвердили патогенную роль изученной новой мутации гена *TFG* в развитии  $\alpha$ -синуклеинопатии и TDP-43-протеинопатии. Эти результаты расширяют фенотипический спектр мутаций *TFG* и позволяют предположить, что дисфункция эндоплазматического ретикулума играет ключевую роль в патогенезе развивающейся нейродегенерации.

Yoo D. et al. A novel *TFG* mutation in a Korean family with  $\alpha$ -synucleinopathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Mov. Disord.* 2022;37:384-91.

### Терапия моноклональными антителами к прионному белку (PRN100) при болезни Крейтцфельда–Якоба: оценка первой программы лечения пациентов

Прионные болезни человека, включая болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), представляют собой быстро прогрессирующие, абсолютно фатальные нейродегенеративные заболевания, не поддающиеся эффективному лечению. Их патогенез включает в себя конверсию нормального клеточного прионного белка (PrP<sup>C</sup>) в патологическую форму (PrP<sup>Sc</sup>), экспоненциальную саморепликацию последней за счет рекрутирования новых молекул PrP<sup>C</sup> и дальнейшего распространение этой патологии в центральной нервной системе. Доклинические исследования показали, что таргетирование PrP<sup>C</sup> может быть перспективной терапевтической опцией. В обозреваемой работе проведена оценка первой программы лечения человека с использованием моноклонального антитела против PrP<sup>C</sup>. Исследователями было создано полностью гуманизованное моноклональное антитело против PrP<sup>C</sup> (изотип IgG<sub>4</sub>;

PRN100). Лечение с помощью PRN100 было предложено 6 пациентам с клиническим диагнозом вероятной БКЯ, которые не находились на терминальной стадии заболевания на момент первичной оценки. После титрования (1 и 10 мг/кг с 48-часовыми интервалами) пациентам вводили 80–120 мг/кг PRN100 внутривенно каждые 2 нед вплоть до смерти или выхода из программы либо до тех пор, пока запас PRN100 не был исчерпан. Пациенты наблюдались на предмет появления побочных эффектов. Прогрессирование заболевания оценивалось с использованием рейтинговой шкалы прионных заболеваний, моторной шкалы и когнитивной шкалы Комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC) и сравнивалось с таковым у нелеченых пациентов с естественным течением БКЯ (наблюдавшихся ранее и сопоставимых по тяжести заболевания, подтипу и генотипу кодона 129-*PRNP*). Аутопсия была проведена 2 пациентам, ее результаты сравнивались с данными у пациентов контрольной группы, не получавших лечения. В течение 7–260 дней лечение получали 2 мужчин и 4 женщины с БКЯ. Повторные внутривенные введения PRN100 хорошо переносились, и уровень PRN100 достиг целевой концентрации (50 нМ) у 4 пациентов через 22–70 дней; клинически значимых побочных реакций не наблюдалось. Все пациенты показали прогрессирующее неврологическое ухудшение при серийных оценках с помощью шкал MRC. Нейропатологическое исследование было проведено у 2 пациентов (пациенты 2 и 3), при этом признаков цитотоксичности препарата выявлено не было. У пациента 2 с ятрогенной БКЯ, находившегося на лечении 140 дней, при аутопсии были обна-



ружены паттерны накопления прионного белка в мозге, которые по ряду параметров отличались от нелеченых пациентов с БКЯ, что указывает на потенциальную эффективность лекарственной терапии. Пациент 3 со спорадической БКЯ, получивший только 1 терапевтическую дозу 80 мг/кг, имел слабое синаптическое мечение PrP в перивентрикулярных областях, что также нехарактерно для нелеченых пациентов со спорадической БКЯ. Концентрации лекарства в нескольких областях головного мозга у пациента 2 варьировали от 9,9 мкг/г ткани (SD 0,3) в таламусе до 27,4 мкг/г ткани (SD 1,5) в базальных ядрах (эквивалентно 66–182 нМ). Данная академическая программа предоставила первое разработанное экспериментальное лечение прионной болезни человека для небольшого числа пациентов с БКЯ. Лечение оказалось безопасным и показало достижение высоких концентраций в ликворе и головном мозге. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейших испытаний эффективности препарата у пациентов с БКЯ на самых ранних клинических стадиях и в качестве профилактики нейродегенеративного процесса у лиц с риском развития прионной болезни вследствие носительства мутаций в гене *PRNP* или прямого воздействия прионов (ятрогенная и т.п.).

*Mead S. et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt–Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. Lancet. Neurol. 2022;21(4):342–54.*

### **Растворимый TREM2 в цереброспинальной жидкости и его связь с другими биомаркерами и когнитивной функцией при аутосомно-доминантной болезни Альцгеймера: продольное обсервационное исследование**

TREM2 – важный рецептор воспалительных путей, ассоциированный (как показали недавние результаты полногеномного анализа) с болезнью Альцгеймера (БА). Терапевтическая модуляция TREM2-зависимой функции микроглии может стать дополнительной стратегией по замедлению прогрессирования БА. Хотя исследования на животных моделях показывают, что модуляция активности белка TREM2 защищает от альцгеймеровской патологии, его влияние на патологию тау-белка и конкретная роль у людей с БА до сих пор неясны. Цель исследования состояла в изучении ассоциации между динамикой растворимого TREM2 и депонированием амилоида  $\beta$  (A $\beta$ ), тау-ассоциированной патологией, нейровизуализационными маркерами и снижением когнитивных функций при прогрессировании аутосомно-доминантной БА. Проведен лонгитюдный анализ данных обсервационного исследования Сообщества по доминантно-наследуемой БА (DIAN), которое включает семьи с аутосомно-доминантным анамнезом БА. Участники старше 18 лет, включенные в DIAN в период с 1 января 2009 г. по 31 июля 2019 г., были классифицированы как носители патогенных вариантов в генах *PSEN1*, *PSEN2* и *APP* (n = 155) либо не носители (n = 93). Было измерено количество расщепленного растворимого TREM2 с

помощью нового иммунологического анализа в образцах цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), получаемых каждые 2 года у бессимптомных участников (клинический рейтинг деменции [CDR] = 0) и ежегодно у участников с симптомами БА (CDR > 0). Концентрации A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, общего тау (t-tau) и фосфорилированного тау-181 (p-tau) в ЦСЖ измеряли с помощью валидированных иммунных анализов. Оценивались общее кортикальное поглощение лиганда A $\beta$  (PiB) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), толщина коры в префронтальной и височной областях и объем гиппокампа на магнитно-резонансной томограмме. Когнитивные функции измерялись с использованием теста списка слов, отсроченного воспроизведения логической памяти, теста кодирования цифровых символов и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). Статистический анализ основывался на одномерных и двумерных линейных моделях смешанных эффектов. У носителей патогенных вариантов генов риска высокая амилоидная нагрузка на исходном уровне, представленная низким уровнем A $\beta$ 42 в ЦСЖ ( $\beta = -4,28 \times 10^{-2}$  [SE 0,013], p = 0,0012), была единственным предиктором ежегодного увеличения уровня растворимого TREM2 в крови. Ускорение темпа увеличения растворимого TREM2 было связано с уменьшением скорости снижения депонирования амилоида (по уровню A $\beta$ 42 в ЦСЖ,  $\gamma = 0,56$ ; p = 0,011) у пресимптомных носителей патогенных вариантов генов риска и с уменьшением скорости прироста амилоидного изотопа PiB-ПЭТ ( $\gamma = -0,67$ ; p = 0,0060) у симптомных носителей патогенных вариантов. У пресимптомных носителей патогенных вариантов со скоростью увеличения уровня растворимого TREM2 ниже медианы

ны была обнаружена корреляция между темпом нарастания  $\tau$ -tau в ЦСЖ и темпом нарастания сигнала PiB-ПЭТ ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,035$ ), чего не наблюдалось у пациентов со скоростью увеличения растворимого TREM2 выше медианы. Кроме того, у пресимптомных носителей патогенных вариантов со скоростью увеличения растворимого TREM2 выше или ниже медианы были противоположные ассоциации между A $\beta$ 42 в ЦСЖ и поглощением PiB-ПЭТ при лонгитюдной оценке. Повышенные ежегодные темпы увеличения растворимого TREM2 у бессимптомных носителей патогенных вариантов коррелировали со снижением атрофии коры в области предклинья ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,040$ ) и замедлением снижения когнитивных функций ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,0020$ ). Результаты исследования при аутосомно-доминантной БА показывают определяющую роль изменений TREM2 и ставят его значение в амилоидном каскаде сразу после изменений агрегации A $\beta$ , а также дополнительно подтверждают роль TREM2 в депонировании и уплотнении бляшек A $\beta$ . Полученные результаты подтверждают положительное влияние TREM2 на отложение A $\beta$ , A $\beta$ -зависимую тау-патологию, атрофию коры и снижение когнитивных функций. Таким образом, растворимый TREM2 может быть ключевым маркером для дизайна и интерпретации клинических исследований у пациентов с БА. В настоящее время проводится разработка терапии, направленной на модуляцию активности TREM2.

*Morenas-Rodríguez E. et al. Soluble TREM2 in CSF and its association with other biomarkers and cognition in autosomal-dominant Alzheimer's disease: a longitudinal observational study. Lancet. Neurol. 2022;21:329-41.*

### Тремор-доминантный подтип болезни нейронных внутриядерных включений: фенокопия эссенциального тремора

Экспансия GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC* определена как генетическая причина болезни нейронных внутриядерных включений (БНВВ). Недавно также было показано, что данная экспансия повторов связана и с эссенциальным тремором (ЭТ). Однако у некоторых пациентов с этим типом мутации, у которых первоначально был клинически диагностирован ЭТ, в итоге был установлен диагноз БНВВ. Таким образом, остаются вопросы относительно клинического диагноза при обследовании пациентов с экспансией GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC*, у которых в симптоматике преобладает постурально-кинетический дрожательный гиперкинез. Обозреваемое исследование было направлено на уточнение клинического фенотипа у пациентов с тремором, имеющих экспансию GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC*. Проведен скрининг на наличие экспансии GGC-повторов *NOTCH2NLC* у 602 пациентов с первичным диагнозом ЭТ, а также выполнена систематическая переоценка клинических особенностей болезни у пробандов с положительным результатом на GGC-экспансию и членов их семей. Мутация по типу экспансии GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC* была обнаружена у 10 пробандов (1,66%). Повторно были обследованы 7 из них, и у всех обнаружены генерализованная арефлексия, когнитивные нарушения и нарушение нервной проводимости, что привело к изменению диагноза с ЭТ на БНВВ. Трое из этих пациентов имели типичную гиперинтенсивность в области кортикоспинального соединения при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме диффузионно-взвешенных изображений.

Внутриядерные включения были обнаружены у всех 4 пробандов, которым была проведена биопсия кожи. Таким образом, подтип БНВВ с преобладанием тремора вполне может быть ошибочно диагностирован как ЭТ. Необходимо учитывать БНВВ при дифференциальной диагностике ЭТ. Генерализованная арефлексия у пациентов с фенотипом ЭТ может явиться важным клиническим признаком, указывающим на необходимость применения МРТ с целью установления диагноза БНВВ, а для окончательной верификации потребуются проведение генетического тестирования и биопсии кожи.

*Yang D. et al. Neuronal intranuclear inclusion disease tremor-dominant subtype: a mimicker of essential tremor. Eur. J. Neurol. 2022;29:450-8.*

### Безопасность и эффективность мевидалена при деменции с тельцами Леви: рандомизированное плацебоконтролируемое исследование 2-й фазы

Мевидален является селективным положительным аллостерическим модулятором D<sub>1</sub>-подтипа дофаминовых рецепторов. Целью исследования явилась оценка безопасности и эффективности мевидалена для лечения когнитивных нарушений у больных деменцией с тельцами Леви (ДТЛ). Проведено 12-недельное исследование 2-й фазы у больных ДТЛ ( $n = 344$ ), которым случайным образом (1 : 1 : 1 : 1) были назначены суточные дозы мевидалена (10, 30 или 75 мг) или плацебо – исследование PRESENCE. Первичным показателем результативности было изменение по сравнению с исходным уровнем показателей шкалы составной оценки непрерывности внимания (CoA), разработанной компанией Cognitive Drug Research. Вторичная оценка результативности включала применение шкалы



оценки болезни Альцгеймера – когнитивной подшкалы 13 (ADAS-cog13), унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) и шкалы глобального клинического впечатления об изменениях в исследованиях болезни Альцгеймера (ADCS-CGIC). Мевидален не достиг первичных или вторичных конечных точек при оценке когнитивных функций. При этом препарат приводил к значительному дозозависимому улучшению общего балла по шкале UPDRS (сумма частей I–III: на дозе 10 мг  $p < 0,05$ ; на дозе 30 мг  $p < 0,05$ ; на дозе 75 мг  $p < 0,01$  по сравнению с плацебо). Дозы мевидалена 30 и 75 мг значительно улучшили показатели ADCS-CGIC по сравнению с плацебо (минимальное или большее улучшение: на дозе 30 мг  $p < 0,01$ ; на дозе 75 мг  $p < 0,01$ ; умеренное или большее улучшение: на дозе 30 мг  $p < 0,05$ ; на дозе 75 мг  $p < 0,001$ ). Повышение артериального давления и другие нежелательные явления были наиболее выражены на дозе 75 мг. Таким образом, препарат мевидален с новым механизмом действия улучшает моторные симптомы, связанные с ДТЛ, при этом он улучшает или оставляет без изменений немоторные симптомы, связанные с традиционной дофаминергической терапией.

*Biglan K. et al. Safety and efficacy of mevidalen in Lewy body dementia: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. Mov. Disord. 2022;37:513-24.*

### **Аномалии митохондриального комплекса I лежат в основе нейродегенерации и снижения когнитивных функций при болезни Альцгеймера**

Нарушения митохондриального метаболизма были описаны в головном мозге пациентов с болез-

нью Альцгеймера (БА). Однако связь между патофизиологией БА и основными митохондриальными процессами до сих пор остается неясной. Целью обзораемого исследования было выяснить, связана ли дисфункция митохондриального комплекса I с агрегацией  $\beta$ -амилоида или метаболизмом глюкозы с атрофией головного мозга у пациентов с БА с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).  $\beta$ -амилоид- и тау-положительным пациентам с симптомами БА с клинически выраженной деменцией с оценкой 0,5 или 1 ( $n = 30$ ; средний возраст  $\pm$  стандартное отклонение  $71,8 \pm 7,6$  года) были выполнены магнитно-резонансная томография и ПЭТ-сканирование с [ $^{18}\text{F}$ ]-2-тертбутил-4-хлор-5-2Н-пиридазином (BCPP-EF), [ $^{11}\text{C}$ ]-питтсбургской субстанции-B (PiB) и [ $^{18}\text{F}$ ]-фтордезоксиглюкозой (FDG) для оценки атрофии головного мозга, дисфункции митохондриального комплекса I, отложения  $\beta$ -амилоида и метаболизма глюкозы соответственно. Локальные корковые связи между этими биомаркерами и объемом серого вещества оценивались с помощью регрессионных моделей на основе вокселей. Стандартизированный коэффициент поглощения [ $^{18}\text{F}$ ]-BCPP-EF (SUVR) положительно коррелировал с [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG SUVR в обширных областях головного мозга, в то время как связи с объемом серого вещества были ограничены областью парагиппокампальной извилины. Снижение [ $^{18}\text{F}$ ]-BCPP-EF SUVR было связано с доменспецифическими когнитивными характеристиками. В исследовании не было обнаружено локальных ассоциаций между митохондриальной дисфункцией и амилоидной нагрузкой. В симптоматических случаях БА, несмотря на то, что снижение митохондриального комплекса I связано с широким

спектром нейродегенеративных процессов, таких как гипометаболизм, атрофия коры и снижение когнитивных функций, связи с накоплением  $\beta$ -амилоида не наблюдались. Тем не менее представленные данные подтверждают возможность использования [ $^{18}\text{F}$ ]-BCPP-EF как инструмента нейровизуализации для исследования митохондриальной дисфункции при БА.

*Tatsuhiko T. et al. Mitochondrial complex I abnormalities underlie neurodegeneration and cognitive decline in Alzheimer's disease. Eur. J. Neurol. 2022;29:1324-34.*

### **Частота и интенсивность “предвестников позывов к тикам” при синдроме Туретта связана с уровнями ГАМК+ в дополнительных моторных областях**

Люди с синдромом Туретта (СТ) часто сообщают, что тики, воспроизводимые ими, приводят к облегчению внутренних неприятных ощущений. Эти ощущения воспринимаются как побуждение к действию и называются “предвестниками позывов”. “Предвестники позывов” становятся фокусом последних исследований по разработке вмешательств для уменьшения выраженности тиков у людей с СТ. Целью международной группы авторов было изучить связь уровней  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата в головном мозге в зонах правой первичной сенсомоторной коры (SM1), дополнительной моторной области (SMA) и островковой коры (инсулярная область) с тяжестью тиков и позывов к тикам у детей с СТ. Отредактированный протокол магнитно-резонансной спектроскопии использовался для определения ГАМК+ (ГАМК-содержащие макромолекулы) и Glx (глутамат + глутамин) в правой SM1, SMA и островке у 68 детей с СТ (средний возраст 10,59 года,

стандартное отклонение (SD) 1,33) и 41 ребенка без отклонений в развитии (средний возраст 10,26 года, SD 2,21). Сперва сравнивались уровни ГАМК+ и Glx в этих областях мозга между группами, затем исследовалась связь между уровнями ГАМК+ и Glx в конкретных областях мозга с тяжестью позывов и тиков. Уровни ГАМК+ и Glx

в правой SM1, SMA и островке были сопоставимы у детей с СТ и детей без отклонений в развитии. У детей с СТ более низкие уровни ГАМК+ в области SMA были связаны с более тяжелыми и более частыми “предвестниками позывов”. Ни уровни ГАМК+, ни уровни Glx не были связаны с тяжестью тиков. Полученные резуль-

таты подтверждают значение ГАМК-ергической нейротрансмиссии в SMA для возникновения “предвестников позывов к тикам” у детей с СТ.

*He J.L. et al. Frequency and intensity of premonitory urges-to-tic in Tourette syndrome is associated with supplementary motor area GABA+ levels. Mov. Disord. 2022;37:563-73.*



**Электроэнцефалография у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Методология описания и клинические примеры: Учебно-методическое пособие для врачей / Под ред. М.В. Синкина, Е.А. Барановой**

Пособие посвящено особенностям регистрации, интерпретации и формирования заключения электроэнцефалограммы у пациентов с нарушением уровня бодрствования. Единый подход к описанию электроэнцефалограммы необходим для повышения межэкспертного согласия, а также для улучшения восприятия результатов врачами клинических специальностей. В пособии приведены стандартизованный набор терминов и схема их применения для написания заключения согласно рекомендациям Американского общества клинической нейрофизиологии, что позволяет значительно уменьшить вариабельность заключений, формируемых специалистами разных медицинских центров, а также проводить многоцентровые исследования. Материал изложен на основании актуализированных данных отечественной и зарубежной литературы.

Пособие предназначено для врачей функциональной диагностики, нейрофизиологов, неврологов, реаниматологов, нейрохирургов. Для неврологов, нейроморфологов, специалистов в области лучевой и ультразвуковой диагностики, а также для всех интересующихся историей неврологии. 88 стр., ил., табл.

Пособие предназначено для врачей функциональной диагностики, нейрофизиологов, неврологов, реаниматологов, нейрохирургов. Для неврологов, нейроморфологов, специалистов в области лучевой и ультразвуковой диагностики, а также для всех интересующихся историей неврологии. 88 стр., ил., табл.

Эту и другие книги издательства “Атмосфера” вы можете купить на сайтах <http://atm-press.ru> и <https://www.ozon.ru/> или по телефону: (495) 730-63-51



## “Demode” и “р de Р” Сони Рикель

Г.В. Ходасевич

ООО “Издательское предприятие “Атмосфера” (Москва)

В биографии Сони Рикель, растиражированной глянцевыми журналами, наряду с явно мифическими деталями всегда подчеркивалась случайность выпавшего на ее долю успеха. Старшая из пятерых дочерей в семье эмигрантов из Мелитополя, Соня родилась на окраине Парижа и уже в 17 лет поступила в парижский модный магазин декоратором. Там ей повстречался Анри Матисс, который так впечатлился мастерством, с которым девушка сочетала шарфики разных цветов на витрине, что купил каждый из них. Вскоре она вышла замуж за владельца бутика Laura и во время беременности начала придумывать модели одежды,

так как не могла найти для себя удобные костюмы. Обязательно упоминается, что модельер, к началу 1970-х годов получившая всемирную известность как королева трикотажа, не умела ни шить, ни вязать. Соня охотно поддерживала эту иллюзию: “Поскольку я ничего не знала и никогда не училась, то делала по-другому, так, как хотелось мне: свитера наизнанку, платья без подкладки и одежду в несколько слоев”.

Каким же образом Соне Рикель более 40 лет удавалось формировать новые стили моды и находиться на гребне самого сложного ее сегмента – коллекций prêt-à-porter (“готовая одежда”)?

“Всё, что я делаю, на самом деле является выражением меня самой, через цвета и формы, и в то же время я пытаюсь объяснить, что я чувствую не только как творец, но и как женщина. Я не могу отделить одно от другого”. Соня обладала даром просто говорить о сложном. Для объяснения того, чем она занимается, она придумала термин “demode”, производное от двух слов – “деконструкция” и “мода”. Это подразумевало как внимательное штудирование ею трудов Жака Дерриды и Ролана Барта, так и критическое осмысление формы, умение пренебречь общепринятыми стандартами и нормативами,



Кензо Такада, Карл Лагерфельд и Соня Рикель. 1973 г.



Соня Рикель и Ив Сен-Лоран. 1992 г.

стремление к преобразению и новациям.

Зигмунд Фрейд находил следующие стимулы для развития моды: “Новая мода возникает из призывов к свободе, красоте и значимости”. Соня Рикель наряду с Кензо, Лагерфельдом и Готье вошла в когорту первопроходцев так называемой новой высокой моды (*nouvelle couture*), пришедшей на смену *haute couture*. Визитными карточками Сони стали тугие свитера, короткие запоминающиеся надписи, асимметричный покрой, фирменные полоски, многослойные черные женские костюмы, элегантные вечерние наряды в воздушном шифоне, отсутствие подкладок, необработанные края, швы наружу, провокативность, тонкий, а временами язвительный юмор и буйная рыжая грива волос.

Она была настоящей бунтаркой. Неудивительно, что свой первый бутик она открыла на левом берегу Сены прямо накануне “майской революции” 1968 г. Новации Сони распространялись не только на коллекции костюмов, но и на показы, рекламу, способы распространения продукции. Для рекламы своего дома моды она выбирала новаторски мыслящих фотографов-женщин, чьи снимки вы видите на этих страницах. Побывав на показе коллекции Рикель, режиссер Роберт Олтмен был столь воодушевлен, что тут же решил снять фильм “*Rêt-*



Соня Рикель в своем ателье. 1968 г.



Соня Рикель. Фото Доминик Иссерман. Около 1980 г.

*à-porter*” (в отечественном прокате он получил противоположное название – “Высокая мода”), где роль Сони блистательно сыграла Анука Эме, а в эпизодах ей подыг-

рывали многочисленные звезды кино и шоу-бизнеса.

Около двух десятилетий Соня Рикель была вице-президентом парижской Палаты моды. Ее сил и времени хва-



Соня Рикель. Фото Сары Мун. 1983 г.

тало не только на создание коллекций одежды, но и на дизайн аксессуаров, посуды и даже интерьеров. Соня написала несколько книг о моде, также она автор рассказов, повестей и романов (один из них был проанонсирован ею как “любовный треугольник

между женщиной, мужчиной и свитером”). Она стала кавалером французских орденов Искусств и литературы и Почетного легиона.

В 66 лет у Сони диагностировали болезнь Паркинсона. По совету врача, пока удавалось скрывать симптомы, она не рассказывала об этом диагнозе никому, даже своим выросшим детям: “Я не хотела показывать свою боль. Я сопротивлялась, я колебалась, я пыталась быть невидимой, делать вид, что всё в порядке”. На ранней стадии болезнь почти не давала о себе знать, но модельер была сильно напугана, так как помнила о страданиях 70-летней матери (хотя у той болезнь Паркинсона была выявлена 40 годами ранее, когда лечение практически отсутствовало). Через 10 лет

симптомы болезни Паркинсона у Сони включали болевые ощущения, связанные с высоким мышечным тонусом. Помимо основного заболевания у нее резко прогрессировал остеопороз.

С удивительным самообладанием и неослабевавшим чувством юмора Рикель задокументировала свою борьбу с болезнью в книге “N’oubliez pas que je joue” (“Не забывайте, что я играю”). Соня прозвала болезнь “putain de Parkinson’s” (“чертов Паркинсон”), или “p de P” для краткости. Ее насмешливый и доверительный тон при обсуждении своего недуга свидетельствует о несгибаемом характере: “Вы должны понимать, что нужно в других людях. Вы должны позволить им помочь и быть великодушными к вам”.

Открытость Сони при обсуждении болезни и ее влияния на жизнь и работу нашла живой отклик у читателей, эта реакция помогала Соне продолжать борьбу: “Что мне не нравится, так это когда говорят: «О, разве она не фантастически смелая?» Я не храбрая, я не фантастическая. Я такая же, как любая другая женщина. Я несчастлива, мне сложно. Мне грустно. Я очень сильная? Может быть, но не всегда. Бывают дни, когда я не хочу никого видеть. Самое главное, чему меня научила болезнь? Я могу жить с ней”.



Соня Рикель. Дизайн аксессуаров. 1990 г.