ISSN 2226-079X

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

№ 2 2020

АТМОСФЕРА
Atmosphere

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

№ 2 2020

Главный редактор:
С.Н. Иллариошкин

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

Редакционный совет:

Д.В. Артемьев
Е.В. Бриль
А.Б. Гехт
В.Л. Голубев
Н.Г. Жукова
З.А. Залялова
И.А. Иванова-Смоленская
С.А. Клюшников
М.Р. Нодель
О.Р. Орлова
Д.В. Похабов
Ю.А. Селивёрстов
А.А. Томский
Н.В. Федорова
Э.З. Якупов

Издание предназначено только для специалистов здравоохранения.

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

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

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отв. редактор Г.В. Ходасевич. Обработка рисунков Я.И. Терешин. Корректура Л.С. Бражникова

Отпечатано в ООО “Группа Компаний Море”: 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3; http://www.группаморе.рф/

Тираж 2500 экз. Цена свободная

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

© 2020 ООО “Издательское предприятие “Атмосфера”

Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании “Мерц Фарма”

На первой странице обложки помещена фотография выдающегося австрийского биохимика и фармаколога Олега Горникевича (1926–2020), покинувшего нас на 94-м году жизни. Открытие тесной связи дефицита дофамина в головном мозге с болезнью Паркинсона, изменив представления об этом хроническом нейродегенеративном заболевании, сделало Горникевича одним из столпов и основоположников дофаминергической теории болезни Паркинсона. Также ученый внес решающий вклад в утверждение леводопы как основы современной терапии болезни Паркинсона. Статью о научном и жизненном пути титана нейрохимии и нейрофармакологии читайте в этом выпуске Бюллетеня на стр. 29–33.

СОДЕРЖАНИЕ

Научные форумы

3 Обзор Всероссийской научно-практической конференции “Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения”, посвященной 140-летию со дня рождения Бориса Семеновича Дойникова (15–16 ноября 2019 г., Санкт-Петербург)

И.В. Литвиненко, Н.В. Цыган, П.С. Дынин

Новые технологии

13 α-синуклеин как мишень для нозомодифицирующей терапии при болезни Паркинсона

Д.Р. Ахмадуллина

На острие науки

22 Рефераты

Ad Memoriam

29 Памяти Олега Горникевича

DOI: 10.24411/2226-079X-2020-12204

Обзор Всероссийской научно-практической конференции “Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения”, посвященной 140-летию со дня рождения Бориса Семеновича Дойникова (15–16 ноября 2019 г., Санкт-Петербург)

И.В. Литвиненко[1], Н.В. Цыган[1, 2], П.С. Дынин[1]

[1] ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург)
[2] ФГБУ “Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова” Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” (Гатчина)

Одной из значимых для отечественной неврологии дат 2019 г. стало 140-летие со дня рождения выдающегося невролога, начальника кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии в 30–40-х годах XX века, академика АМН СССР, профессора Бориса Семеновича Дойникова. Этому юбилею была посвящена ставшая уже традиционной Всероссийская научно-практическая конференция, проведенная в Санкт-Петербурге. Трудные годы, в которые Б.С. Дойникову довелось руководить кафедрой, в частности период Великой Отечественной войны, предопределили, помимо активной научной деятельности, важность острого клинического мышления и интуиции, направленных на принятие решений, в том числе в неотложных ситуациях. Не случайно темой конференции стали неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения.

Конференция прошла в отеле “Holiday Inn Московские ворота” в Санкт-Петербурге 15 и 16 ноября 2019 г. Организация конференции осуществлялась коллективом кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова во взаимодействии с целым рядом ведущих учебных, научных и клинических учреждений Российской Федерации. В числе организаторов – Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

В работе конференции приняли участие представители медицинских вузов страны, научные сотрудники научно-исследовательских институтов Российской Федерации, профессорско-преподавательский состав Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, врачи-неврологи Министерства обороны и других министерств и ведомств Российской Федерации, слушатели факультетов дополнительного и последипломного медицинского образования – всего более 150 докладчиков и свыше 650 участников из 12 городов Российской Федерации.

Основной целью конференции явилось представление современных достижений диагностики, лечения и профилактики, обсуждение наиболее проблемных аспектов оказания

Начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный невролог Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор И.В. Литвиненко выступает с приветственным словом.

Участники конференции – слушатели образовательной программы.

Профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук М.М. Одинак выступает с докладом “Борис Семенович Дойников: выдающийся отечественный невролог и нейроморфолог”.

медицинской помощи при неотложных состояниях неврологического профиля.

За 2 дня работы конференции был рассмотрен и затронут ряд существенных вопросов и проблем, актуальных для современной неотложной неврологии.

С биографическим докладом, посвященным неоценимому вкладу Бориса Семеновича Дойникова в вопросы нейрогистологии и нейроморфологии, выступил член-корреспондент РАН, профессор М.М. Одинак (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), представив значение научных достижений Б.С. Дойникова для современного понимания этиологии и патогенеза целого ряда неврологических заболеваний.

Состоявшийся также 15 ноября совместный доклад профессоров Г.Н. Бисаги, А.А. Михайленко, М.М. Одинака, И.В. Литвиненко был посвящен вкладу Бориса Семеновича Дойникова в формирование концепции патогенеза рассеянного склероза как нейродегенеративного заболевания.

Разнообразные аспекты диагностики и лечения неотложных состояний в неврологии были представлены в значительной части докладов. Неотложные состояния и декомпенсации, возникающие на развернутых стадиях болезни Паркинсона, представил в своем докладе начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный невролог Министерства обороны Российской Федерации профессор И.В. Литвиненко. Особое внимание было обращено на важность продолжения приема препаратов леводопы на развернутых стадиях болезни Паркинсона, рациональной комбинированной терапии с ингибиторами моноаминоксидазы-В и катехол-О-метилтрансферазы. Продемонстрированы алгоритмы диагностики и лечения острой декомпенсации, злокачественного нейролептического синдрома и острых психотических расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона. Также были подробно представлены различные электролитные нарушения, способные маскироваться под клинику острой декомпен-

сации паркинсонизма, и возможности их медикаментозной коррекции.

Также проблеме неотложных состояний на поздних стадиях болезни Паркинсона, в частности терапии немоторных нарушений в виде когнитивного дефицита, был посвящен доклад А.А. Тимофеевой (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова). Показана важность терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы и антагонистами NMDA-рецепторов.

Между наличием у пациента нейродегенеративной патологии и полным выключением из социальной жизни, безусловно, во многих случаях нельзя поставить знак равенства. Однако наличие таких заболеваний предполагает пристальное внимание к ряду повседневных событий в жизни человека. И.В. Милюхина (Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург) представила доклад, посвященный оценке риска и профилактике дорожно-транспортных происшествий при управлении транспортным средством пациентами с нейродегенеративными заболеваниями. В докладе Е.В. Грачевой (Институт экспериментальной медицины) были рассмотрены меры профилактики падений и травматизации пациентов с болезнью Паркинсона, показана взаимосвязь данных событий с прогрессированием моторных и немоторных проявлений заболевания.

В ряде случаев такое неотложное состояние, как острая интоксикация, может проявляться экстрапирамидной симптоматикой. Однако хроническая интоксикация, клинически проявляющаяся симптомами паркинсонизма или гиперкинезами, может вызывать еще больше сложностей при проведении дифференциальной диагностики. Примеры великолепного клинического мышления и подходы к дифференциальной диагностике острых и хронических интоксикаций с различными экстрапирамидными нарушениями были в полной мере отражены в докладе профессора Н.В. Федоровой (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва).

В докладе М.Р. Нодель (Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)) была рассмотрена важная проблема пароксизмальных засыпаний при болезни Паркинсона. Показаны роль оценки шкалы сонливости Эпворта, характерные полисомнографические изменения и особенности тактики ведения таких пациентов. Возможные пути коррекции нарушений сна при болезни Паркинсона были рассмотрены в докладе С.Ю. Киртаева (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

На секционном заседании, посвященном экстрапирамидным нарушениям, обсуждались побочные эффекты лекарственной терапии при болезни Паркинсона и особенности течения синдромов паркинсонизм-плюс, ведущие к неотложным состояниям и немоторным проявлениям. И.В. Красаков (Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург) представил клинические случаи гипонатриемии при болезни Паркинсона, вероятно обусловленной побочным эффектом применения амантадина; в совместном докладе с Л.С. Цыган (Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России) была рассмотрена проблема стридора при мультисистемной атрофии и показана роль ларингоскопии в диагностике данного симптома. Докладчиками был представлен ряд немоторных проявлений экстрапирамидной патологии, ведущих к развитию неотложных состояний. В выступлении П.С. Дынина (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) были рассмотрены нарушения вегетативных функций при синуклеинопатиях, в частности нейрогенные ортостатическая гипотензия и гипертензия покоя, особенности их клинических проявлений и лечения. Е.А. Руина (Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород) представила редкий случай острой гипергликемической некетотической гемихореи-гемибаллизма.

Важнейшим и обширным разделом, в большинстве случаев предполагающим неотложные мероприятия, является сосудистая неврология, что нашло свое отражение в большом количестве интересных и актуальных докладов на конференции.

Актуальность острого нарушения мозгового кровообращения определяет необходимость выполнения алгоритмов дифференциальной диагностики при госпитализации пациента в стационар, что было подробно проанализировано в докладе главного внештатного специалиста-невролога Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заместителя директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, профессора кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова И.А. Вознюка.

Современные возможности реперфузионной терапии в лечении ишемического инсульта были представлены в докладах С.Н. Янишевского (Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) и А.В. Савелло (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

Заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова профессор А.И. Федин представил подробный анализ проблемы острого дисциркуляторного кардиоцеребрального синдрома. Клиническим особенностям асептических синус-тромбозов и венозных инсультов был посвящен доклад заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Уральского государственного медицинского университета профессора Л.И. Волковой.

Преемственность оказания медицинской помощи на различных этапах ведения пациента с острым нарушением мозгового кровообращения является ключевым аспектом успешного лечения и восстановления. Одним из направлений совершенствования диагностики и лечения острых нарушений мозгового кровообращения служит рандомизация пациентов на догоспитальном этапе; соответствующие алгоритмы представил С.В. Коломенцев (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова). Анализом результатов применения модели оказания медицинской помощи, а также опытом тромбоэкстракций поделился коллектив авторов из Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого под руководством главного нейрохирурга Красноярского края П.Г. Шнякина. В продолжение темы нейрохирургического лечения острых нарушений мозгового кровообращения опыт эндоваскулярной реперфузионной терапии ишемического инсульта представили специалисты региональных сосудистых центров Д.Л. Моносов (Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург) и П.В. Катаев (Научно-исследовательский институт Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар).

В рамках конференции был проведен симуляционный курс (мастер-класс) под руководством профессора И.А. Вознюка по оказанию неотложной помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения.

Заведующая отделом клинической неврологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России О.В. Тихомирова подробно изложила в своем докладе изменения системы гемостаза и их особенности при различных типах ишемического инсульта. Коллектив авторов во главе с Л.А. Гераскиной (Научный центр неврологии, Москва) представил доклад, отражающий важность обследования с целью выявления альтернативных механизмов патогенеза острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу у пациентов с фибрилляцией предсердий. С.Ю. Голохвастов (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) обобщил особенности первичной и вторичной профилактики

атеротромботического инсульта, а также проанализировал отдаленные неврологические исходы реконструктивных операций на сонных артериях.

Возможности медикаментозной коррекции модифицируемых факторов риска ишемического инсульта были отражены в докладе С.Н. Янишевского, посвященном рациональной антикоагулянтной и антиаритмической терапии при фибрилляции предсердий. Он же представил доклад по важному аспекту ведения пациента с острым нарушением мозгового кровообращения – профилактике тромбозов глубоких вен голеней в остром периоде инсульта. В другом докладе им была рассмотрена трудная проблема, стоящая перед специалистами при лечении пациента с ишемическим и особенно геморрагическим инсультом, – рестарт антикоагулянтной терапии. Современная тактика применения антикоагулянтов для предотвращения церебральной сосудистой катастрофы при наличии фибрилляции предсердий была представлена в докладе С.С. Кучеренко (Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург).

Профессор Л.М. Тибекина (Санкт-Петербургский государственный университет) привлекла внимание слушателей к проблеме острых церебральных венозных нарушений. Современные возможности лечения хронических нарушений мозгового кровообращения были представлены в докладе профессора С.А. Живолупова (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

На конференции были представлены доклады по организации реабилитации пациентов с инсультом в многопрофильном стационаре (С.В. Макаренко, городская больница № 40, Санкт-Петербург) и реабилитации при острых неврологических заболеваниях (А.А. Шмонин, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова). Коллектив авторов под руководством профессора А.В. Фонякина (Научный центр неврологии) представил доклады о влиянии нарушений сердечного ритма и нарушений дыхания во сне на раннее неврологическое восстановление при ишемическом инсульте.

Заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, доцент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук С.Н. Янишевский выступает с докладом “Реперфузионная терапия в структуре неврологической помощи при ишемическом инсульте”.

К факторам риска развития церебральных катастроф и хронических заболеваний нервной системы относятся в том числе различные соматические причины. Комплексный подход к лечению коморбидных пациентов является одной из ключевых составляющих профилактики неотложной неврологической помощи, что определило важность и актуальность целого ряда докладов, посвященных взаимосвязи соматической и неврологической патологии.

В докладе профессора А.В. Барсукова (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) были представлены современные алгоритмы профилактики и лечения гипертонических кризов как фактора риска ишемического инсульта. Несомненная взаимосвязь другой неотложной терапевтической патологии – тромбоэмболии легочной артерии – и ее неврологических осложнений также требует мультидисциплинарного подхода, в том числе с учетом обновленных клинических рекомендаций Европейского общества

Доцент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ведущий научный сотрудник НИЦ "Курчатовский институт" – ПИЯФ, доктор медицинских наук Н.В. Цыган выступает с докладом "Периоперационный инсульт и послеоперационная мозговая дисфункция: патогенез и современные возможности профилактики".

кардиологов (2019 г.), что было подробно обсуждено в докладе Я.Б. Скибы (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова). В докладе Д.В. Глуховского (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) были затронуты проблемы ортостатической гипотензии и синдрома постуральной тахикардии, показаны способы диагностики и терапии данных нарушений.

Важной проблемой сосудистой неврологии является внутригоспитальный и периоперационный инсульт, а также другие клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции. На конференции были представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, возможностях диагностики, лечения и профилактики периоперационного инсульта, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных когнитивных нарушений в хирургии (Н.В. Цыган, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, НИЦ "Курчатовский институт" – ПИЯФ), в том числе при кардиохирургических операциях на клапанах сердца (Р.В. Андреев, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), операциях на аортальном клапане и грудной аорте (А.В. Рябцев, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), каротидной эндартерэктомии (О.С. Карпова, Консультативно-диагностический центр № 85, Санкт-Петербург), в онкохирургии (В.А. Яковлева, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; В.В. Андреев, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), ортопедии и травматологии (А.А. Проскуряков, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

Особенности организации и оказания медицинской помощи при внутригоспитальном ишемическом инсульте в хирургическом стационаре были подробно проанализированы в докладе С.В. Коломенцева (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова). А.Р. Булатов (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) изложил состояние проблемы периоперационных невропатий у пациентов при хирургических операциях по профилю травматология и ортопедия. На конференции были обсуждены тактика периоперационного ведения пациентов с миастенией (профессор Д.И. Руденко, городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург) и болезнью Паркинсона (И.В. Красаков), особенности полиневропатии при химиотерапии по поводу злокачественных новообразований (Т.Д. Гаглоева, НИЦ "Курчатовский институт" – ПИЯФ) и неврологические осложнения в онкогематологии (А.Ю. Полушин, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова).

Когнитивные нарушения различной природы могут быть результатом, а в ряде случаев и причиной возникновения неотложных состояний, что было подробно представлено заместителем начальника кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова профессором А.Ю. Емелиным в докладе по проблеме быстропрогрессирующих деменций. В.Ю. Лобзин (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) изложил современные возможности диагностики и лечения первичных прогрессирующих афазий.

Е.С. Курасов (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) представил алгоритм принятия решения о назначении терапии при аффективных и поведенческих симптомах деменции. Существующая взаимосвязь нарушений церебральной гемодинамики и прогрессирования болезни Альцгеймера и сосудистой деменции была в полной мере рассмотрена К.А. Колмаковой (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова). К.М. Наумов (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) в своем докладе отметил важность диагностики транзиторной когнитивной дисфункции, являющейся существенной составляющей клинической картины острого периода черепно-мозговой травмы. Спутанность сознания в остром периоде инсульта является прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания и развития постинсультных когнитивных расстройств. Доклад, посвященный этой проблеме, был представлен Ю.В. Хлыстовым (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

При длительных бессознательных состояниях тактика лечения в значительной степени зависит от результатов клинической и нейрофизиологической оценки состояния пациента, о чем подробно рассказали в своих выступлениях Е.А. Кондратьева (Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова), О.С. Корепина (Научный центр неврологии), С.А. Кондратьев (Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова).

Профессор А.В. Барсуков представил слушателям информацию о современных рекомендациях по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению и профилактике синкопальных состояний. Неврологический взгляд на проблему синкопальных состояний у пациентов различного возраста представили К.М. Наумов, Н.А. Золотарева (Первый военно-морской клинический госпиталь, Санкт-Петербург) и П.С. Дынин.

Многообразие клинических форм и вариантов эпилептических припадков, проблема своевременной диагностики, часто возникающие трудности выбора тактики медикаментозного лечения, особенно у коморбидных пациентов, были рассмотрены на секционных заседаниях “Эпилепсия: за рамками плановых визитов”.

Профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук В.Ю. Лобзин выступает с докладом “Первичные прогрессирующие афазии”.

Традиционные и инновационные технологии лечения эпилепсии были представлены в докладе заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета профессора В.И. Гузевой. Современные возможности диагностики и лечения эпилептического статуса в клинической практике были детально проанализированы в докладе С.Н. Базилевича (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова).

Объединяющим темы сосудистой неврологии и эпилептологии стал доклад заместителя директора Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева профессора В.А. Михайлова, посвященный проблеме постинсультной эпилепсии, а также особенностям тактики лечения пациентов, имеющих значимую коморбидную патологию. Особенности факторов рисков развития и медико-социальные аспекты эпилепсии были отражены в докладах заведующего Городским эпилептологическим центром (Санкт-Петербург) профессора М.Я. Киссина и профессора Л.В. Липатовой (Национальный медицинский

Доцент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, кандидат медицинских наук С.Н. Базилевич выступает с докладом “Эпилептический статус: реальность 2019”.

Профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, доктор медицинских наук Д.А. Искра выступает с докладом “Фармакотерапия мигрени”.

исследовательский центр им. В.А. Алмазова). Сложная проблема диагностики и лечения неотложных состояний при беременности у женщин с эпилепсией была освещена в докладе Г.В. Одинцовой (Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова). М.Ю. Прокудин (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) подробно изложил диагностические возможности в случаях эпилепсии при глиальных опухолях головного мозга. Доклад Д.А. Аверьянова (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) был посвящен особенностям диагностики и лечения эпилептического статуса после плановых нейрохирургических вмешательств. Е.В. Снегова (Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург) в своем докладе отразила особенности лечения эпилептических энцефалопатий у детей. Я.Б. Скиба (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) представил редкий клинический случай – наблюдение пациента с гипоталамической гамартомой, имеющего симптоматическую эпилепсию.

Боль – один из феноменов, который в силу своей значимости часто требует неотложной медицинской помощи, поэтому в значительном числе докладов конференции основными темами стали клинико-диагностические и терапевтические аспекты ведения болевых синдромов различной этиопатогенетической природы.

Профессор Д.А. Искра и профессор С.А. Живолупов (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) представили современный взгляд на проблему дифференциальной диагностики, лекарственных и немедикаментозных методик лечения цервикогенной головной боли. Современные подходы к лечению мигрени были отражены в выступлениях профессора А.В. Амелина (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова) и профессора Д.А. Искры.

Профессор Л.А. Глазников (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) представил современную концепцию риногенных головных болей. И.Н. Самарцев (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) изложил современные возможности лечения кластерной головной боли. В докладе профессора Д.А. Искры был поднят вопрос о взаимосвязи боли, когнитивных нарушений и возраста пациентов.

Профессор М.Л. Кукушкин (Научно-исследовательский институт общей патологии и физиологии, Москва) стал модератором открытой дискуссии, посвященной алгоритму действий при боли в спине, основным вопросом которой стала приоритетность поиска источника боли или определения прогноза. Заведующий отделом нейрореабилитации и клинической психологии Национального ме-

дицинского исследовательского центра реабилитации и курортологии профессор А.П. Рачин обобщил современные возможности таргетной анальгезии при боли в спине. Н.А. Рашидов (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) представил особенности ведения пациентов с дорсалгиями. А.Р. Булатов подробно осветил проблему болевого синдрома при травматических невропатиях конечностей.

Головокружение различного генеза как острый и хронический симптом также привлекло внимание слушателей конференции в рамках секционного заседания, открытого докладом профессора С.А. Живолупова о патогенетической роли малоадаптивной нейропластичности при цереброваскулярной патологии. И.Н. Самарцев представил патогенез и дифференциальную диагностику синдрома ocular tilt-reaction. В докладе А.Е. Голованова (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) была представлена современная тактика диагностики и лечения болезни Меньера. М.В. Морозова (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) и И.Н. Самарцев провели мастер-класс по применению теста импульсных движений головы (vHIT) в рамках диагностики головокружения.

Токсическое воздействие на организм различных агентов часто приводит к поражению нервной системы. Значению нейротоксикологии в структуре современных медицинских наук был посвящен доклад Б.С. Литвинцева (Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург). Коллектив авторов под руководством Д.А. Тарумова (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) обобщил функциональные и микроструктурные характеристики головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя. Н.С. Ильинский (Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины) представил современные возможности электромиографии в диагностике нейроинтоксикаций.

Обострения или яркая клиническая картина демиелинизирующих и инфекционных заболеваний нервной системы предполагают необходимость проведения неотложных мероприятий. Этиопатогенетические и клинические особенности, а также современные стандарты лечения синдрома Гийена–Барре отразил в своем докладе профессор А.Ю. Емелин.

Профессор Л.И. Волкова представила доклад, посвященный особенностям поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции. Профессор Г.Н. Бисага (Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова) подробно изложил современный алгоритм лечения рефрактерного обострения рассеянного склероза, а также тактику лечения прогрессирующего рассеянного склероза. Д.И. Скулябин (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) в своем докладе обратил внимание аудитории на диагностические маркеры NMDA-энцефалита. С.Н. Бардаков (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) представил данные об эффективности применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в терапии острых воспалительных полиневритов. В.С. Краснов (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова) обобщил современные возможности лечения заболеваний спектра оптиконейромиелита.

Профессор Д.И. Руденко поделился со слушателями 10-летним опытом работы специализированного отделения для пациентов с нервно-мышечными заболеваниями на базе городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург), а также обратил внимание аудитории на важность и современные возможности диагностики и лечения миастенического криза.

Особое внимание слушателей привлекли секционное заседание, посвященное инновационным методам диагностики и лечения заболеваний нервной системы, а также секционные заседания по различным аспектам неотложных состояний в неврологии. Коллектив авторов под руководством заведующего кафедрой нервных болезней лечебного факультета Московского государствен-

ного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова профессора И.Д. Стулина представил доклад о термографической и клинической диагностике атеросклероза сонных артерий, а также доклад о современном состоянии проблемы смерти мозга. Заведующий лабораторией физиологии движения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, профессор, член-корреспондент РАН Ю.П. Герасименко подробно изложил нейромодуляторные стратегии восстановления сенсорно-моторных функций после паралича. Доклад А.П. Коваленко (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) был посвящен тактике лечения пациентов со спастичностью верхней конечности. Л.А. Чигалейчик (Научный центр неврологии) обобщила результаты применения компьютерной стабилометрии для оценки и дифференциальной диагностики постуральных нарушений при болезни Паркинсона. И.В. Милюхина проанализировала современные возможности применения ботулотоксина для коррекции двигательных нарушений при кортикобазальной дегенерации. С.В. Коломенцев выступил с докладом о клинических масках и ассоциированных состояниях постпункционного синдрома. Я.Б. Скиба представил слушателям современные взгляды на проблему мигренозного инсульта. Г.В. Пономарев (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова) познакомил аудиторию с новым прогностическим биомаркером ишемического инсульта – антителами к NR2-пептиду.

На секционном заседании “Нейрорадиология” были представлены современные возможности нейровизуализации при неотложных неврологических состояниях, включающих острое нарушение мозгового кровообращения (профессор В.А. Фокин, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; коллектив авторов под руководством профессора Р.С. Мусина, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова), черепно-мозговую травму (А.Г. Труфанов, А.А. Юрин, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), демиелинизирующие заболевания (Д.И. Скулябин), различные формы гидроцефалии (Г.В. Гаврилов, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова), травмы и заболевания периферической нервной системы (И.Н. Самарцев), неотложную визуализацию головного мозга у детей (А.Ю. Ефимцев, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова).

Большой интерес слушателей вызвали секционные заседания “Трудный пациент” с мультидисциплинарным обсуждением 8 сложных клинических случаев, а также секционное заседание “Фундаментальные исследования в неврологии”, где были представлены результаты анализа низкомолекулярных биомаркеров методом тандемной масс-спектрометрии при рассеянном склерозе (профессор Е.В. Предтеченская, Новосибирский государственный университет), особенности воспалительного процесса при сахарном диабете 2-го типа (С.Н. Янишевский, Л.С. Онищенко, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; профессор О.Н. Гайкова, Институт токсикологии ФМБА России), результаты доклинических исследований острого сосудистого повреждения головного мозга (коллектив авторов под руководством А.П. Трашкова, НИЦ “Курчатовский институт” – ПИЯФ, Н.В. Цыган, А.А. Шмонин).

Таким образом, безусловным успехом конференции стала возможность приглашения ведущих специалистов страны, национальных лидеров по многим актуальным проблемам неврологии и смежных клинических, фундаментальных дисциплин для обмена ценнейшим опытом в различных областях медицины.

13–14 ноября 2020 г. в Санкт-Петербурге состоится Всероссийская научно-практическая конференция “Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы”, посвященная 160-летию со дня основания кафедры нервных и душевных болезней Императорской медико-хирургической академии. Приглашаем всех коллег к участию в работе конференции.

DOI: 10.24411/2226-079X-2020-12205

α-синуклеин как мишень для нозомодифицирующей терапии при болезни Паркинсона

Д.Р. Ахмадуллина

ФГБНУ "Научный центр неврологии" (Москва)

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием, распространенность которого достигает 0,5–1% в популяции старше 70 лет [1]. Исследование, проведенное в США, показало, что на настоящий момент экономическое бремя БП составляет 52 млрд. долл. в год, что почти в 3 раза выше, чем 6 лет назад, и, по-видимому, оно еще увеличится из-за ожидаемого роста случаев заболевания [2]. Несмотря на актуальность вопроса, в настоящее время сохраняется проблема недостаточной эффективности терапии БП. Доступные на настоящее время методы лечения носят симптоматический характер и не могут замедлить или остановить прогрессирование нейродегенеративного процесса. Успехи последних лет в понимании патогенеза БП и ряд технологических достижений открыли двери для изучения принципиально новых методов терапии, направленных в первую очередь на изменение течения заболевания.

Болезнь Паркинсона является церебральной протеинопатией, в основе которой лежит патологическое накопление в нейронах синаптического α-синуклеина (α-син). В конце XX века было показано, что именно α-син является главным компонентом телец Леви – одного из основных патоморфологических признаков БП [3, 4]. В дальнейшем ключевая роль α-син в развитии заболевания была подтверждена исследованиями, показавшими, что точковые мутации и мультипликации гена *SNCA*, кодирующего данный белок, приводят к развитию генетической формы БП [5].

В норме α-син представляет собой растворимый белок, склонный к α-спиральной укладке, который участвует в регуляции высвобождения нейротрансмиттеров из пресинаптических терминалей [6]. В патологических условиях α-син может агрегировать, создавая сначала β-складчатую структуру, затем димеры, олигомеры, фибриллы и агрегаты, которые накапливаются в клетках. При этом до сих ведутся споры о том, какие именно конформации белка обладают нейротоксичностью, – одни исследования показывают, что наиболее опасны олигомеры белка, тогда как другие говорят о патологической роли более зрелых фибриллярных форм α-син [7]. Важным для понимания патогенеза БП стало открытие прионоподобных свойств α-син. В нескольких работах было показано, что патологические формы белка могут вызывать нарушение укладки молекул нормального α-син, что способствует росту внутриклеточных патологических агрегатов, транссинаптическому распространению конформационно измененных молекул из клетки в клетку и ведет к прогрессированию заболевания [7].

В связи с вышеуказанным α-син стал в последние годы актуальной мишенью для разработки нозомодифицирующей терапии БП. В настоящей публикации будут последовательно разобраны основные инновационные терапевтические подходы и препараты, разрабатываемые по данному исследовательскому направлению.

Уменьшение синтеза α-синуклеина

Поскольку мультипликации гена *SNCA* приводят к развитию БП, одним из способов

лечения заболевания может быть уменьшение экспрессии этого гена и, как следствие, уменьшение уровня α-син в нейронах. Для того чтобы проверить эту теорию, были разработаны различные виды генетической терапии.

Так, компания Seelos Therapeutics занимается разработкой SLS-004 – препарата, который представляет собой лентивирусную конструкцию, состоящую из dCas9-нуклеазы, каталитического домена ДНК-метилтрансферазы 3A и направляющей РНК. Применение препарата приводит к увеличению метилирования первого интрона (регуляторной области) гена *SNCA*, что снижает транскрипцию гена. Введение препарата в культуру дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток больного БП с трипликацией *SNCA*, привело к уменьшению уровня мРНК гена и снижению синтеза белка [8]. Это показывает, что метилирование *SNCA* может быть хорошей мишенью для терапии БП. В 2020 г. компания выпустила релиз с информацией о начале исследования эффективности препарата на мышах с MPTP-индуцированным паркинсонизмом.

Еще одной возможностью воздействовать на экспрессию гена *SNCA* являются методики, направленные на разрушение его мРНК. Несколько подобных препаратов прошли доклинические исследования. Так, введение малых РНК, образующих шпильки (англ. “short hairpin RNA”), и малых интерферирующих РНК показало почти двукратное уменьшение экспрессии α-син на различных анимальных моделях заболевания [9–11]. Также, исходя из предварительных результатов, перспективным представляется другой подход, согласно которому для разрушения мРНК *SNCA* использовался антисмысловой олигонуклеотид. В исследовании на крысах применение препарата приводило к уменьшению количества продуцируемого α-син, что снижало его уровень в уже пораженных областях головного мозга и приводило к уменьшению распространения белка, а исследование на нечеловекообразных приматах показало, что введение препарата снижает количество α-син в ликворе [12, 13].

Остается актуальным вопрос о возможных негативных последствиях такой “неизбирательной” антисинуклеиновой терапии, ведь при этом подавляется синтез и нормального белка. И действительно, в одной работе было показано, что снижение уровня α-син приводило к нейротоксичности [14]. При этом последующее увеличение уровня α-син приводило к уменьшению нейродегенерации; такая взаимосвязь позволяет предположить, что поражение нейронов было вызвано именно снижением уровня α-син, а не особенностями препарата. Полученный опыт в очередной раз подчеркивает необходимость более тщательного анализа безопасности препаратов до их перехода в клинические исследования. Возможно, безопаснее окажутся методы, которые ведут к менее выраженному уменьшению уровня α-син в нейронах.

Ингибирование агрегации α-синуклеина

Для предотвращения “паркинсонической” нейродегенерации более специфичными являются подходы, направленные на подавление агрегации мономеров α-син – ключевого начального этапа фибриллогенеза в клетке. Так можно было бы достичь некоего “молекулярного равновесия”, при котором нормальный белок выполнял бы свою функцию и его переизбыток не приводил бы к формированию токсичных конформаций. На настоящий момент уже несколько препаратов показали свою эффективность на анимальных моделях БП, три из которых на настоящий момент прошли первые этапы клинических исследований.

Препарат NPT200-11 препятствует образованию олигомеров α-син путем нарушения его взаимодействия с клеточной мембраной нейронов. В исследовании на животных с моделями паркинсонизма введение препарата привело к снижению уровня агрегатов α-син, а также уменьшило выраженность двигательного дефицита [15]. В 2016 г. завершилась первая фаза клинического исследования NPT200-11 с участием 55 здоровых добровольцев, где изучались безопасность и фармакоки-

нетика различных доз препарата. Однако результаты исследования всё еще не опубликованы и нет информации о том, будут ли проводиться его дальнейшие исследования.

Еще одним соединением этой группы является эпигаллокатехин-3-галлат (англ. “epigallocatechin-3-gallate” – EGCG). Этот препарат является полифенолом и перенаправляет агрегацию α-син в сторону “внепутевых” (альтернативных) олигомеров (“off-pathway”), которые не могут служить матрицей для дальнейшего превращения в фибриллы. Кроме того, он также вызывает разборку уже сформированных фибрилл белка. Препарат показал свою эффективность и безопасность на приматах с MPTP-индуцированным паркинсонизмом, что позволило перейти к клиническим исследованиям у пациентов с БП. Во вторую фазу исследования вошли 480 пациентов с ранними стадиями БП, которые не получали лечения на момент начала исследования. Пациенты были рандомизированы на две группы – активную и группу плацебо. Через 6 мес лечения в группе, получавшей препарат, было показано улучшение по общей сумме баллов по унифицированной шкале оценки БП (UPDRS), что может свидетельствовать о возможной эффективности препарата [16].

Компания Proclara Bioscience разработала препарат NPT088, в состав которого входит универсальный белковый мотив, способный связываться с многими амилоидными белками [17]. В одном исследовании на мышах с гиперэкспрессией α-син было показано, что препарат связывается с агрегатами белка, уменьшает количество α-син, резистентного к протеинкиназе K, а также увеличивает уровень тирозингидроксилазы. Препарат прошел фазу 1b исследования на пациентах с болезнью Альцгеймера, где показал удовлетворительный профиль безопасности, однако не привел к изменению уровней β-амилоида и тау-белка или к клиническому улучшению [18]. Исследований на пациентах с БП на данный момент не проводилось.

Еще одним подходом, который мог бы воздействовать на α-син, нарушая его агрегацию, является использование внутриклеточных наноантител (англ. “intrabodies”). В отличие от обычных антител они способны проникать внутрь клетки и связываться там со своими мишенями. Эффективность такого наноантитела VH14*PEST, которое вводили в мозг животных стереотаксически в составе вирусного вектора, была исследована на крысиной модели БП. Было показано, что препарат уменьшает уровень фосфорилированного α-син, а также несколько улучшает клинические проявления паркинсонизма; для более детальной оценки эффективности такой терапии необходимы дальнейшие исследования [19].

Стимуляция аутофагии

В процессе аутофагии клетка разрушает ненужные органеллы и белки, включая агрегаты α-син. Ингибирование аутофагии приводит к аккумуляции внутриклеточного α-син, а также стимулирует секрецию его олигомеров в межклеточное пространство, где он может захватываться другими нейронами, приводя к распространению патологического белка вдоль нейронных путей [20].

Основным регулирующим фактором аутофагического пути является функционирование белка mTOR (от англ. “mammalian target of rapamycin” – мишень рапамицина млекопитающих), который активируется посредством фосфорилирования и ингибирует аутофагию. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, усиливают аутофагию и уменьшают содержание α-син; однако рапамицин является довольно токсичным препаратом, что ограничивает его применение в качестве нозомодифицирующей терапии.

Другим классом препаратов, одним из возможных механизмов действия которых является стимуляция аутофагии, являются ингибиторы c-Abl (англ. “Abelson tyrosine kinase” – тирозинкиназа Абельсона). Нилотиниб показал свою эффективность на животных моделях паркинсонизма, где уменьшал потерю дофаминергических нейронов и улучшал клиническую симптоматику [21]. Несмотря

на то что препарат показал некоторое уменьшение двигательных нарушений у пациентов с БП и деменцией с тельцами Леви в рамках клинического исследования первой фазы, результаты второй фазы оказались довольно противоречивыми [22, 23]. В исследование были включены 75 пациентов с БП, которых рандомизировали на три группы – с высокой (300 мг/сут) и низкой (150 мг/сут) дозой препарата и группу плацебо. Настороженность вызывает профиль безопасности препарата. Так, в активных группах значимо чаще, чем в группе плацебо, наблюдались серьезные нежелательные явления (СНЯ) – они были у 3 пациентов в группе плацебо, у 5 – в группе 150 мг и у 9 – в группе 300 мг. Кроме того, с увеличением дозы нилотиниба наблюдалась тенденция к увеличению числа падений. Ранее нилотиниб в дозировке 600 мг/сут был одобрен для применения при хроническом миелоидном лейкозе с предупреждением о повышенном риске возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС). В рамках обсуждаемого исследования при БП не было зафиксировано случаев ВСС, однако в целом это исследование не было достаточно мощным статистически для того, чтобы оценить вероятность ВСС при используемых сравнительно небольших дозах препарата. Только малая часть нилотиниба (<0,01%) проникала через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Группы не различались между собой по общему уровню α-син в ликворе, при этом уровень олигомеров α-син оказался значимо ниже по сравнению с плацебо в группе 150 мг (но не в группе 300 мг). Несмотря на то что дизайн исследования не предполагал изучения эффективности препарата, через 12 мес лечения не было разницы между моторными и немоторными конечными точками в группах лечения и группе плацебо. Более того, у пациентов, принимающих 300 мг препарата, отмечалось ухудшение повседневной активности по данным II части шкалы MDS-UPDRS.

Известны и другие ингибиторы c-Abl; некоторые из них, возможно, лучше проникают через ГЭБ и обладают более специфическим механизмом действия, что требует дальнейшего изучения данной группы препаратов.

Снижение уровня внеклеточного α-синуклеина

Антитела человека, как правило, не проникают внутрь клеток, поэтому методы иммунотерапии позволяют прицельно воздействовать на внеклеточный пул α-син, уменьшая его содержание и ограничивая распространение от нейрона к нейрону.

Активная иммунотерапия

Методы активной иммунизации при нейродегенеративных заболеваниях впервые стали разрабатываться применительно к БП. Ее преимуществом является продолжительный эффект без необходимости постоянных повторных введений препарата, что особенно важно именно для данной группы заболеваний с их длительным продромальным периодом. Более того, не исключается возможность использования методов активной иммунотерапии в качестве технологии профилактики.

В настоящее время изучаются два препарата компании Affiris – PD01A и PD03A. Обе вакцины используют для стимуляции иммунитета человека короткий белковый фрагмент, имитирующий участок С-концевого фрагмента α-син. При этом обе вакцины сконструированы так, чтобы селективно взаимодействовать с агрегированными формами белка, и обладают гораздо меньшим сродством к мономерам α-син. Доклинические исследования вакцин на животных моделях БП показали, что вакцинация уменьшает накопление агрегатов α-син, а также улучшает память и двигательные функции, не вызывая при этом воспалительную реакцию или повреждение нейрональной ткани [7].

В 2012 г. была инициирована фаза 1b исследования PD01A, результаты которой опубликованы в 2020 г. [24]. В исследование вошли 24 пациента от 43 до 65 лет с ранними стадиями БП (I–II стадия по шкале Хен–Яра, длительность заболевания на момент начала исследования не более 4 лет), которые были

рандомизированы на две группы – с высокой (75 мкг) и низкой (15 мкг) дозой препарата. Изначально дизайн исследования предполагал введение 4 доз препарата каждые 4 нед и дальнейшее динамическое наблюдение. Однако впоследствии было принято решение продлить исследование и ввести ревакцинации – через 25–35 мес (с новой рандомизацией на две группы, получавшие 15 и 75 мкг) и 39–47,5 мес от начала исследования (всем пациентам вводилось 75 мкг препарата). Основной целью было оценить безопасность и переносимость препарата, а также индуцированный иммунный ответ. За время исследования не было зафиксировано связанных с препаратом СНЯ, а нежелательные явления, связанные с инъекциями PD01A, в основном представляли собой местные реакции на введение препарата и не различались в двух группах. Активная иммунизация PD01A привела к индукции специфического иммунного ответа с синтезом антител против самого препарата и против α-син. Продуцированные антитела проникали через ГЭБ. Повторное введение препарата через 2 года вызвало существенное увеличение титра антител, что свидетельствует о том, что первичная иммунизация привела к развитию эффекта иммунологической памяти. Значимых различий титров антител в двух группах найдено не было, однако при дозе 75 мкг отмечался меньший разброс значений титра среди отдельных участников исследования, поэтому для второй ревакцинации использовалась исключительно эта доза. Кроме того, измерялось содержание α-син в ликворе пациентов. Несмотря на то что общее содержание α-син в ликворе осталось неизменным, на 26-й неделе исследования было отмечено статистически значимое уменьшение концентрации олигомеров α-син на 51% в группе 75 мкг. Во время исследования пациенты получали необходимую противопаркинсоническую терапию, коррекция дозы проводилась исследователями по мере необходимости. За прошедшие 5 лет эквивалентная леводопе доза противопаркинсонической терапии выросла с 355 мг до 587 мг. В группе 15 мкг общая сумма баллов по III части шкалы MDS-UPDRS составила 11,9 на момент инициации и 12,5 при последнем визите, в группе 75 мкг – 12,3 и 8,6 балла соответственно.

Таким образом, в исследовании был показан хороший профиль безопасности и переносимости препарата, а также развитие иммунного ответа с синтезом антител преимущественно против патологических форм α-син. Отсутствие группы плацебо и малая выборка не позволяют сделать вывод о возможной эффективности препарата, однако есть косвенные признаки возможного клинического эффекта.

В 2014 г. началась первая фаза исследования PD03A. Результаты были представлены на 21-м Международном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения в 2017 г. В исследование были включены 36 пациентов с ранней стадией БП, рандомизированные на три группы – с высокой (75 мкг) и низкой (15 мкг) дозой препарата и группу плацебо, по 12 человек в каждой группе. Проводилось 5 инъекций – четыре первичные с промежутком в 4 нед, затем ревакцинация через 9 мес для дополнительной стимуляции иммунитета. Пациенты продолжали получать противопаркинсоническую терапию. Было показано, что обе дозы хорошо переносились пациентами. Большинство нежелательных явлений (около 59%) представляли собой местные реакции в месте инъекции препарата преимущественно легкой выраженности, не зависевшие от дозы препарата. За время исследования не было выявлено каких-либо СНЯ и непредвиденных серьезных нежелательных реакций. Отмечался дозозависимый иммунный ответ против PD03A и α-син, титр антител увеличился после дополнительного стимулирующего введения препарата.

В настоящее время проходит первую фазу клинического исследования еще одна вакцина – UB312, компания United Neuroscience Ltd (идентификационный номер на clinicaltrials.gov – NCT04075318). Планируется набор здоровых добровольцев и пациентов с БП с оценкой безопасности и переносимости

препарата. Дизайн включает рандомизацию на несколько групп с разными дозами препарата, а также группу плацебо, и 20 нед лечения с введением препарата внутримышечно на 1-й, 5-й и 13-й неделях, за которыми последуют 24 нед наблюдения. Завершение исследования запланировано на август 2021 г.

Пассивная иммунотерапия

Пассивная иммунотерапия представляет собой введение в организм моноклональных антител. Преимуществом такого подхода является возможность более селективного выбора эпитопов для таргетного воздействия. Вместе с тем такая терапия требует регулярных повторных введений препарата предположительно на протяжении нескольких лет.

Первый созданный препарат для БП – PRX002, или прасенизумаб, – представляет собой гуманизированное IgG1-моноклональное антитело, направленное против эпитопов рядом с С-концевым фрагментом α-син. Препарат был создан на основе мышиного моноклонального антитела 9E4, которое уменьшало накопление α-син в мозге и облегчало клинические проявления на анимальных моделях БП [25]. Аффинность PRX002 к патологическим агрегированным формам α-син в 400 раз выше, чем к мономерам белка [26]. Фаза 1b исследования, где изучалась безопасность различных доз препарата (от 0,3 до 60 мг/кг) у пациентов с БП при 3-кратном внутривенном введении каждые 4 нед, показала хороший профиль переносимости и безопасности [27]. Нежелательными явлениями, связанными с препаратом, были диарея (у 1 пациента в группе 3 мг/кг), головная боль (у 1 пациента в группе 0,3 мг/кг) и реакции на инфузию препарата (4 пациента в группе 60 мг/кг). Последние привели к выходу двух пациентов из исследования. PRX002 связывался с α-син и проникал через ГЭБ (концентрация препарата в ликворе составила 0,3% от концентрации в плазме крови). Период полувыведения составил 10,2 дня. Несмотря на то что было отмечено снижение содержания общего α-син в крови, его уровень в ликворе остался неизменным, что может объясняться малой аффинностью препарата к мономерам α-син, содержание которых превалирует в биологических жидкостях.

В июне 2017 г. была начата вторая фаза исследования данного препарата – PASADENA (идентификационный номер на clinicaltrials.gov – NCT03100149). В исследование были включены 316 пациентов с ранней БП (длительность заболевания на момент исследования не более 2 лет), не получавшие противопаркинсоническую терапию (за исключением ингибиторов МАО-В). Дизайн первого этапа исследования предполагает рандомизацию на 3 группы – с высокой (4500 или 3500 мг в зависимости от массы тела) и низкой (1500 мг) дозой препарата, а также группу плацебо. Лечение будет продолжаться 52 нед, в течение которых препарат или плацебо будет вводиться внутривенно каждые 4 нед. На втором этапе исследования будет проведена новая рандомизация для пациентов из группы плацебо (на группы с высокой и низкой дозой препарата), после чего все участники также пройдут 52 нед лечения. После второго этапа планируется 12-недельное наблюдение. Первичными конечными точками являются изменения суммы баллов II и III частей шкалы UPDRS.

В начале 2020 г. компания Roche опубликовала предварительные результаты вышеуказанного исследования PASADENA [28]. Препарат не показал эффективности в замедлении скорости прогрессирования заболевания в сравнении с группой плацебо, однако были достигнуты косвенные признаки эффективности PRX002, поэтому исследование будет продолжено.

Еще одним препаратом, разрабатываемым для лечения БП, является BIIB054 – человеческое IgG1-моноклональное антитело, направленное против эпитопа вблизи N-концевого фрагмента α-син. При этом аффинность препарата к патологическим агрегированным формам белка в 800 раз выше, чем к мономерам α-син [29]. Первая фаза клинического исследования препарата состояла из двух этапов [30]. На первом этапе BIIB054 исследо-

вался на 48 здоровых добровольцах, рандомизированных на группы с разной дозой препарата (от 1 до 135 мг/кг) и группу плацебо. Препарат вводили однократно внутривенно. Нежелательные явления, связанные с BIIB054, наблюдались у 4 здоровых добровольцев: асимптомная желудочковая тахикардия (у 1 участника в группе 15 мг/кг), головная боль (у 1 участника в группе 90 мг/кг), аллергическая реакция (у 1 участника в группе 90 мг/кг) и появление асимптомного "острого" очага в теменной доле при проведении плановой магнитно-резонансной томографии головного мозга (у 1 участника в группе 135 мг/кг). Во втором этапе исследования участвовали 18 пациентов с БП (длительность заболевания не более 5 лет, стадия заболевания по Хен–Яру не выше 2,5), рандомизированные на три группы – с высокой (45 мг/кг) и низкой (15 мг/кг) дозой препарата и группу плацебо. Был показан хороший профиль безопасности препарата, СНЯ выявлено не было. BIIB054 связывался с α-син и проникал через ГЭБ (концентрация препарата в ликворе составила 0,27–0,56% от концентрации в плазме крови у пациентов с БП). Не было найдено значимых изменений в содержании α-син ликвора. В ноябре 2017 г. была инициирована вторая фаза исследования препарата – SPARK (идентификационный номер на clinicaltrials.gov – NCT03318523), она должна завершиться в июне 2021 г.

Еще несколько моноклональных антител против α-син проходят первую фазу исследования. Препарат MEDI1341 был разработан AstraZeneca в коллаборации с Takeda и начал проходить первую фазу исследования с участием здоровых добровольцев в октябре 2017 г., которая должна завершиться в январе 2021 г. (идентификационный номер на clinicaltrials.gov – NCT03272165). Также в 2020 г. была инициирована первая фаза исследования с участием пациентов с БП (идентификационный номер на clinicaltrials.gov – NCT04449484). BAN0805 – моноклональное антитело, мишенью которого являются олигомеры и протофибриллы α-син, – проходит первую фазу исследования с участием больных БП (идентификационный номер на clinicaltrials.gov – NCT04127695). Еще одним препаратом данной группы является Lu AF82422 – гуманизированное IgG1-моноклональное антитело, направленное против С-концевого фрагмента α-син. Первая фаза исследования началась в 2018 г., рекрутировано 60 здоровых добровольцев и 24 пациентов с БП (идентификационный номер на clinicaltrials.gov – NCT03611569). Завершение исследования запланировано на декабрь 2020 г.

В настоящий момент развитие всех вышеуказанных инновационных методов лечения всё еще находится на начальном этапе и ни один из препаратов не достиг третьей фазы клинических исследований. Для того чтобы обеспечить успех уже существующих и разработку новых препаратов, требуется дальнейшее накопление данных о патогенезе и этиологии заболевания, поиск новых нейровизуализационных и лабораторных биомаркеров БП, а также разработка новых технологий.

Список литературы

1. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. Neurology 2018 Nov;17(11):939-53.
2. The Lewin Group. Economic Burden and Future Impact of Parkinson's Disease. 2019. https://www.michaeljfox.org/sites/default/files/media/document/2019%20Parkinson%27s%20Economic%20Burden%20Study%20-%20FINAL.pdf Accessed 2020 Oct 05
3. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α-Synuclein in Lewy bodies. Nature 1997 Aug;388(6645):839-40.
4. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. α-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1998 May;95(11):6469-73.

5. Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. Handbook of Clinical Neurology 2018;147:211-27.
6. Burré J. The synaptic function of α-synuclein. Journal of Parkinson's Disease 2015;5(4):699-713.
7. Chatterjee D, Kordower JH. Immunotherapy in Parkinson's disease: current status and future directions. Neurobiology of Disease 2019 Dec;132:104587.
8. Kantor B, Tagliafierro L, Gu J, Zamora ME, Ilich E, Grenier C, Huang ZY, Murphy S, Chiba-Falek O. Downregulation of SNCA expression by targeted editing of DNA methylation: a potential strategy for precision therapy in PD. Molecular Therapy 2018 Nov;26(11):2638-49.
9. Sapru MK, Yates JW, Hogan S, Jiang L, Halter J, Bohn MC. Silencing of human alpha-synuclein *in vitro* and in rat brain using lentiviral-mediated RNAi. Experimental Neurology 2006 Apr;198(2):382-90.
10. Lewis J, Melrose H, Bumcrot D, Hope A, Zehr C, Lincoln S, Braithwaite A, He Z, Ogholikhan S, Hinkle K, Kent C, Toudjarska I, Charisse K, Braich R, Pandey RK, Heckman M, Maraganore DM, Crook J, Farrer MJ. *In vivo* silencing of alpha-synuclein using naked siRNA. Molecular Neurodegeneration 2008 Nov;3:19.
11. McCormack AL, Mak SK, Henderson JM, Bumcrot D, Farrer MJ, Di Monte DA. α-Synuclein suppression by targeted small interfering RNA in the primate substantia nigra. PLoS One 2010 Aug;5(8):e12122.
12. Cole TA, Zhao H, Collier TJ, Sandoval I, Sortwell CE, Steece-Collier K, Daley BF, Booms A, Lipton J, Welch M, Berman M, Jandreski L, Graham D, Weihofen A, Celano S, Schulz E, Cole-Strauss A, Luna E, Quach D, Mohan A, Bennett CF, Swayze EE, Kordasiewicz HB, Luk KC, Paumier KL. Alpha-synuclein antisense oligonucleotides as a disease-modifying therapy for Parkinson's disease. bioRxiv 2019;11.
13. Cole T, Paumier K, Zhao H, Weihofen A, Kordasiewicz H, Swayze E. Snca targeted antisense oligonucleotides mediate progression of pathological deposition in alpha synuclein rodent transmission models of Parkinson's disease. Neurology 2016 Apr;86(Suppl 16):P6.239.
14. Gorbatyuk OS, Li S, Nash K, Gorbatyuk M, Lewin AS, Sullivan LF, Mandel RJ, Chen W, Meyers C, Manfredsson FP, Muzyczka N. *In vivo* RNAi-mediated α-synuclein silencing induces nigrostriatal degeneration. Molecular Therapy 2010 Aug;18(8):1450-7.
15. Wrasidlo W, Tsigelny IF, Price DL, Dutta G, Rockenstein E, Schwarz TC, Ledolter K, Bonhaus D, Paulino A, Eleuteri S, Skjevik ÅA, Kouznetsova VL, Spencer B, Desplats P, Gonzalez-Ruelas T, Trejo-Morales M, Overk CR, Winter S, Zhu C, Chesselet MF, Meier D, Moessler H, Konrat R, Masliah E. A *de novo* compound targeting α-synuclein improves deficits in models of Parkinson's disease. Brain 2016 Dec;139(Pt 12):3217-36.
16. Pujols J, Peña-Díaz S, Pallarès I, Ventura S. Chemical chaperones as novel drugs for Parkinson's disease. Trends in Molecular Medicine 2020 Apr;26(4):408-21.
17. Krishnan R, Tsubery H, Proschitsky MY, Asp E, Lulu M, Gilead S, Gartner M, Waltho JP, Davis PJ, Hounslow AM, Kirschner DA, Inouye H, Myszka DJ, Wright J, Solomon B, Fisher RA. A bacteriophage capsid protein provides a general amyloid interaction motif (GAIM) that binds and remodels misfolded protein assemblies. Journal of Molecular Biology 2014 Jun;426(13):2500-19.
18. Michelson D, Grundman M, Magnuson K, Fisher R, Levenson JM, Aisen P, Marek K, Gray M, Hefti F. Randomized, placebo controlled trial of NPT088, a phage-derived, amyloid-targeted treatment for Alzheimer's disease. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 2019;6(4):228-31.
19. Chatterjee D, Bhatt M, Butler D, De Genst E, Dobson CM, Messer A, Kordower JH. Proteasome-targeted nanobodies alleviate pathology and functional decline in an α-synuclein-based Parkinson's disease model. NPJ Parkinsons's Disease 2018;4:25.
20. Poehler AM, Xiang W, Spitzer P, May VEL, Meixner H, Rockenstein E, Chutna O, Outeiro TE, Winkler J, Masliah E, Klucken J. Autophagy modulates SNCA/α-synuclein release, thereby generating a hostile microenvironment. Autophagy 2014;10(12):2171-92.
21. Karuppagounder SS, Brahmachari S, Lee Y, Dawson VL, Dawson TM, Ko HS. The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. Scientific Reports 2015 May;4:4874.
22. Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, Torres-Yaghi Y, Lawler A, Mundel EE, Yusuf N,

Starr NJ, Anjum M, Arellano J, Howard HH, Shi W, Mulki S, Kurd-Misto T, Matar S, Liu X, Ahn J, Moussa C. Nilotinib effects on safety, tolerability, and potential biomarkers in Parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Neurology 2020 Mar;77(3):309-17.

23. Espay AJ, Hauser RA, Armstrong MJ. The narrowing path for nilotinib and other potential disease-modifying therapies for Parkinson disease. JAMA Neurology 2020 Mar;77(3):295-7.
24. Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lührs P, Thun-Hohenstein C, Schneeberger A, Galabova G, Majbour N, Vaikath N, El-Agnaf O, Winter D, Mihailovska E, Mairhofer A, Schwenke C, Staffler G, Medori R. Safety and immunogenicity of the α-synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. The Lancet. Neurology 2020 Jul;19(7):591-600.
25. Masliah E, Rockenstein E, Mante M, Crews L, Spencer B, Adame A, Patrick C, Trejo M, Ubhi K, Rohn TT, Mueller-Steiner S, Seubert P, Barbour R, McConlogue L, Buttini M, Games D, Schenk D. Passive immunization reduces behavioral and neuropathological deficits in an alpha-synuclein transgenic model of Lewy body disease. PLoS One 2011 Apr;6(4):e19338.
26. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W, Soto J, Atiee G, Ostrowitzki S, Kinney GG. First-in-human assessment of PRX002, an anti-α-synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. Movement Disorders 2017 Feb;32(2):211-8.
27. Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmon TK, Schenk DB, Koller M, Zago W, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Soto J, Ostrowitzki S, Boess FG, Martin-Facklam M, Quinn JF, Isaacson SH, Omidvar O, Ellenbogen A, Kinney GG. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti-α-synuclein monoclonal antibody, in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA Neurology 2018 Oct;75(10):1206-14.
28. Roche Q1 2020 Sales. Basel, 22 April 2020. Available from: https://www.roche.com/dam/jcr:f5b0e8e3-66fb-4155-85ff-ec1b012fb46c/en/irp200422.pdf Accessed 2020 Oct 05.
29. Weihofen A, Liu YT, Arndt JW, Huy C, Quan C, Smith BA, Baeriswyl JL, Cavegn N, Senn L, Su L, Marsh G, Auluck PK, Montrasio F, Nitsch RM, Hirst WD, Cedarbaum JM, Pepinsky RB, Grimm J, Weinreb PH. Development of an aggregate-selective, human-derived α-synuclein antibody BIIB054 that ameliorates disease phenotypes in Parkinson's disease models. Neurobiology of Disease 2019 Apr;124:276-88.
30. Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, Welch M, Koenig E, David E, Fox T, Makh S, Aldred J, Goodman I, Pepinsky B, Liu YT, Graham D, Weihofen A, Cedarbaum JM. Randomized phase I clinical trial of anti-α-synuclein antibody BIIB054. Movement Disorders 2019 Aug;34(8):1154-63.

Рефераты

Обонятельная дисфункция у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19)

По многочисленным сообщениям, потеря обоняния может быть ранним признаком тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), который в ряде случаев возникает до развития таких типичных симптомов, как кашель, лихорадка и одышка. Дизосмия выявлена у 5,1% пациентов, перенесших COVID-19 в городе Ухани (Китай). В предыдущих работах показано, что у большинства пациентов восстановление обоняния происходит в течение 2–4 нед, однако остается неясным вопрос о продолжительности обонятельной дисфункции и отдаленных последствиях персистирующих нарушений обоняния у пациентов, перенесших COVID-19. Персистирующая дизосмия не только оказывает негативное влияние на качество жизни, но также может быть ранним симптомом нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Паркинсона. Представлены результаты многоцентрового проспективного когортного исследования по длительному наблюдению за пациентами с дизосмией, перенесшими COVID-19. С целью изучения частоты и продолжительности дизосмии сравнивали 145 пациентов с дизосмией, перенесших COVID-19, и 170 здоровых лиц. Функция обоняния оценивалась с использованием обонятельного теста Тойота–Такаги (T&T) с использованием запахов, знакомых китайцам. В результате исследования обнаружено, что у пациентов, перенесших COVID-19, дизосмия может сохраняться до 95 дней и дольше (медиана 62 дня). Спустя 2–4 нед после выписки дизосмия оставалась у 11% пациентов (16 из 145). Продолжительность обонятельной дисфункции была больше, чем у европейской когорты пациентов. У 10 из 16 пациентов с дизосмией после COVID-19 возраст составил более 60 лет. Пациенты, перенесшие COVID-19 и являющиеся курильщиками, были более склонны к развитию персистирующей дизосмии ($p = 5{,}67 \times 10^{-4}$) по сравнению с контрольной группой. Показатели обонятельного теста у пациентов после выписки были значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0{,}03$), что указывает на длительную дисфункцию обоняния у пациентов, перенесших COVID-19. Продольные исследования и наблюдение за большей когортой пациентов могут помочь лучшему пониманию прогноза у данной группы пациентов. В связи с тем, что COVID-19 и болезнь Паркинсона имеют значительную распространенность среди пожилых пациентов и обонятельная дисфункция может быть ранним симптомом обоих заболеваний, авторы обозреваемой работы намереваются продолжать наблюдение за пациентами с дизосмией, перенесшими COVID-19, чтобы изучить у них возможную предрасположенность к развитию нейродегенеративной патологии.

Li J., Long X., Zhu C. et al. Olfactory dysfunction in recovered coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Mov. Disord. 2020;35(7):1100-1.

Влияние COVID-19 на клинические особенности болезни Паркинсона: исследование на базе сообщества по типу случай–контроль

Влияние заболевания коронавирусной инфекцией 2019 г. (COVID-19) на клинические особенности болезни Паркинсона (БП) ранее не было охарактеризовано. Среди 141 жителя Ломбардии (Италия) с БП исследователи обнаружили COVID-19 в 12 случаях (8,5%). Средний возраст манифестации и длительность заболевания в данных случаях составили 65,5 и 6,3 года соответственно; данные показатели не отличались от контроля. Изменения в клинической картине в период с января 2020 по апрель 2020 г. были сопоставимы с таковыми у 36 больных БП контрольной группы, близкой по полу, возрасту и длительности заболевания. Изменения оценивались с использованием индекса клинического впечатления тяжести БП (CISI-PD), частей II и IV шкалы MDS-UPDRS и шкалы оценки немоторных симптомов БП (NMSS). Моторные и немоторные симптомы значительно ухудшались в группе пациентов с COVID-19, что требовало корректировки терапии в 1/3 случаев. Симптомы COVID-19 в 3 случаях (25%) были легкими (ведение пациентов в домашних условиях без симптоматической терапии), в 8 случаях (66,7%) умеренными (симптоматическое лечение дома под наблюдением терапевта); только 1 пациент (8,3%) был госпитализирован в связи с пневмонией. Клиническое ухудшение БП объяснялось как механизмами,

связанными с инфекционным процессом, так и нарушенной фармакокинетикой дофаминергических препаратов (более высокая частота диареи в случаях COVID-19). Нарушения мочеиспускания и усталость были наиболее выраженными немоторными симптомами. Когнитивные функции вовлекались незначительно, вегетативной недостаточности не наблюдалось.

Cilia R., Bonvegna S., Straccia G. et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: a community-based case–control study. Mov. Disord. 2020;35(8):1287-92.

Генерализованный миоклонус при COVID-19

Описаны 3 клинических случая пациентов с тяжелым респираторным синдромом вследствие коронавируса 2-го типа (SARS-CoV-2), у которых в клинической картине наблюдался генерализованный миоклонус. Данные о пациентах получены из медицинских записей университетской больницы "12 de Octubre" (Мадрид, Испания). У 3 пациентов (2 мужчины и 1 женщина, возраст 63–88 лет) наблюдалась клиническая картина умеренно выраженной гиперсомнии и генерализованных миоклоний, которые последовали за так называемой воспалительной фазой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19). У всех больных имела место аносмия в дебюте. Генерализованный миоклонус преимущественно наблюдался в лицевой мускулатуре, трапециевидной и грудино-ключично-сосцевидной мышцах, а также в мышцах верхних конечностей. У данных пациентов наблюдался как позитивный, так и негативный миоклонус. Миоклонические подергивания возникали спонтанно и были чрезвычайно чувствительны к различным стимулам (слуховым и тактильным), а также произвольным движениям. Отмечался усиленный стартл-рефлекс. Другие причины миоклонуса были исключены, никто из пациентов не переносил остановки дыхания или значимо выраженной пролонгированной гипоксии. У всех пациентов отмечено улучшение состояния на фоне иммунотерапии. Представленные наблюдения миоклонуса на фоне инфекции COVID-19 рассматриваются в качестве пост- или параинфекционного иммуноопосредованного расстройства. Однако также нельзя исключить того, что SARS-CoV-2 может распространяться транснейрально по направлению к структурам первого и второго порядка, связанным с обонятельными луковицами. Для определения точного спектра неврологических симптомов и оптимальных подходов к их лечению требуются дальнейшие исследования.

Rábano-Suárez P., Bermejo-Guerrero L., Méndez-Guerrero A. et al. Generalized myoclonus in COVID-19. Neurology. 2020;95:e767-e772.

Деменция и субталамическая стимуляция глубинных структур мозга при болезни Паркинсона: долгосрочное наблюдение

Целью исследования была оценка распространенности и кумулятивной заболеваемости деменцией в кратко-, средне- и долгосрочном периодах наблюдения после стимуляции глубинных структур (DBS) в области субталамического ядра (STN) (на 1-м, 5-м и 10-м годах наблюдения), а также анализ потенциальных факторов риска развития деменции в постоперационном периоде. Оценивали наличие деменции (согласно критериям DSM-V) ретроспективно у каждого пациента с болезнью Паркинсона (БП) после двусторонней процедуры STN-DBS в послеоперационном периоде. Оценивали также дооперационные и периоперационные факторы риска развития деменции в постоперационном периоде. Для каждого пациента учитывались демографические данные, особенности заболевания, терапии, сопутствующие заболевания, немоторные симптомы, оценка БП по моторным шкалам, оценка по нейропсихологическим шкалам на начальном уровне и периоперационные осложнения. В исследование включены 175 пациентов, из них для 104 был доступен 10-летний период наблюдения. Распространенность деменции составила 2,3% в течение 1 года после операции, 8,5% в течение 5 лет и 29,8% в течение 10 лет. Кумулятивная заболеваемость деменцией составила на 1-м, 5-м и 10-м годах наблюдения 2,3; 10,9 и 25,7% соответственно. Расчетный соответствующий уровень заболеваемости деменцией составил 35,6 на 1000 человеко-лет. Предикторами развития деменции были мужской пол, более старший возраст, наличие галлюцинаций, исходная лобная дисфункция и периоперационные кровоизлияния. Распространенность и заболеваемость деменцией у пациентов с БП на фоне многолетней STN-DBS не отличаются от таковых в обычной популяции БП. Исключая периоперационное кровоизлияние у нескольких пациентов, STN-DBS безопасна для когнитивных функций и не имеет иных факторов риска, кроме тех, которые характерны для самой БП. Выявление предикторов развития деменции в данной популяции может улучшить отбор пациентов и дать дополнительную информацию о риске плохого когнитивного исхода.

Bove F., Fraix V., Cavallieri F. et al. Dementia and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease: a long-term overview. Neurology. 2020;95(4):e384-e392.

Стимуляция спинного мозга у пациентов с поздней стадией болезни Паркинсона: однолетнее проспективное исследование

В настоящее время наблюдается интерес к стимуляции спинного мозга (SCS) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), основанный на наблюдениях пациентов с хорошим эффектом после процедуры SCS по поводу терапии болевого синдрома, а также на недавних описаниях больных БП (Pinto et al., 2017; Samotus et al., 2018) с обнадеживающими предварительными результатами применения SCS для коррекции ходьбы (в сочетании со стимуляцией глубоких структур мозга и без стимуляции). Проведено открытое исследование, оценивающее безопасность и эффективность SCS у 6 пациентов с БП без болевого синдрома (3 мужчины в возрасте 31–76 лет, продолжительность заболевания – 12–18 лет) с выраженными аксиальными симптомами (стадия по Хен–Яр 4,1 ± 1,1). Пациентам производилась эпидуральная имплантация 2 цилиндрических 8-контактных электродов на уровне Т10 с последующим наблюдением за ними в течение 1 года. По сравнению с предыдущими исследованиями стимуляция производилась с подпороговой амплитудой с целью избежать развития парестезий и эффекта плацебо. Однако после того, как были получены положительные результаты от группы Samotus et al., в течение последнего месяца исследования также была опробована увеличенная амплитуда стимуляции, вызывающая парестезии. Каких-либо неблагоприятных явлений, за исключением преходящего постоперационного делирия у 1 пациента, зарегистрировано не было. Положительного эффекта SCS не выявлено, в том числе не обнаружено синергического эффекта SCS и леводопы. Несмотря на заметные улучшения моторики при использовании SCS на моделях двигательных расстройств у животных и многообещающие результаты, полученные в коротких небольших открытых исследованиях у пациентов с БП, в обозреваемом исследовании подтверждена лишь безопасность методики, однако не показано ее клинического действия на мобильность пациентов, в том числе на фоне препаратов леводопы. Таким образом, применение SCS не позволяет улучшить моторные возможности у пациентов, резистентных к дофаминергической терапии. Принимая во внимание все опубликованные по SCS исследования (с учетом вариабельности критериев включения, параметров стимуляции и выбранного оборудования), можно констатировать отсутствие ассоциации между разнообразными анализируемыми признаками и исходом лечения. Примечательно, что положительные результаты в основном получены в исследованиях на пациентах с болевым синдромом, в то время как эффект при отсутствии болевого синдрома, главным образом, был связан с параметрами, чувствительными к плацебо (такими как поддержание баланса, скорость ходьбы и застывания). Кроме того, рассматриваемые исследования не были заслеплены и использовали параметры стимуляции, вызывающие парестезию, поэтому требуется продолжение работ с улучшением исследовательского дизайна.

Prasad S., Aguirre-Padilla D.H., Poon Y.Y. et al. Spinal cord stimulation for very advanced Parkinson's disease: a 1-year prospective trial. Mov. Disord, 2020;35(6):1082-3.

Клинические и морфологические особенности кортикобазальной дегенерации с доминирующими когнитивными нарушениями

Целью исследования было описание неврологических, нейропсихологических и морфологических характеристик кортикобазальной дегенерации (КБД) у пациентов с преобладающими в клинике когнитивными нарушениями. Для этого из серии подтвержденных по данным аутопсии случаев КБД отобраны пациенты, у которых в клинической картине когнитивные нарушения преобладали над моторными (КБД-Ког), включая 5 пациентов с клиническим диагнозом болезни Альцгеймера (БА) и 10 пациентов с клиническим диагнозом лобно-височной деменции (ЛВД). Сравнивали клинические и морфологические особенности группы КБД-Ког с группой из 31 пациента с клинической картиной кортикобазального синдрома (КБД-КБС). Для сравнения морфологической картины между группами КБД-Ког и КБД-КБС использовали полуколичественный метод оценки нейронального и глиального повреждения в различных областях головного мозга и количественную оценку распределения тау по данным нейровизуализации. Пять из 15 пациентов группы КБД-Ког никогда не имели в клинической картине выраженных моторных проблем на протяжении всего времени заболевания. Наиболее распространенными когнитивными нарушениями в группе КБД-Ког были нарушения исполнительных функций и зрительно-пространственные нарушения. Частота речевых нарушений была сходной с группами КБД-Ког и КБД-КБС. Болезнь аргирофильных зерен, при которой медиаль-

ная височная таупатия ассоциирована с умеренным когнитивным расстройством, наиболее часто отмечена в группе КБД-Ког. Апатия также более часто встречалась в группе КБД-Ког. Отложения тау-белка в группе КБД-Ког преобладали в височной коре и реже встречались в периролaндической коре по сравнению с группой КБД-КБС. Ряд пациентов с КБД имеют в клинической картине доминирующие когнитивные нарушения, в результате чего в данных случаях может быть ошибочно поставлен диагноз БА или ЛВД. Эти наблюдения подтверждают, что особое кортикальное распределение тау-белка (больше в височной коре и меньше в периролaндической коре) может служить основой такого редкого клинического варианта КБД.

Sakae N., Santos O.A., Pedraza O. et al. Clinical and pathologic features of cognitive-predominant corticobasal degeneration. Neurology. 2020;95:1-11.

Подтипы деменции с тельцами Леви ассоциированы с распределением α-синуклеина и тау-белка

Целью исследования было установить, различаются ли подтипы болезни диффузных телец Леви по своему клиническому профилю. В исследование включены пациенты с подтвержденными по данным аутопсии переходной (отложения α-синуклеина ограничены областью ствола и лимбической системы) и диффузной (отложения α-синуклеина в области ствола, лимбической системы и неокортексе) формами болезни диффузных телец Леви (ПБТЛ (n = 93) или ДБТЛ (n = 151)), а также с болезнью Альцгеймера (БА, отсутствие отложения α-синуклеина) (n = 210). Каждый пациент клинически обследован минимум дважды (средний период наблюдения 6,2 ± 3,8 года). Группы ПБТЛ и ДБТЛ были разделены на 4 подгруппы на основании наличия или отсутствия нейрофибриллярных клубков тау в неокортексе с использованием стадирования болезни по Braak. Сравнивали 4 подгруппы болезни диффузных телец Леви и группу БА на основании: 1) клинических признаков; 2) траектории развития деменции; 3) латентного периода до манифестации клинически вероятной деменции с тельцами Леви (ДТЛ) или синдрома ДТЛ (определяемого как “вероятная” ДТЛ или деменция с одним из ключевых признаков – паркинсонизмом либо расстройством поведения в REM-фазу сна). В подгруппах ПБТЛ и ДБТЛ без нейрофибриллярных клубков в неокортексе диагностическая чувствительность для вероятной ДТЛ была сильной (87% для ПБТЛ и 96% для ДБТЛ), так же как и для синдрома ДТЛ (97% для ПБТЛ и 98% для ДБТЛ). Медиана латентного периода для этих подгрупп составила менее 1 года от манифестации когнитивных нарушений, с худшими показателями внимания и зрительно-пространственных функций и с более сохранными показателями памяти и называния по сравнению с группой БА. В подгруппе ДБТЛ с нейрофибриллярными клубками диагностическая чувствительность была 70% для вероятной ДТЛ и 77% для синдрома ДТЛ, медиана латентности составила, соответственно, 3,7 и 2,7 года с момента манифестации когнитивных нарушений, каждый из которых ассоциирован с характером распределения нейрофибриллярных клубков. Для данной группы пациентов были характерны худшие показатели внимания и зрительно-пространственных функций по сравнению с БА, однако показатели памяти и называния были сопоставимы. В подгруппе ПБТЛ с нейрофибриллярными клубками диагностическая чувствительность была 48% для вероятной ДТЛ и 52% для синдрома ДТЛ, медиана латентности составила более 6 лет с момента манифестации когнитивных нарушений; когнитивные нарушения были сходными с таковыми при БА. Более медленная траектория развития деменции отмечена в подгруппе ПБТЛ без нейрофибриллярных клубков и более быстрая – в подгруппе ДБТЛ с нейрофибриллярными клубками в неокортексе. Таким образом, на основании данных наблюдений сделан вывод об ассоциации фенотипа ДТЛ с распределением α-синуклеина и тау-патологии в мозге.

Ferman T.J., Aoki N., Boeve B.F. et al. Subtypes of dementia with Lewy bodies are associated with α-synuclein and tau distribution. Neurology. 2020;95(2):e155-e165.

Легкие цепи нейрофиламентов как биомаркер нейродегенеративного процесса и выживаемости при болезни Паркинсона

Целью исследования было определение, являются ли легкие цепи нейрофиламентов в ликворе (лНфл) чувствительным биомаркером нейроаксонального повреждения, отражающим тяжесть заболевания, и предсказывают ли они выживаемость при болезни Паркинсона (БП). Исследовали корреляцию тяжести заболевания, фенотипа и выживаемости пациентов с вновь развившейся БП с концентрацией лНфл во время постановки диагноза в исследовательской когорте пациентов NYPUM (New Parkinsonism in Umeå, n = 99). Еще одну большую когорту пациентов с вновь развившейся БП (n = 194) использовали для независимой валидации. Также исследована ассоциация морфологических изменений головного мозга с концентрацией лНфл с помощью визуализации стриарного транспортера дофамина и повторных диффузионно-тензорных изображений на

исходном уровне и через 3 года. Показано, что более высокий уровень лНфл на ранних стадиях БП ассоциирован с большей тяжестью всех ключевых моторных симптомов, за исключением тремора, в обеих когортах пациентов, а также с более короткой выживаемостью и нарушением обоняния. Концентрация лНфл выше уровня медианы 903 нг/л связана с повышенной смертностью за время наблюдения в 5,8 раза. После поправки на возраст и пол обнаружено, что бо́льшая концентрация лНфл коррелирует с дефицитом захвата транспортера дофамина и более низкой фракционной анизотропией на диффузионно-тензорных изображениях нескольких аксональных трактов. Таким образом, лНфл показали себя как полезный биомаркер тяжести заболевания, позволяющий предсказывать выживаемость пациентов с БП. Полученные результаты показывают, что концентрация лНфл отражает интенсивность нейродегенеративного процесса, что может быть важным для будущих клинических исследований. Результаты работы представляют собой доказательства класса II того, что концентрация лНфл ассоциирована с более тяжелым течением заболевания и более короткой выживаемостью при БП.

Bäckström D., Linder J., Mo S.J. et al. NfL as a biomarker for neurodegeneration and survival in Parkinson disease. Neurology. 2020;95(7):e827-e838.

Варианты в гене *GBA* при нарушениях поведения в REM-фазу сна: многоцентровое исследование

Целью исследования было изучение влияния вариантов в гене *GBA* на риск развития изолированного расстройства поведения в REM-фазу сна (iRBD) и его переход в нейродегенеративное заболевание. В исследование включено 4147 человек (1061 пациент с iRBD и 3086 здоровых добровольцев). Последовательность гена *GBA* была полностью определена с использованием метода молекулярной инверсии и секвенирования по Сэнгеру. Проанализированы влияние вариантов в гене *GBA* на риск развития iRBD, возраст манифестации RBD и уровень вероятности конверсии в нейродегенеративные заболевания. Классификация вариантов в гене *GBA* на тяжелые или умеренные проводилась на основании их распространенности при тяжелой и умеренно тяжелой формах болезни Гоше (установлено в предыдущих работах). Варианты в гене *GBA* обнаружены в 9,5% случаев у пациентов с iRBD, в контрольной группе в 4% случаев (отношение шансов 2,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,87–3,22; $p = 1 \times 10^{-10}$). Установленный относительный риск заболевания для умеренного генного варианта p.N370S среди носителей составил 3,69 (95% ДИ 1,90–7,14, $p = 3{,}5 \times 10^{-5}$), при этом риск для более тяжелого варианта составил 17,55 (95% ДИ 2,11–145,9; p = 0,0015). Средний возраст манифестации болезни у носителей тяжелых мутаций в гене *GBA* составил 52,8 года, что на 7–8 лет раньше по сравнению с носителями умеренных генетических вариантов или при полном отсутствии носительства изучаемых вариантов (p = 0,029). Согласно имеющимся данным, среди носителей вариантов в гене *GBA* у 52,5% пациентов наблюдалась конверсия в нейродегенеративное заболевание по сравнению с 35,6% среди неносителей (p = 0,011), с тенденцией к более быстрой конверсии среди носителей тяжелых мутаций в гене *GBA*. Однако эти результаты пока основаны на небольшом количестве наблюдений, в связи с чем их следует интерпретировать с осторожностью. Таким образом, варианты в гене *GBA* выраженно влияют на риск развития iRBD. Вероятность конверсии данного расстройства в нейродегенеративное заболевание также повышена среди носителей, и такая конверсия может быть более быстрой при тяжелых мутациях, однако требуется подтверждение данного наблюдения на большей выборке. По мнению исследователей, необходимо проводить скрининг на наличие расстройств поведения в REM-фазу сна среди здоровых носителей вариантов в гене *GBA* с целью выявления потенциального риска развития синуклеинопатии в будущем.

Krohn L., Ruskey J.A., Rudakou U. et al. GBA variants in REM sleep behavior disorder: a multicenter study. Neurology. 2020;95(8):e1008-e1016.

Переворачивания в постели: движения во сне у пациентов с болезнью Паркинсона

Нарушения ночного сна и ночная гипокинезия часто встречаются при болезни Паркинсона (БП). В недавних работах с использованием портативных технологий показано меньшее количество движений в ночное время у пациентов с БП по сравнению с группой контроля. Однако остается неясным, каким образом данный моторный показатель проявляется при различных формах заболевания. Произведена оценка распространенности нарушений сна и ночной гипокинезии при ранних и поздних стадиях БП и их взаимосвязи с немоторными симптомами и дофаминергической терапией. В исследование включены 305 пациентов с различными стадиями БП (47 человек с I стадией по Хен–Яру (Х&Я), 181 человек со II стадией по Х&Я, 77 человек с III стадией по Х&Я) и 205 здоровых добровольцев. Каждый участник исследования в течение 2 дней носил акселерометр на нижней части спины.

Согласно данным акселерометра, определяли время лежания, переворачивания и вставания. Процент времени вставания и ходьбы в ночное время расценивался как прерывание ночного сна. Для оценки движений во сне учитывали число, скорость, время, сторону и градус вращения в кровати. Время лежания в кровати было сходным между всеми группами (контрольная группа – 7,5 ± 1,2 ч; I стадия по Х&Я – 7,3 ± 0,9 ч; II стадия по Х&Я – 7,2 ± 1,3 ч; III стадия по Х&Я – 7,4 ± 1,6 ч; p = 0,501). Кроме того, у пациентов с поздней стадией БП отмечалось больше периодов вставания, а количество и скорость переворачиваний в кровати были снижены (p ⩽ 0,021). Данные пациентов с недавно установленным диагнозом БП (<1 года от диагноза) были сходными с контролем по количеству переворачиваний в кровати (p = 0,148), однако у них отмечалось более длительное время переворачивания (p = 0,001) и снижена амплитуда движений при переворачивании (p = 0,002). Снижение движений во сне было ассоциировано с увеличением тяжести БП, ухудшением вегетативной дисфункции и когнитивных нарушений, а также дофаминергической терапией. Таким образом, портативные сенсоры для длительного мониторирования движений в ночное время могут служить для объективной, беспристрастной оценки тяжести заболевания, а также для подбора оптимальной дофаминергической терапии в ночное время.

Mirelman A., Hillel I., Rochester L. et al. Tossing and turning in bed: nocturnal movements in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2020;35(6):959-68.

Сопутствующая патология при прогрессирующем надъядерном параличе: важно ли это?

Влияние сопутствующей патологии на скорость развития прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) остается неизвестным. Целью исследования являлся анализ частоты выявления и тяжести сопутствующей патологии мозга, а также ее влияния на прогрессирование ПНП. Проанализированы клинико-морфологические особенности 101 пациента с ПНП. Диагноз и стадия сопутствующей патологии устанавливались согласно стандартизированным критериям, включая патологию, ассоциированную с болезнью Альцгеймера (БА), болезнью с аргирофильными зернами, болезнью с тельцами Леви, TDP43-патологией, FUS-патологией, церебральной амилоидной ангиопатией, болезнью малых сосудов. Демографические данные и основные данные о заболевании получены из медицинской документации. Только у 8% пациентов из 101 отмечалась чистая ПНП-патология. Сопутствующая БА-патология встречалась наиболее часто (84%), далее по частоте следовала болезнь с аргирофильными зернами (58%). Оба этих варианта встречались как единственная сопутствующая патология или в комбинации с другими протеинопатиями либо с болезнью малых сосудов. Патология, ассоциированная с тельцами Леви и TDP43, встречалась редко (8 и 6% случаев соответственно). FUS-патология в данной серии случаев не обнаружена. Несмотря на то что сопутствующая патология встречалась довольно часто, степень ее выраженности в большинстве случаев была легкой, за исключением болезни с аргирофильными зернами. Болезнь малых сосудов также была распространенной (65%). Церебральная амилоидная ангиопатия встречалась только в сочетании с БА-патологией (25%). Сопутствующая патология не оказывала большого влияния на распространенность и время развития большинства неврологических проявлений заболевания. Таким образом, при ПНП сопутствующие нейродегенеративные протеинопатии и цереброваскулярные заболевания встречаются часто, однако обычно они имеют легкую степень выраженности. Данные проведенного исследования подтверждают, что 4R-тау остается наиболее значимой мишенью при ПНП, в то время как влияние сопутствующей патологии на прогрессирование заболевания является менее значимым. Эти данные необходимы для разработки нозомодифицирующей терапии.

Jecmenica Lukic M., Kurz C., Respondek G. et al. Copathology in progressive supranuclear palsy: does it matter? Mov. Disord. 2020;35(6):984-93.

Сравнение эффектов амантадина сульфата и ондансетрона в лечении утомляемости у пациентов с рассеянным склерозом

Патологическая утомляемость – нередкое проявление большого числа неврологических и соматических заболеваний (рассеянный склероз (РС), паркинсонизм, пограничные психоневрологические расстройства, нарушения системного обмена и т.д.), имеющее сложный генез. Повышенная утомляемость влияет на оценку всех основных доменов качества жизни – физического здоровья, психологических факторов, социальных взаимоотношений и т.д. У пациентов с РС и болезнью Паркинсона снижение качества жизни, связанное с повышенной утомляемостью, не зависит от ассоциированной с болезнью депрессии или от степени выраженности физических проблем, что указывает на самостоятельное значение этого симптома в клинике. Более того, в ряде случаев утомляемость признается наиболее инвалидизирующим проявлением заболевания даже в сравнении с болью, мышечной слабостью, судорогами по

типу крампи и др. Лечение этого симптома остается сложной и не до конца решенной проблемой, имеющей как медицинскую, так и социальную значимость.

В патогенез утомляемости при РС вовлечены различные механизмы – секреция провоспалительных цитокинов, аксональное повреждение, эндокринные расстройства, изменение паттернов церебральной активации. Соответственно, для борьбы с патологической утомляемостью предлагались самые различные фармакологические и нефармакологические подходы. Они включали, в частности, назначение ондансетрона – избирательного антагониста серотониновых 5-HT_3-рецепторов центрального действия, который широко применяется для лечения и профилактики тошноты, рвоты, головокружения и т.д. Было показано, что ондансетрон может уменьшать выраженность утомляемости на фоне гепатита С и первичного билиарного цирроза печени (Theal et al., 2005; Dimitrov, 2009). Еще одной привлекательной опцией у пациентов с повышенной утомляемостью является амантадина сульфат – противовирусный препарат с поливалентным действием. В целом ряде предварительных исследований (в том числе плацебоконтролируемых) было показано положительное влияние амантадина сульфата на утомляемость у пациентов с РС, проявлявшееся в уменьшении суммы баллов по шкалам FSS (Fatigue Severity Scale) и MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) (Taus et al., 2003; Pucci et al., 2007; Shaygannejad et al., 2012; Ledinek et al., 2014). Предполагается, что амантадина сульфат может уменьшать выраженность утомляемости при РС и других заболеваниях за счет своей противовирусной активности, иммуноопосредованных механизмов, амфетаминоподобной активности или воздействия на центральные NMDA-рецепторы глутамата.

Целью обозреваемой работы была сравнительная оценка эффектов амантадина сульфата и ондансетрона в лечении утомляемости у пациентов с РС в рамках рандомизированного клинического исследования. Всего было рекрутировано 53 пациента (45 женщин и 8 мужчин), страдавших РС и имевших утомляемость в качестве самостоятельного клинического проявления. Средний возраст больных на момент включения в исследование составил 54,00 ± 7,88 года. Во избежание других причин утомляемости из исследования исключались больные с системными заболеваниями (сердечно-сосудистые, инфекционные, эндокринные, васкулиты) и некоторыми другими состояниями, а также пациенты, принимавшие β-блокаторы, антидепрессанты, седативные препараты как минимум за 6 мес до начала исследования.

Пациенты прошли процедуру рандомизации и были разделены на группы амантадина сульфата либо ондансетрона, получая последовательно один либо другой препарат в перекрестном режиме (амантадина сульфат – 100 мг 2 раза в день в течение 4 нед, ондансетрон – 4 мг 2 раза в день в течение 4 нед). Тяжесть утомляемости оценивалась по опроснику FSS в четырех временны́х точках – в начале и в конце каждого из терапевтических режимов. Переход с одного режима на другой осуществлялся после 2-недельного периода “отмывки”. Перед началом лечения выраженность утомляемости по шкале FSS составила в группах амантадина сульфата и ондансетрона 43,07 ± ± 10,36 и 43,22 ± 9,67 соответственно. По окончании проведенного курса лечения сумма баллов по шкале FSS в тех же группах составила 37,36 ± 7,87 и 40,00 ± 8,94 соответственно. Достигнутое улучшение в обеих группах было статистически значимым ($p < 0,001$). По итогам исследования не наблюдалось статистически значимых различий между двумя терапевтическими режимами с точки зрения как средней суммы баллов FSS в начале и в конце лечения, так и частоты осложнений (они оказались минимальными в обеих группах). Однако при учете степени тяжести утомляемости и ее ранжировании на легкую, умеренную и выраженную оказалось, что в группе амантадина сульфата уменьшение клинических проявлений утомляемости было статистически значимо бо́льшим, чем в группе ондансетрона ($p = 0,026$). Эффективность амантадина сульфата оказалась более высокой и согласно субъективной самооценке пациентов.

Таким образом, амантадина сульфат и ондансетрон способствуют достоверному уменьшению выраженности утомляемости у пациентов с РС и могут рассматриваться как значимые препараты в терапевтическом арсенале невролога для данной категории пациентов. При этом эффективность амантадина сульфата в отношении утомляемости, ассоциированной с РС, выше по сравнению с эффектом ондансетрона. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) может рассматриваться как препарат выбора в лечении повышенной утомляемости при РС и потенциально других неврологических патологиях (таких, например, как болезнь Паркинсона), при которых проявления утомляемости представляют собой самостоятельную проблему, влияющую на качество жизни и требующую целенаправленной коррекции.

Khazaei M., Karevan A., Taheri M., Ghafouri-Fard S. Comparison of the effects of amantadine and ondansetron in treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. Clin. Transl. Med. 2019;8(1):e20.

Памяти Олега Горникевича*

26 мая 2020 г. на 94-м году жизни в Вене скончался Олег Горникевич – легендарная фигура в истории клинической нейрохимии и нейрофармакологии, один из создателей дофаминергической теории болезни Паркинсона, блестяще подтвердивший ее на практике. Это был ученый-новатор, трудами которого в значительной степени создавалась вся современная концепция двигательных расстройств. На страницах нашего Бюллетеня мы уже вспоминали его несколько лет назад, когда отмечали 50-летие внедрения леводопы в клиническую практику [1, 2]. Это достижение обессмертило имя Олега Горникевича.

Почти до последних дней О. Горникевич как истинный ученый продолжал заниматься исследованием человеческого мозга, не прекращал научных дискуссий и сохранял присущий ему заразительный оптимизм. Горникевича больше всего будут помнить за открытие дефицита дофамина в полосатом теле при болезни Паркинсона, статью о котором он совместно с Гербертом Эрингером опубликовал в 1960 г. в журнале Klinische Wochenschrift. Это открытие было немедленно принято международным научным сообществом. Позднее в своих исследованиях Олег Горникевич доказал, что тяжесть брадикинезии и ригидности отрицательно коррелирует с уровнем дофамина в дорсальной части скорлупы. Для нескольких поколений неврологов наиболее важным прорывом в лечении неврологических заболеваний за последние полвека стала демонстрация Горникевичем (совместно с венским клиницистом Биркмайером) потенциала леводопы, естественного предшественника дофамина, для облегчения симп-

Олег Горникевич – ученый-новатор.

* По материалам статьи Lees A, Poewe W. Oleh Hornykiewicz (1926–2020). J. Parkinson's Dis. 2020;10:753-6.

томов болезни Паркинсона, в дальнейшем подтвержденного и детализированного Джорджем Котциасом [3–6]. Олег Горникевич и другие ученые подробно описали всю драматическую историю, стоящую за великим открытием, упомянув вклад различных исследователей (включая прямых конкурентов в этой острейшей гонке), передовые технологии, использованные в их работе, скептицизм со стороны Денни-Брауна и Хасслера и многое-многое другое [4–6]. Когда Олега Горникевича спросили, сожалеет ли он, что не стал лауреатом Нобелевской премии в области медицины в 2000 г. (тогда премии был удостоен швед Арвид Карлссон за революционное открытие нейротрансмиттерной роли дофамина), тот отреагировал с присущей ему скромностью, заявив, что ученые работают не ради наград.

Немного истории. Родился Олег Горникевич 17 ноября 1926 г. в Галиции, в то время в польском, затем советском и украинском городе Сихове, сейчас это один из районов Львова. Олег был младшим из троих сыновей священника украинской греко-католической церкви и преподавателя католицизма и философии в Львовской области. Когда мальчику было 13 лет, семья переселилась в Вену. Дядя со стороны отца переехал в Вену еще раньше, став священником единственной в городе греко-католической церкви. Следуя по его стопам, отец Олега стал капелланом, зарабатывая на жизнь тем, что преподавал богословие. Олег Горникевич учился в альма-матер З. Фрейда, гимназии в Шперльгассе, а в 1945 г. по стопам старшего брата он поступил на медицинский факультет Университета Вены. Окончив университет в 1951 г., Горникевич принял решение окунуться в исследовательскую работу, а не уйти целиком в клиническую практику, и развернул бурную деятельность на кафедре фармакологии под руководством профессора Франца Теодора фон Брюкке. Горникевич выполнил блестящую научно-исследовательскую работу, посвященную анализу ферментативных свойств церулоплазмина, и подтвердил, что концентрация этого белка снижена при болезни Вильсона. Так зародился интерес длиною в жизнь к базальным ядрам и влиянию металлов на заболевания человека.

Затем Олег Горникевич получил грант Британского совета для работы в Оксфордском университете, где впоследствии ему предложили должность в биохимической фармакологической лаборатории под руководством Германа Блашко – еврейского эмигранта немецкого происхождения. В ходе изучения синтеза катехоламинов Блашко предположил, что 3-гидрокситирамин (дофамин) способен не только быть простым предшественником норадреналина, но и иметь собственные регуляторные функции. В 1956 г. Олег Горникевич занялся изучением возможного влияния дофамина на сердечно-сосудистую систему подопытных морских свинок. После возвращения в Фармакологический институт в Вене ученый продолжил работу над проблемой транспортировки дофамина в мозг из периферического кровотока. Олег Горникевич был весьма заинтригован публикацией Бертлера и Розенгрена 1959 г., в которой говорилось о различном распределении норадреналина и дофамина в мозге животных и о наиболее высокой концентрации дофамина в полосатом теле; там же было указано, что дефицит дофамина может лежать в основе симптомов резерпинового паркинсонизма. С этого момента ученый начал собирать образцы мозга умерших пациентов, страдавших болезнью Паркинсона. Обнаружив дефицит дофамина в полосатом теле у пациентов с болезнью Паркинсона, Олег Горникевич убедил своего коллегу, практикующего врача Вальтера Биркмайера, осуществить опыт по исследованию леводопы при болезни Паркинсона. Результаты, полученные при однократном введении до 150 мг вещества внутривенно, были поразительны. Однако, несмотря на признание его па-

тохимических постмортальных исследований и вопреки задокументированным с помощью кинокамеры свидетельствам, демонстрирующим улучшение состояния пациентов на фоне действия леводопы, врачи со скептицизмом встретили сделанный на эту тему доклад, при этом многие приписывали положительные результаты “силе убеждения” Биркмайера. Тем не менее сообщение о первом опыте применения леводопы при болезни Паркинсона привлекло внимание международного сообщества врачей и ученых, таких как Тэд Суркес (Канада) и Мелвин Яр (Нью-Йорк), которые прибыли в Вену, чтобы подробнее узнать о “дофа-эффекте”. После нескольких лет неопределенности и сомнений леводопа наконец была признана высокоэффективным средством в борьбе с болезнью Паркинсона, что в значительной степени было связано с публикацией Джорджа Котциаса 1967 г., посвященной успеху длительного перорального применения препарата [7].

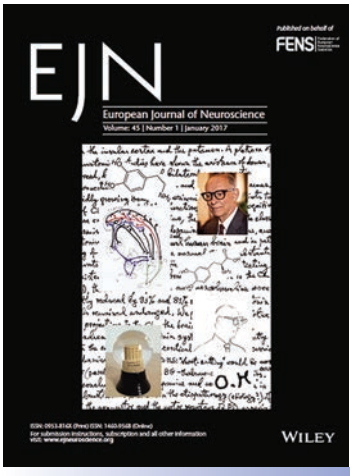
В 1964 г. Горникевич получил степень доцента, а спустя 3 года занял пост профессора и главы кафедры психофармакологии Психиатрического института Кларка при Университете Торонто в Канаде. Техническое оснащение и финансирование превосходили австрийские, однако ученому нелегко было решиться на переезд через

Олег Горникевич на семинаре по вскрытию мозга, спонсируемом Национальным институтом здравоохранения. Вена, 1979 г.

Атлантический океан с женой и четырьмя детьми. Несмотря на то что семья успешно обосновалась на новом месте и ученому нравилась текущая работа, в 1978 г. альма-матер пригласила Олега Горникевича стать главой нового Института биохимической фармакологии. Профессиональный интерес перевесил всё остальное, однако ученый настоял на заключении договора, который позволит ему продолжать контролировать работу лаборатории человеческого мозга при институте Кларка, для чего Горникевич каждое лето на несколько недель посещал Торонто. За 10 лет, проведенных в Канаде, Горникевич смог доказать присутствие дофа-декарбоксилазы в мозге человека, а также осуществить ряд важных проектов, связанных с изучением катехоламинов в различных областях мозга при болезни Гентингтона, исследованиями дофа-чувствительной дистонии, синдрома Лёша–Нихана и болезни Паркинсона.

Олег Горникевич оставался директором Института биохимической фармакологии в Вене до 1999 г., вплоть до его включения в более крупный Институт исследования мозга при Медицинском университете, где ученый получил новую должность и продолжил совершенствовать тонкие навыки препарирования мозга и заниматься наукой.

Даже когда интерес к дофамину в области нейродегенеративных заболеваний поутих, Горникевич был уверен, что дальнейшее изучение моноаминов подарит врачам новые важные открытия.



Титульный лист журнала с последней публикацией Горникевича и его рукописными заметками.

Последняя работа, опубликованная им как главным автором в 2017 г. [8], посвящена анализу концентрации моноаминовых нейротрансмиттеров в ограде мозга при болезни Паркинсона, где им было показано резкое снижение уровня дофамина и норадреналина. Дальнейшие свидетельства становятся известны из работы соавторов Олега Горникевича, опубликованной незадолго до смерти ученого. В работе детально описывается распределение различных нейромедиаторов в нормальном полосатом теле человека на основе неопубликованных данных – они были получены из препаратов, выполненных Горникевичем по разработанной им сложной трехмерной схеме. Примером высоких научных стандартов ученого является его отказ от соавторства, поскольку он считал, что более не может вносить должный вклад в написание и критическую оценку рукописи.

Когда в интервью 2007 г. его спросили об увлечениях, он упомянул только два: “чтение” и “размышление”. В том же интервью, когда его спросили, считает ли он себя фармакологом, неврологом, биохимиком или нейроанатомом, он добавил: “я – философ”. Его читательские интересы выходили далеко за рамки науки, и всё, что могло помочь в понимании человеческого разума и бытия, вызывало его интерес и критический анализ – не случайно его фаворитом среди классических произведений была “Божественная комедия” Данте. Он ценил классическую музыку и был постоянным посетителем Венской оперы. Считая, что значение хорошей еды сильно переоценено, он тем не менее обожал сладости и венскую выпечку. На ужине во время одного из симпозиумов выдающийся каталонский специалист по расстройствам движений Эдуардо Толоса хвастался, что он самый заядлый пожиратель десертов в мире и даже вызвал Олега на конкурс, но был вынужден признать поражение, когда подали четвертое блюдо.

Горникевич был человеком привычки. Он приходил на работу каждое утро в строгом костюме с необычной парой двойных очков, у которых переворачивались линзы. Они были изготовлены специально для него в салоне оптики “Universitatsoptiker” в Вене. Его привычный распорядок резко оборвался одним летним днем в 2017 г., когда, казалось бы, совершенно неожиданно он сообщил своему близкому соратнику Кристиану Пифлю, что собирается взять отпуск. После этого он так и не вернулся на работу и теперь выходил из дому только на мессу. Это также был год его последней публикации. Близкие к нему люди считают, что эта перемена стала результатом горя, пережитого в связи с потерей его жены Кристины, скончавшейся в марте 2017 г.

О. Горникевич до самого конца продолжал верить в важность нейрохимии человеческого мозга. Он скептически отнесся к клинической значимости открытий Браака (предложившего сложную многостадийную концепцию постепенного распространения синуклеиновой патологии в нервной системе при болезни Паркинсона), сохранял энтузиазм по поводу нейротрофинов и продолжал верить, что болезнь Паркинсона представляет собой единое дискретное заболевание, а не “растворяется” в совокупности переходных форм.

Вплоть до последних месяцев своей жизни Олег Горникевич приглашал коллег и друзей в свой дом, однако связаться с ним можно было только по телефону и факсу: ученый не пользовался интернетом, считая, что риск

отвлечься на бесполезную информацию превышает любые преимущества Всемирной Паутины. Знавшие его лично описывают Горникевича как человека скромного и серьезного, с пронизывающим любознательным взглядом, который при этом обладал иронией, чувством юмора и всегда мог посмеяться над хорошей шуткой. Олег Горникевич рано расстался с шевелюрой, и, возможно, благодаря этому, а также худощавому телосложению и бессменным очкам всем казалось, что он почти не меняется на протяжении 50 лет.

У ученого остались четверо детей, семеро внуков, один правнук, большое число коллег и почитателей по всему миру, а также многие миллионы людей с болезнью Паркинсона, чья жизнь кардинально изменилась благодаря его открытиям.

Список литературы

1. К 50-летию внедрения леводопы в клиническую практику. У истоков исторического открытия: взгляд Олега Горникевича. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2017;1:31-6.
2. Иллариошкин С.Н. Леводопа: история длиной в 50 лет. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2013;1:23-7.
3. Lees A, Poewe W. Oleh Hornykiewicz (1926–2020). Journal of Parkinson's Disease 2020;10:753-6.
4. Hornykiewicz O. Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. Movement Disorders 2002;17:501-8.
5. Hornykiewicz O. L-Dopa. Journal of Parkinson's Disease 2017;7(suppl 1):S3-10.
6. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. Movement Disorders 2015;30:19-36.
7. Cotzias CG, van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. The New England Journal of Medicine 1967;276:374-9.
8. Sitte HH, Pifl C, Rajput AH, Hörtnagl H, Tong J, Lloyd GK, Kish SJ, Hornykiewicz O. Dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the human claustrum are greatly reduced in patients with Parkinson's disease: possible functional implications. The European Journal of Neuroscience 2017;45:192-7.