

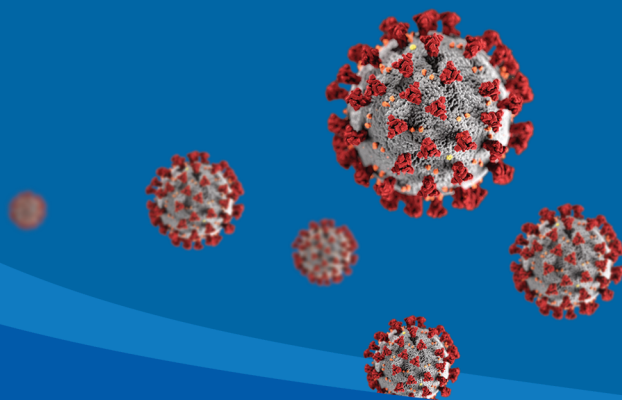
ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№ 3 2020



АТМОСФЕРА
Atmosphere

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 3 2020

Главный редактор:
С.Н. Иллариошкин

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

Редакционный совет:

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

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

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

Издание предназначено только для специалистов здравоохранения.

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

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

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

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

Тираж 2500 экз.

Цена свободная

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

© 2020 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании "Сервье"

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), всего за несколько месяцев драматически изменила всю нашу жизнь. Сказалось это, разумеется, и на проведении научных форумов, обычно собиравших в одном месте сотни и тысячи людей со всего мира. В этом году очередной Конгресс Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движений впервые прошел онлайн. Он даже не имел своего порядкового номера и по умолчанию стал первым виртуальным Конгрессом. Станет ли это устойчивой тенденцией – покажет будущее. В материалах Конгресса, представленных на стр. 3–12, отражены в том числе новые реалии в изучении двигательных расстройств, обусловленные социальной изоляцией в связи с COVID-19, – расширение использования телемедицины и дистантных информационных технологий, влияние пандемии на симптоматику заболевания и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона и т.д.

СОДЕРЖАНИЕ

Научные форумы

- 3** Обзор виртуального Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (12–16 сентября 2020 г.)

Н.С. Ардаширова

Дискуссионный клуб

- 13** Ранняя нейростимуляция подкорковых структур головного мозга при болезни Паркинсона. Споры продолжаются

Е.В. Бриль

- 16** Следует ли рассматривать прекращение нейростимуляции на поздней стадии болезни Паркинсона?

Е.В. Бриль, А.А. Томский

На острие науки

- 20** Рефераты

Актуальные вопросы

- 28** Вопросы ранней диагностики и терапии нейродегенеративных заболеваний
-

Обзор виртуального Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (12–16 сентября 2020 г.)

Н.С. Ардаширова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

12–16 сентября 2020 г. состоялся ежегодный Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений, проводимый Международным обществом по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Movement Disorders Society – MDS). Впервые Конгресс проходил в онлайн-формате, бесплатно для всех участников. В мероприятии приняли участие более 20 000 человек из 146 стран. Были представлены устные доклады 180 ведущих специалистов в области расстройств движений, опубликовано более 1500 тезисов. Насыщенная программа включала в себя пленарные, параллельные и спонсорские сессии. Было организовано также 16 виртуальных туров по постерным докладам. Отдельным событием стал видеочеллендж, где участники представляли интересные случаи из своей практики, а коллеги пытались провести их дифференциальную диагностику.

11 сентября президент MDS профессор Claudia Trenkwalder и другие лидеры сообщества открыли Конгресс приветственной онлайн-церемонией, где каждый произнес вступительную речь. С 12 сентября начались сессии, которые состояли из предварительно записанных лекций, во время которых была возможность задать все интересующие вопросы в чате, с последующим обсуждением в режиме онлайн со всеми докладчиками.

Первый день Конгресса начался с пленарных терапевтических сессий. Одна из них была посвящена фармакотерапии болезни Паркинсона (БП). В первой части профессор Oscar Gershanik обсуждал основные вопросы терапии ранней стадии БП: как, когда начи-

нать терапию и какие препараты предпочтительны. Он представил исследования, показывающие целесообразность начала фармакотерапии сразу после установления диагноза. Поднимался вопрос о тенденции к раннему назначению леводопы всем пациентам с БП, которая сформировалась в последнее время в связи со значительным совершенствованием подходов к лечению продвинутых стадий БП (глубинная стимуляция мозга – DBS, установка апоморфиновой помпы, применение интестинального геля леводопы/карбидопы). Подобные опции доступны не во всех странах и не всем пациентам, поэтому, по мнению докладчика, неврологи по-прежнему должны оберегать молодых пациентов от быстрого развития осложнений длительной леводопа-терапии и начинать их лечение с агонистов дофаминовых рецепторов и ингибиторов моноаминоксидазы – в том случае, если выраженность неврологического дефицита позволяет отложить начало терапии леводопой. Также O. Gershanik акцентировал внимание на том, что колебания концентрации леводопы в крови ускоряют появление моторных флуктуаций, поэтому предпочтительно даже в начале



Заставка Конгресса-2020 с обозначением его виртуального формата.

терапии леводопой назначать ее не реже 4 раз в день, с равными интервалами между приемами и в одинаковой дозе в течение дня.

В лекции Alice Nieuwboer о реабилитационной стратегии при БП особое внимание было уделено физическим упражнениям, так как они достоверно снижают риск ухудшения состояния пациентов с БП, в том числе смены стадий заболевания, а также уменьшают моторные и немоторные проявления БП. Например, было показано, что упражнения значительно улучшают структуру сна у пациентов с БП. Предпочтение должно отдаваться аэробным нагрузкам, силовым тренировкам. Для достижения эффекта упражнения должны быть целенаправленными и интенсивными, что достигается при участии физиотерапевта или специалиста по лечебной физкультуре.

В последнем докладе Regina Katzenschlager обсуждались способы коррекции более поздних проявлений БП, таких как застывания, моторные флуктуации, постуральная неустойчивость. Были разобраны текущие терапевтические возможности с использованием DBS, апоморфиновой помпы, интестинальных инфузий леводопы/карбидопы с видеодемонстрацией эффектов этой терапии.

Следующая терапевтическая сессия была посвящена немоторным проявлениям БП, которые выходят на первый план на поздних стадиях заболевания, а весьма нередко и предшествуют развитию моторных симптомов. Были разобраны схемы терапии вегетативных нарушений, нарушений сна, нейропсихиатрических расстройств. К сожалению, не все существующие на сегодня препараты зарегистрированы в Российской Федерации, но возможна замена их аналогами. Таким образом, для данных состояний существуют определенные терапевтические возможности, однако, несмотря на то, что указанные симптомы часто оказывают большее влияние на качество жизни, чем моторные симптомы, немоторным проявлениям не уделяется должное внимание при ведении пациентов с БП.

Пленарные терапевтические сессии повторялись ночью, чтобы участники из стран

Востока имели возможность принять в них участие в связи с разницей во времени.

Следующий день Конгресса начался с президентских лекций. Одна из них была посвящена феноменологии и клинической нейрофизиологии миоклонуса, что проливает свет на работу мозга в норме. Темой другой лекции стала диагностика БП, а также текущее состояние этого вопроса, в том числе разработка биомаркеров. В этой же сессии молодые ученые представляли результаты своих исследований. Одно из них было посвящено выявлению предикторов деменции в 6-летнем наблюдении когорты ICICLE-PD. Было выявлено, что снижение беглости речи, нарушение при тесте копирования пятиугольников, снижение концентрации являлись основными предикторами развития деменции в данной когорте. Еще одно исследование было посвящено нейрональной активности в контексте реакции вознаграждения/утраты у пациентов с БП. Было выявлено, что субталамическое ядро играет значительную роль в реакции вознаграждения. При этом у пациентов с более выраженным аддиктивным поведением (гиперсексуальность, импульсивный шоппинг, прием медикаментов) тета-дельта-активность в субталамическом ядре была выше, а при реакции утраты снижалась существенно, чем у пациентов без подобных нарушений.

В рамках Конгресса две параллельные сессии были посвящены проблеме разработки биомаркеров БП. Трудности исследований в этой области обусловлены медленным прогрессированием заболевания, длительным продромальным периодом, гетерогенностью фенотипов БП, частым наличием коморбидности, затруднениями при клинической оценке (влияние противопаркинсонической терапии, значительная вариабельность суммы баллов при оценке разными врачами). Между тем значительная потребность в информативных биомаркерах БП связана с трудностью отбора пациентов в клинические исследования с использованием потенциально нозомодифицирующих препаратов. К настоящему моменту было потрачено около 23 млн. долл. США

на клинические исследования новых препаратов для лечения БП, которые не показали своей эффективности. Возможно, одной из причин является недостаточно тщательный отбор пациентов, поскольку точность клинического диагноза составляет около 80%.

В последнее время разработано несколько информативных биомаркеров, основанных на исследовании ключевого для БП участника “протеинопатического каскада” – белка α -синуклеина. Средняя концентрация α -синуклеина в цереброспинальной жидкости у пациентов с БП значимо отличается от таковой у здоровых добровольцев, но имеется значительное перекрытие значений между группами, что приводит к низкой диагностической ценности данного показателя. Известно, что α -синуклеин существует в мономерной и олигомерной формах. При БП происходят конформационные изменения олигомерной формы, которые приводят к избыточной агрегации белка. Такие патологические олигомерные формы обладают прионоподобными свойствами, провоцируя изменения нормального α -синуклеина. Было показано, что цереброспинальная жидкость пациентов с БП может индуцировать агрегацию рекомбинантного α -синуклеина *in vitro*. Данное свойство α -синуклеина возможно использовать в качестве биомаркера. Для этого применяются специфические реакции амплификации и конверсии конформационно-измененных молекул – PMCA (protein misfolding cyclic amplification) и RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion), ранее хорошо зарекомендовавшие себя в исследовании прионных заболеваний. Указанные реакции ускоряют агрегацию патологического α -синуклеина, что позволяет выявить агрегаты с помощью особых флуоресцентных меток. Показано, что применение данных методов позволяет не только диагностировать БП с более высокой точностью, но и проводить дифференциальную диагностику с синдромами атипичного паркинсонизма. Однако здесь требуются дальнейшие исследования и сопоставление с патоморфологической картиной нейродегенеративного процесса. Помимо биомаркеров в

крови на Конгрессе обсуждались нейровизуализационные биомаркеры, а именно однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) в различных режимах, снижение дорсолатеральной магнитно-резонансной гиперинтенсивности черной субстанции, волюмометрия черной субстанции на магнитно-резонансной томографии (МРТ) с интенсивностью магнитного поля 7 Тл, МРТ в режиме определения свободной воды, МРТ в режиме определения нейромеланина. Также разрабатываются различные классификаторы на основе алгоритмов машинного обучения для повышения диагностической точности МРТ. На сегодняшний день эти методы информативны для диагностики БП, дифференциальной диагностики с эссенциальным тремором, но не для дифференциальной диагностики с синдромами атипичного паркинсонизма.

На отдельной сессии и постерных докладах были доложены результаты последних клинических исследований в области нозомодифицирующего лечения двигательных расстройств. Часть изучаемых препаратов воздействует на метаболизм α -синуклеина. Препарат нилотиноб является ингибитором агрегации α -синуклеина. В 2020 г. завершена 2-я фаза клинического исследования NILO-PD, в котором участвовало 75 пациентов на развернутой стадии БП, что не позволило выявить симптоматический эффект данного препарата при БП. У пациентов, получавших препарат, были выявлены нежелательные явления в виде тошноты и повышения уровней амилазы и липазы, в некоторых случаях приводившие к снижению дозы или отмене препарата. В итоге препарат не рекомендован для дальнейшего изучения.

При БП исследуется группа агонистов рецепторов GLP-1, которые предположительно действуют по механизму уменьшения воспаления и агрегации α -синуклеина. Эксенатид-PD3 на доклиническом этапе показал способность уменьшать нейрональное воспаление и агрегацию α -синуклеина. Получены положительные результаты исследований 1-й и 2-й фазы, в настоящее время проводится исследование 3-й фазы.



На постерной сессии были представлены результаты 1-й фазы клинических исследований иммунотерапии с использованием пептида PD01A, соответствующего эпитопу α -синуклеина. PD01A показал свою высокую иммуногенность против патологических агрегатов олигомерного α -синуклеина (α -aSyn). Уровень α -aSyn в ликворе коррелировал с суммой баллов по шкале MDS-UPDRS III. Отмечалось уменьшение уровня общего α -синуклеина в ликворе после иммунизации, что сопровождалось стабилизацией балла по MDS-UPDRS III. Исследование планируется продолжить.

Исследование 1–2-й стадии инъекций нейротрофического фактора CDNF в область стриатума при БП продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость данного метода. За 12 мес, в течение которых проводилось исследование, не было выявлено значимых различий в выраженности симптомов у пациентов из группы плацебо и группы лечения, однако при изучении вторичных конечных точек было показано, что у 2 пациентов в группе, получавшей препарат, при ОФЭКТ-сканировании выявлено усиление сигнала от скорлупы на 37–51%, а в группе плацебо ожидаемое снижение сигнала.

Разрабатывается также специфическая генная терапия для ряда распространенных генетических форм БП. Так, в исследовании MOVES-PD изучается препарат венглустат для лечения БП, обусловленной гетерозиготной мутацией в гене *GBA*. В настоящее время проводится 2-я фаза исследования, завершение планируется к концу 2020 г. На первом этапе было показано снижение уровня глюкоцереброзидазы в цереброспинальной жидкости у пациентов, получавших препарат. Амброксол – препарат, который предположительно может снижать уровень α -синуклеина. Проведено небольшое исследование без плацебо-контроля у пациентов с мутацией в гене *GBA* и без нее, в котором показана способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер. Препарат хорошо переносился участниками. Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

Разрабатываются также бессмысловые олигонуклеотиды для снижения экспрессии гена *LRRK2* (воздействие на уровне пре-мРНК): в рамках данного направления изучаются препараты DNL-201 и DNL-151. Результаты фазы 1b исследования ингибитора *LRRK2* DNL201 у больных БП с наличием мутации в гене *LRRK2* и без нее продемонстрировали хорошую переносимость данного лечения в малых и высоких дозах.

Интересное исследование в области генной терапии было проведено с использованием препарата VY-AADC01. Данный препарат представляет собой аденовирусный вектор, несущий ген декарбоксилазы L-аминокислот. После его введения в область скорлупы пациентов с БП наблюдали 18 мес. На фоне применения VY-AADC01 отмечено снижение потребности в противопаркинсонических препаратах (леводопа-эквивалентные дозы, $-552,9 \pm 142,9$ мг [-37%]) и стабилизация или улучшение двигательных функций. ON-период без дискинезий был увеличен на $1,2 \pm 1,0$ ч (14%); OFF-период уменьшен на $1,8 \pm 0,9$ ч (-26%). Сумма баллов по шкале UPDRS III в OFF-период уменьшилась на $10,5 \pm 3,45$ (-30%), при этом в ON-период она не изменилась ($-1,5 \pm 2,0$ [-13%]).

Проведено исследование, оценивавшее безопасность применения мезенхимальных стволовых клеток при БП. Была продемонстрирована хорошая переносимость данного метода лечения. В качестве вторичной конечной точки была оценена динамика по шкале UPDRS, продемонстрировано снижение суммы баллов по III части UPDRS в OFF-периоде ($-14,4$; $p < 0,01$) и общей суммы баллов ($-20,8$; $p < 0,001$). Однако малый размер выборки пока не позволяет делать однозначные выводы об эффективности данного метода.

Разрабатываются также подходы к симптоматическому лечению БП. Были представлены результаты фазы 1b исследования постоянной подкожной инфузии фослеводопы/фоскарбидопы на поздних стадиях БП. Эта форма препарата является растворимым пролекарством комбинации леводопы и карбидопы (сама

леводопа водонерастворима), что позволяет использовать ее в виде непрерывной инфузии. Так достигается стабильная концентрация леводопы в крови. Было показано значимое снижение вероятности OFF-периодов (отношение шансов (ОШ) 0,407; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,236–0,702) и увеличение вероятности наступления ON-периода в отсутствие дискинезий (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,08–6,99; $p < 0,05$) по сравнению с пероральным приемом комбинации леводопы и карбидопы.

Обнадеживающие результаты показало исследование чрескожной магнитной стимуляции спинного мозга в качестве терапии такого сложно поддающегося терапии симптома, как застывания при БП. Через 7 дней после стимуляции отмечалось уменьшение застывания на 22% и суммы баллов по шкале UPDRS III на 17,4% ($p = 0,042$) по сравнению с исходным уровнем, однако через 4 нед показатели возвращались к исходному значению. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности такого лечения.

Заслуживают упоминания и препараты, которые появляются для лечения атипичного паркинсонизма. С целью лечения прогрессирующего надъядерного паралича разрабатывались моноклональные антитела, связывающие тау-белок. Препарат ABBV-8E12 (тилавонемаб) – моноклональное антитело, которое связывается с N-концом тау-белка. В 2020 г. была завершена 12-месячная 2-я фаза данного исследования. К сожалению, не было выявлено клинической эффективности, кроме изменения суммы баллов по UPDRS II. Отмечалась определенная динамика лабораторных показателей: снижался уровень свободного тау-белка в ликворе, повышался уровень общего тау-белка в плазме. Завершена 1-я фаза исследований препарата госуранемаб, которая продолжалась 52 нед. Были выявлены удовлетворительные безопасность и переносимость препарата, но не было показано никаких признаков клинической эффективности. В настоящее время проводится 1-я фаза исследования PSP003 еще одного моноклонального антитела к тау-белку – UCSB0107.

Изучались несколько препаратов для лечения мультисистемной атрофии. Препарат PROMESA – эпигаллокатехин, полифеноловый экстракт зеленого чая. В исследовании длительностью 52 нед препарат не показал признаков клинической эффективности, однако при дальнейшем анализе MPT было выявлено значимое снижение скорости атрофии стриатума, скорлупы, прецентральной извилины, что дает надежду на наличие эффекта у данного соединения. Препарат Anle 138b – олигомерный модулятор α -синуклеина. С обнадеживающими результатами завершена 1-я фаза исследования, разработка препарата получила дополнительное финансирование на 1,4 млн. долл. США от Michael J. Fox Foundation.

В постерной секции о гиперкинетических расстройствах было представлено еще одно клиническое исследование – T-CALM, посвященное эффективности и безопасности препарата CX-8998, селективного модулятора кальциевых каналов T-типа, при эссенциальном треморе. Разработка данного препарата связана с ограниченными на сегодняшний день возможностями терапии эссенциального тремора. Эффективные нейрохирургические операции показаны пациентам с тяжелым, инвалидизирующим тремором (1–3% всех случаев заболевания), и большая часть пациентов с менее выраженными симптомами вынуждена принимать препараты, которые зачастую плохо переносятся или имеют ограничения к применению. Изучаемый препарат воздействует на кальциевые потенциалзависимые каналы, которые активируются при слабой деполяризации нейронов. Показано, что подтип кальциевых каналов TTCC CA ν 3 избыточно экспрессируется и активируется при эссенциальном треморе в различных отделах центральной и периферической нервной системы (в том числе в нижней оливе и мозжечке). Ранее были попытки применения при эссенциальном треморе топирамата и зонисамида, которые также блокируют кальциевые каналы T-типа, но из-за большого количества нежелательных явлений дальнейшее активное изучение этих препаратов при

эссенциальном треморе затруднено. СХ-8998 в доклинических исследованиях показал стойкий эффект модуляции эффективности кальциевых каналов Т-типа. Была завершена 2-я фаза клинического исследования. Препарат оказывал более выраженное симптоматическое действие по сравнению с плацебо, причем у пациентов с тяжелым тремором эффект проявлялся в большей степени.

В отношении болезни Гентингтона продолжается разработка генной терапии. Были получены хорошие доклинические данные о нескольких изучаемых на сегодняшний день препаратах. Единственным исследованием в области генной терапии болезни Гентингтона, результаты которого опубликованы, остается исследование препарата IONIS HTT (томинерсен). Это антисмысловый олигонуклеотид, который разрабатывался в течение 10 лет в предварительных доклинических исследованиях. Фаза 1/2а в 2017 г. показала удовлетворительную безопасность и переносимость, но не было выявлено признаков клинической эффективности препарата. Показано дозозависимое снижение уровня мутантного гентингина в цереброспинальной жидкости. Доклинические данные свидетельствуют о том, что снижение уровня гентингина в цереброспинальной жидкости соответствует снижению его уровня в ткани мозга. У некоторых пациентов был отмечен клинический эффект на фоне применения препарата, и снижение уровня экспрессии гена *HTT* соответствовало клиническому улучшению. В настоящее время продолжаются несколько клинических исследований этого препарата: открытая фаза предыдущего исследования, GENERATION HD, GEN-PEAK.

В исследовании 1-й фазы PRECISION HD1 & HD2 изучались 2 антисмысловых олигонуклеотида для специфических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) мутантного гена *HTT*. Результаты пока не опубликованы, но в одном из пресс-релизов были представлены данные о снижении уровня мутантного гентингина при применении одного из олигонуклеотидов (WVE-120102).

Помимо антисмысловых олигонуклеотидов, разрабатываются подходы к генной терапии болезни Гентингтона на основе аденовирусных векторов. Было проведено исследование препарата АМТ-130, который на доклиническом этапе показывал хорошие результаты в виде снижения уровня гентингина в цереброспинальной жидкости. В исследовании 1–2-й фазы показаны эффективность и безопасность данного препарата.

Вечером каждого дня участники имели возможность выбрать одну из множества параллельных сессий, среди которых были лекции о диагностике, дифференциальной диагностике и лечении различных двигательных расстройств, а также нейрогенетических заболеваний. Некоторые сессии были сугубо практическими – о генетическом тестировании и его аспектах, об использовании шкалы MDS-UPDRS, обучающие лекции о феноменологии двигательных расстройств. На ряде сессий были представлены видео интересных случаев – например, на сессии Cynthia Comella и Marie Vidailhet “Уроки, преподанные моими пациентами”.

Чрезвычайно интересное обсуждение прошло на сессии, посвященной эссенциальному тремору и дистонии. Говорили о сложности в дифференциальной диагностике эссенциального и дистонического тремора и отсутствии консенсуса по данному вопросу между различными специалистами в области расстройств движений, несмотря на вышедшую в 2018 г. новую классификацию тремора. Предыдущая консенсусная классификация тремора была выпущена в 1998 г. В ней эссенциальный тремор определялся как:

- билатеральный, в основном симметричный постуральный или кинетический тремор рук, визуализируемый и постоянный;
- изолированный или сочетающийся с тремором рук тремор головы при отсутствии патологической позы.

Критериями исключения являлись:

- 1) иные неврологические синдромы, особенно дистония;

2) наличие известных причин усиленного физиологического тремора, в том числе применение соответствующих препаратов или их отмена;

3) анамнестические или клинические данные, свидетельствующие о психогенном треморе;

4) убедительные данные о внезапном начале и ступенеобразном прогрессировании;

5) первичный ортостатический тремор;

6) изолированный тремор голоса;

7) изолированный позиционный или задачеспецифичный (task-specific) тремор;

8) изолированный тремор языка или нижней челюсти;

9) изолированный тремор ног.

В классификации 1998 г. тремор у пациентов, имеющих незначительные признаки паркинсонизма, дистонии или невропатии, должен был определяться как паркинсонический, дистонический или невропатический соответственно. Согласно новой классификации 2018 г., для любого тремора диагноз должен устанавливаться по двум осям классификации: клинической картине (возраст начала, характеристики тремора, сопровождающие его симптомы, результаты лабораторных исследований) и этиологии (приобретенная, генетическая, идиопатическая).

Эссенциальный тремор в данной классификации фигурирует как один из синдромов тремора по первой оси. Его определение в данной классификации следующее:

1) изолированный двусторонний кинетический тремор рук;

2) длительностью как минимум 3 года;

3) с наличием или без тремора иной локализации (голова, голос, нижние конечности);

4) отсутствие других неврологических симптомов, таких как дистония, атаксия или паркинсонизм.

Зачастую при наличии синдрома, соответствующего эссенциальному тремору, у пациента присутствуют также иные, менее выраженные неврологические симптомы неопределенной клинической значимости, такие как нарушение тандемной ходьбы, легкие призна-

ки дистонии, нарушения памяти, или другие минимальные неврологические нарушения, которые, однако, не позволяют классифицировать имеющийся у пациента тремор в других рубриках. Подобные синдромы предложено называть “эссенциальный тремор-плюс”.

Критериями исключения для синдромов эссенциального тремора и эссенциального тремора-плюс являются:

- изолированный фокальный тремор (головы, голосовых связок);
- ортостатический тремор с частотой более 12 Гц;
- позиционный и задачеспецифичный тремор;
- тремор с внезапным началом и ступенеобразным ухудшением.

Авторы классификации упоминают, что, несмотря на большую распространенность эссенциального тремора, достичь консенсуса в определении данного синдрома было непросто, поскольку изначально данный термин не был до конца определен, что привело к большому разночтению среди клиницистов. Также споры вызывает то, какие неврологические симптомы релевантны для диагноза “эссенциальный тремор-плюс”.

Таким образом, разница между данными классификациями заключается в том, что изолированный тремор головы, согласно новой классификации, не должен классифицироваться как эссенциальный, а также в добавлении синдрома эссенциального тремора-плюс, который включает в себя близкие по клинической картине синдромы, сопровождающиеся дополнительными неврологическими нарушениями.

В классификации упоминается, что если этиология тремора (например, определенная мутация) у пациента с синдромом эссенциального тремора выявлена, то этиологический диагноз должен заменить синдромологический. Проблемой является отсутствие четкого понимания этиологии классического эссенциального тремора. Показано, что 50–70% пациентов с эссенциальным тремором имеют положительный семейный анамнез, в том числе

аутосомно-доминантное наследование болезни, наблюдается высокая конкордантность у близнецов, однако до сих пор не выявлены мутации, которые однозначно являлись бы причиной данного состояния. Наследственный анамнез и уменьшение выраженности при приеме небольших доз алкоголя являются характерными признаками классического эссенциального тремора, но они недостаточно постоянны, чтобы быть критериями, определяющими данный синдром. В настоящее время эссенциальный тремор, несмотря на отсутствие понимания четкой этиологии данного синдрома, является отдельной нозологической формой, а появление при длительном течении заболевания дополнительных минимальных неврологических симптомов (характерных для эссенциального тремора-плюс) не меняет диагноза и подхода к лечению.

Несмотря на указанные нерешенные проблемы, выделение эссенциального тремора-плюс имеет большое значение для клинических исследований. Также возможна конверсия фенотипа эссенциального тремора в паркинсонизм или дистонию, что подчеркивает множественность причин данного состояния.

Сложной проблемой остается и четкое определение дистонического тремора. В статье Stanley Fahn 1984 г. дистонический тремор определялся как повторяющиеся, неправильные, подергивающие движения, которые зависят от позы и могут быть уменьшены с помощью жестов-антагонистов. Проблемой данного определения была его субъективность: “подергивающие” и “неправильные” — чересчур субъективные термины, а изменение характера и интенсивности тремора при изменении позы слишком вариабельно. Жесты-антагонисты также присутствуют не у всех пациентов. В классификации 2018 г. дистонический тремор определяется как тремор в любой части тела при наличии дистонии. Отдельно выделяется “тремор, ассоциированный с дистонией”, который должен диагностироваться у пациента при наличии дистонического гиперкинеза в одной части тела и тремора в другой.

Таким образом, появилась когорта пациентов с неритмичным тремором (похожим на дистонический по определению Fahn), у которых не имелось видимых признаков дистонии, так как иногда тремор может предшествовать развитию патологической позы. В отношении этой группы мнения исследователей и врачей разнятся, поскольку некоторые используют определение Fahn, а другие — консенсусные критерии. Это приводит к тому, что даже при оценке одними и теми же врачами пациентов с двумя одинаковыми указанными критериями результаты могут различаться более чем на 50% (если говорить, например, о треморе головы). Тем не менее показано, что критерии Fahn более субъективны и сильнее зависят от исследователя.

Четкое понимание того, является ли тремор дистоническим, необходимо, чтобы избежать неверного лечения и неверного включения пациентов в исследования. Так как клиническая оценка часто затруднительна, использование доступных нейрофизиологических методов может быть полезным для дифференциальной диагностики данных состояний.

На одной из секций обсуждались различные аспекты диагностики заболеваний спектра таупатий, клинические критерии и их чувствительность и специфичность. С учетом выраженного фенотипического пересечения заболеваний спектра 4R-таупатий и отсутствия возможности провести достоверную дифференциальную диагностику до аутопсийного исследования было предложено проводить клинические исследования в этой области со “смешанным” дизайном (basket clinical trial) — с тем, чтобы все заболевания данного спектра изучались в клинических исследованиях препаратов потенциально нозомодифицирующего действия.

Актуальной темой в неврологии является влияние микробиоты на развитие заболеваний. Две сессии были посвящены исследованиям микробиоты, в том числе ее участию в патогенезе БП. С учетом того, что, согласно гипотезе Браака, агрегация α -синуклеина происходит в первую очередь в кишечнике, а

одним из первых немоторных проявлений является нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, поиск нарушений в составе микробиоты – потенциальных триггеров или биомаркеров развития заболевания – является одним из важных направлений в изучении БП. В пользу этих гипотез также свидетельствует снижение риска развития БП после тотальной ваготомии и аппендэктомии. Тем не менее в настоящее время данные проведенных исследований об изменениях состава микробиоты противоречивы: в различных исследованиях выявлялись разные бактериальные популяции, представленность которых изменялась при БП. В данном контексте стоит упомянуть один из постерных докладов об отсутствии эффективности эрадикации *H. pylori* у пациентов с БП: эта процедура никак не влияла на течение заболевания и выраженность симптомов.

Несколько сессий были посвящены телемедицине и информационным технологиям, что в связи с вынужденной изоляцией из-за пандемии COVID-19 приобрело особое значение. Обсуждалось, что телемедицинские консультации могут стать полноценной альтернативой регулярным визитам в клинику, так как это значительно снижает стресс для пациента и ухаживающего лица, а также делает помощь более доступной. Были представлены электронные дневники и возможность применения носимых устройств у пациентов с БП. Акцентировалось внимание на том, что применение подобных технологий позволяет получать более объективную картину состояния пациентов: было показано, что некоторые симптомы, в том числе застывания, меньше проявляются на приеме у врача, чем в повседневной жизни. В одном из постерных докладов был представлен пример успешного использования при проведении клинических исследований телемедицинской среды вместо визитов в клинику.

Часть практических сессий была посвящена генетическому тестированию: обсуждались тонкости выбора генетических тестов при различных двигательных расстройствах, особен-

ности интерпретации результатов. Был анонсирован новый ресурс MDS gene, который постепенно начинает свою работу для помощи врачам в диагностике генетических заболеваний с фенотипами различных двигательных расстройств и интерпретации получаемых данных.

В третий день Конгресса сильное впечатление произвели две фундаментальные пленарные лекции: презентация Karl Deisseroth о каналопродопсинах и развитии оптогенетики и лекция Beth Stevens о роли микроглии в развитии нейродегенеративных заболеваний. Микроглия давно рассматривалась как звено патогенеза нейродегенеративных заболеваний. При микроскопии культуры клеток показано, как быстро микроглия реагирует на любое нейрональное повреждение. При этом клетки микроглии, с одной стороны, вырабатывают провоспалительные цитокины, провоцируют укорочение контактной зоны синапсов, нарушают нормальный гомеостаз нервной ткани, а с другой стороны, удаляют токсичные белки (в том числе β -амилоид), синтезируют факторы роста и нейропротекторные белки. Одной из важных функций микроглиальных клеток является формирование нейрональных кругов. Они участвуют в создании новых синаптических связей и разрушении старых, наименее активных, за счет распознавания специфических белков и фосфолипидов. Это обеспечивает развитие головного мозга в эмбриогенезе и нейропластичность во взрослом возрасте. Вероятно, нарушение регуляции разрушения синапсов является одним из ключевых звеньев нейродегенерации, так как синаптическая дисфункция служит наиболее ранним ее проявлением, например, при болезни Альцгеймера. С помощью современных методик анализа экспрессии генов возможна идентификация субпопуляции микроглии, ассоциированной с этим заболеванием (DAM – disease-associated microglia). Некоторые гены, ассоциированные с повышенной вероятностью болезни Альцгеймера, экспрессируются в микроглии, что также наводит на мысль об участии микроглии в патогенезе болезни.



Оптогенетика основана на использовании микробных белков — опсинов, которые встраиваются в мембрану клеток и вызывают деполяризацию нейронов при воздействии света. В настоящее время возможно выбирать определенные субпопуляции нейронов, в которые будут встраиваться опсины и которые будут активироваться при фотостимуляции. Это применяется на моделях животных для изучения поведения и зрительного восприятия (показано, что мыши реагируют на визуальную стимуляцию так же, как и на определенную оптогенетическую стимуляцию).

На постерной сессии было представлено множество разнообразных работ. К каждой секции были представлены комментарии спикеров, что помогало сфокусироваться на наиболее интересных работах.

В секции по атипичному паркинсонизму выделялась работа об использовании эндоскопической оценки глотания для дифференциальной диагностики БП и мультисистемной атрофии, проведенная группой MoDiMSA. Был сформирован протокол оценки ларингеальной дисфункции (MSA-FEES), при этом у 93% пациентов с мультисистемной атрофией была выявлена ларингеальная дисфункция по сравнению с 1,8% пациентов с БП ($p < 0,0001$). Неритмичные движения черпаловидного хряща выявлялись у 91,2% пациентов с мультисистемной атрофией и не выявлялись у пациентов с БП ($p < 0,0001$); таким образом, специфичность данного показателя была 1,0, а чувствительность — 0,9. Ожидаются дальнейшие исследования, которые покажут, может ли данная методика применяться как биомаркер на ранних стадиях данных заболеваний. Еще одно исследование оценивало распространенность тау-патологии при кортикобазальном синдроме и прогрессирующем надъядерном параличе и корреляцию с выраженностью клинической симптоматики. Ретроспективно оценивались клиническая картина и патоморфология у 983 пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом и 178 пациентов с кортикобазальным синдромом. Был проведен кластерный анализ, про-

демонстрировавший гетерогенность клинических проявлений в каждом кластере. Это подчеркивает важность использования патоморфологической диагностики в качестве “золотого стандарта” исследований, связанных с поиском биомаркеров различных заболеваний спектра 4R-таупатий.

В секции по гиперкинетическим расстройствам заслуживает внимания исследование, выявившее наличие брадикинезии при движениях пальцев у пациентов с эссенциальным тремором. Таким образом, можно говорить, что данное заболевание не является чисто гиперкинетическим синдромом, а, как и многие расстройства движения, имеет компоненты гипо- и гиперкинетического синдрома.

Одна из постерных сессий была посвящена влиянию пандемии COVID-19 на пациентов с двигательными расстройствами. Было показано, что в условиях карантина и социальной изоляции у пациентов с БП усиливаются некоторые немоторные симптомы (а именно аффективные, когнитивные нарушения и проблемы со сном). Аналогичные результаты были получены в исследовании качества жизни бразильских пациентов с БП: 56% отметили снижение качества жизни (в том числе 20% — за счет усиления тревоги и депрессии), 76% обратили внимание на проблемы со сном. Согласно новозеландскому исследованию моторных симптомов на фоне эпидемии, 30% пациентов с БП отметили усиление тремора и 50% — ухудшение ходьбы. Также коллеги делились успешным опытом дистанционного ведения пациентов с БП во время карантина.

Все лекции доступны для членов MDS до конца 2020 г.

Формат бесплатного онлайн-конгресса позволил привлечь большое количество специалистов из разных стран и создать мощную образовательную площадку для улучшения осведомленности о двигательных расстройствах во всем мире. В случае, если позволит эпидемиологическая обстановка, следующий Конгресс пройдет в Копенгагене в сентябре 2021 г., и все участники надеются на очную встречу.

Ранняя нейростимуляция подкорковых структур головного мозга при болезни Паркинсона. Споры продолжаются

Е.В. Бриль

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

Нейростимуляция подкорковых структур головного мозга (deep brain stimulation – DBS) уже давно и прочно заняла свои позиции как высокоэффективный и доказанный метод лечения пациентов с развернутыми стадиями болезни Паркинсона (БП), имеющих моторные флуктуации и лекарственные дискинезии, а также медикаментозно-резистентный тремор.

По мере накопления многолетнего опыта были высказаны предположения о том, что ранняя DBS, более молодой возраст к моменту операции и более короткая продолжительность заболевания являются предикторами лучших послеоперационных исходов. Для подтверждения этой гипотезы проведено исследование EARLYSTIM, в которое были включены пациенты с БП моложе 60 лет со средней продолжительностью заболевания 7,5 года, средней длительностью флуктуаций 1,7 года и с сохраненной трудоспособностью [1]. Результаты операции оказались лучше почти по всем параметрам в сравнении с группой пациентов с БП, которые получали только медикаментозное лечение. Не так давно, в 2018 г., вышло исследование той же группы авторов (EARLYSTIM study group), посвященное анализу поведенческих результатов ранней DBS [2]. Нарушения поведения на фоне нейростимуляции, наверное, самая противоречивая область, поскольку даже в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по этому вопросу получены разные результаты как в отношении гипердофа-

минергического поведения (расстройства импульсного контроля), так и в отношении гиподофаминергических расстройств (апатия, депрессия). Это, по сути, первое крупное многоцентровое РКИ, которое также рассматривало влияние DBS субталамического ядра (STN) на немоторные нейропсихиатрические колебания.

Что показали результаты исследования? Проведение DBS STN облегчило нейропсихиатрические немоторные колебания и позволило лучше контролировать гипердофаминергическое поведение без существенных неблагоприятных проявлений апатии, депрессии или тревоги в сравнении с группой пациентов с БП, которые получали только медикаментозную терапию.

Выводы авторов исследования были следующими: “Это открытие позволяет изменить парадигму: в то время как все типы поведенческих расстройств раньше считались противопоказаниями к хирургическому вмешательству, наличие инвалидирующего гипердофаминергического поведения и нейропсихиатрических немоторных колебаний у пациентов с БП, которые являются кандидатами на операцию, скорее следует рассматривать как аргументы в пользу стимуляции субталамического ядра”.

Интересно, что такой параметр, как качество жизни пациента, становится в РКИ, посвященных нейростимуляции, основным параметром измерения исходов операции, оставляя окончательное суждение о результате опе-



рации на усмотрение пациента, а не только на оценку врачом результатов симптоматического улучшения двигательных проявлений БП.

Несмотря на то что результаты исследования EARLYSTIM были опубликованы в 2013 г. и радикально изменили подход к срокам направления пациентов с БП на нейростимуляцию, споры вокруг более раннего применения нейростимуляции не утихают даже 7 лет спустя. Ведутся всё новые исследования в этой области, в том числе в последние годы наблюдается новый всплеск публикаций, посвященных нейропротективному эффекту субталамической стимуляции при ранней DBS [3–5]. Так, в июле 2020 г. в журнале Американской академии неврологии “Neurology” были опубликованы 5-летние результаты нейростимуляции на самой ранней стадии БП (1–2-я стадия по шкале Хен–Яра) [6]. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа – двусторонняя DBS STN + оптимальная лекарственная терапия (ОЛТ); 2-я группа – пациенты, получающие только ОЛТ. Это первое и самое длительное проспективное слепое РКИ (ClinicalTrials.gov NCT00282152). Оно включало 29 пациентов без двигательных флуктуаций или дискинезий, демонстрирующих стабильный ответ на леводопу и принимавших дофаминергическую терапию более 6 мес, но менее 4 лет. Целью исследования было сравнить безопасность и переносимость двусторонней субталамической стимуляции на самой ранней стадии БП, а также оценить минимальную продолжительность времени, в течение которого пациент должен оставаться без приема лекарств и стимуляции (период “вымывания” составил 8 дней), чтобы практически оценить состояние в баллах по шкалам и сравнить нелеченых пациентов с БП [1].

Интересно, что проведение нейростимуляции на столь ранней стадии, учитывая риски хирургического вмешательства, поднимает непростые этические вопросы при проведении такого исследования. В связи с этим авторами во время планирования исследования были привлечены специалисты по биоэтике

Медицинского центра Университета Вандербильта и был разработан расширенный 4-этапный процесс информированного согласия для пациента; в схему наблюдения включались также 3 информационных контрольных визита, на которых пациенту разъяснялись все риски вмешательства, а последний официальный визит для предоставления информированного согласия проводился не ранее чем через 72 ч после последней информационной сессии.

Что показали результаты исследования? Как и ожидалось, пациенты 1-й группы требовали значительно более низких доз противопаркинсонических препаратов. Не было статистически значимых различий между группами в баллах по шкале UPDRS (части I–IV, общий балл) и шкале оценки качества жизни PDQ-39. В 1-й группе отмечалось заметное уменьшение тремора покоя. Различия между группами в тяжести дискинезии не достигли заранее заданного порога значимости. Профиль нежелательных явлений был сходным между группами, что позволило авторам предположить долгосрочную безопасность ранней терапии с помощью DBS STN [8, 9].

Таким образом, экспертами были сделаны выводы о том, что раннее применение DBS STN в сочетании с лекарственной терапией обеспечивает лучший контроль моторных симптомов в сравнении с изолированной ОЛТ, преимущественно за счет замедления прогрессирования тремора. Одновременно ранняя DBS STN позволяет упростить терапевтический режим для пациентов, переходящих от ранней к средней стадии заболевания, значительно уменьшая долю пациентов, нуждающихся в полипрагмазии в течение 5 лет; возможно, за счет снижения фармакологической нагрузки ранняя DBS STN может снизить риск развития или ухудшения дискинезии при БП.

В связи с полученными выводами в настоящее время Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США одобрило проведение многоцентрового (20 центров в США) проспективного двойно-

го слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы по оценке DBS на ранней стадии БП (IDEG050016).

Очевидно, что при внедрении DBS на столь ранней стадии БП в реальную клиническую практику имеются как риски хирургического вмешательства, связанные с осложнениями, так и риски включения пациентов с атипичным паркинсонизмом, у которых ожидаемая потенциальная польза от операции не будет реализована. Следует отметить и явно недостаточное количество проводимых в нашей стране операций у пациентов с БП, не покрывающих реальную потребность в DBS [10]. Тем не менее результаты вышеуказанных новых исследований вызывают большой интерес. В вопросе о возможном нейропротективном эффекте при ранней DBS точка также пока не поставлена.

Список литературы

- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England Journal of Medicine* 2013 Feb;368(7):610-22.
- Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, Timmermann L, Hälbig TD, Pineau F, Durif F, Witjas T, Pinsker M, Mehdorn M, Sixel-Döring F, Kupsch A, Krüger R, Elben S, Chabardès S, Thobois S, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Régis JM, Maltête D, Sauvaet A, Rau J, Schnitzler A, Schüpbach M, Schade-Brittinger C, Deuschl G, Houeto JL, Krack P; EARLYSTIM study group. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *The Lancet. Neurology* 2018 Mar;17(3):223-31.
- Musacchio T, Rebenstorff M, Fluri F, Brotchie JM, Volkmann J, Koprach JB, Ip CW. Subthalamic nucleus deep brain stimulation is neuroprotective in the A53T α -synuclein Parkinson's disease rat model. *Annals of Neurology* 2017;81(6):825-36.
- Kwiatkiewicz-Majkusiak J, Geremek M, Koziarowski D, Tomasiuk R, Szlufik S, Friedman A. Higher serum levels of pro-hepcidin in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. *Neuroscience Letters* 2018;684:205-9.
- Mallach A, Weinert M, Arthur J, Gveric D, Tierney TS, Alavian KN. Post mortem examination of Parkinson's disease brains suggests decline in mitochondrial biomass, reversed by deep brain stimulation of subthalamic nucleus. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 2019;33(6):6957-61.
- Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Phibbs FT, Hedera P, Cannard KR, Wang L, Charles D. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology* 2020 Jul;95(4):e393-e401.
- Charles D, Tolleson C, Davis TL, Gill CE, Molinari AL, Bliton MJ, Tramontana MG, Salomon RM, Kao C, Wang L, Hedera P, Phibbs FT, Neimat JS, Konrad PE. Pilot study assessing the feasibility of applying bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in very early stage Parkinson's disease: study design and rationale. *Journal of Parkinson's Disease* 2012;2:215-23.
- Charles D, Konrad PE, Neimat JS, Molinari AL, Tramontana MG, Finder SG, Gill CE, Bliton MJ, Kao C, Phibbs FT, Hedera P, Salomon RM, Cannard KR, Wang L, Song Y, Davis TL. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2014 Jul;20(7):731-7.
- Hacker ML, DeLong MR, Turchan M, Heusinkveld LE, Ostrem JL, Molinari AL, Currie AD, Konrad PE, Davis TL, Phibbs FT, Hedera P, Cannard KR, Drye LT, Sternberg AL, Shade DM, Tonascia J, Charles D. Effects of deep brain stimulation on rest tremor progression in early stage Parkinson disease. *Neurology* 2018 Jul;91(5):e463-e471.
- Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А., Федорова Н.В., Левин О.С. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019;13(4):10-5.



Следует ли рассматривать прекращение нейростимуляции на поздней стадии болезни Паркинсона?

Е.В. Бриль¹, А.А. Томский²

¹ ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА РФ, кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва)

² ФГАУ «Национальный исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва)

Вопрос, вынесенный в заголовок, — название статьи, опубликованной в одном из номеров международного журнала «Movement Disorders» за 2020 г. [1].

Нейростимуляция подкорковых структур применяется уже около 30 лет (в нашей стране в 2001 г. зарегистрированы первые стимуляторы компании Medtronic), и количество пациентов с болезнью Паркинсона (БП) с имплантированным нейростимулятором экспоненциально растет. Ведение таких пациентов на поздних стадиях является чрезвычайно труд-

ной задачей, а необходимость замены под-кожного генератора импульсов (IPG) для продолжения стимуляции на поздних стадиях поднимает новые сложные вопросы. Что делать в случаях глубоко инвалидизированных пациентов, прикованных к постели (например, с наличием перелома шейки бедра и др.), — продолжать стимуляцию путем замены IPG или «оставить всё как есть» и не менять генератор? Заметим в связи с этим, что в нашей практике встречались случаи тяжелой декомпенсации после внезапного прекраще-

ния стимуляции, в международной литературе описанные как «синдром отмены DBS» (deep brain stimulation — нейростимуляция подкорковых структур головного мозга) (рис. 1) [2, 3]. Все эти вопросы ждут своего решения.

Замена непerezаряжаемых генераторов производится 1 раз в 4–5 лет, для этого необходимы госпитализация на несколько дней и хирургическое вмешательство под общей или местной анестезией. По этой причине решение о проведении данной процедуры для ослабленного и пожилого пациента с БП должно подкрепляться предполагаемым преимуществом с точки зрения эффективности в отношении симптомов и качества жизни. Таким образом, упомянутая статья M. Fabbri et al., демонстрирующая результаты

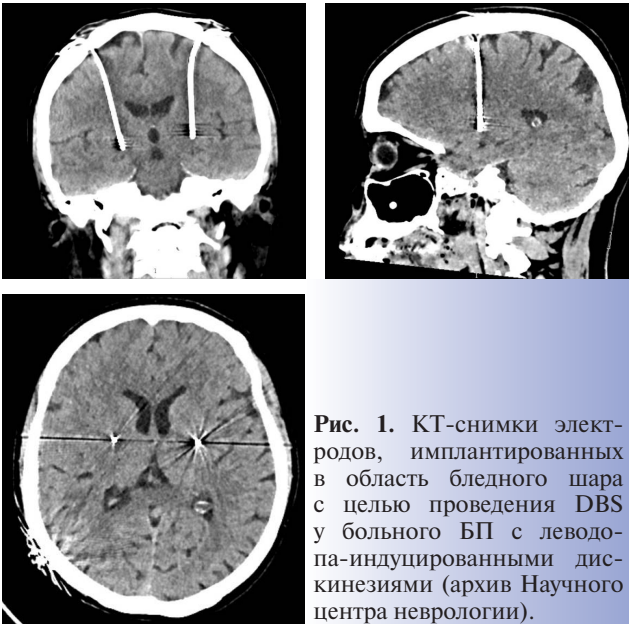


Рис. 1. КТ-снимки электродов, имплантированных в область бледного шара с целью проведения DBS у больного БП с леводопа-индуцированными дискинезиями (архив Научного центра неврологии).

- Данные (оценка T0)
- ✓ возраст, пол, ИМТ, возраст дебюта БП, продолжительность БП, возраст к моменту DBS, продолжительность лечения DBS;
 - ✓ суточная доза, эквивалентная леводопе (LEDD) и параметры стимуляции;
 - ✓ стадия по шкале Хен-Яра, шкала Schwab&England, MDS UPDRS (все части), шкала MMSE, качество жизни по шкале EuroQoL-5D (EQ-5D).
 - ✓ для каждого пациента качество жизни и нагрузка на лицо, осуществляющее уход, также оценивались с помощью EQ-5D и Zarit Caregiver Burden Inventory
 - ✓ шкалы общего клинического впечатления (Patient's Global Impression-Improvement [PGI-I], the Clinical Global Impression-Improvement [CGI-I] scales)

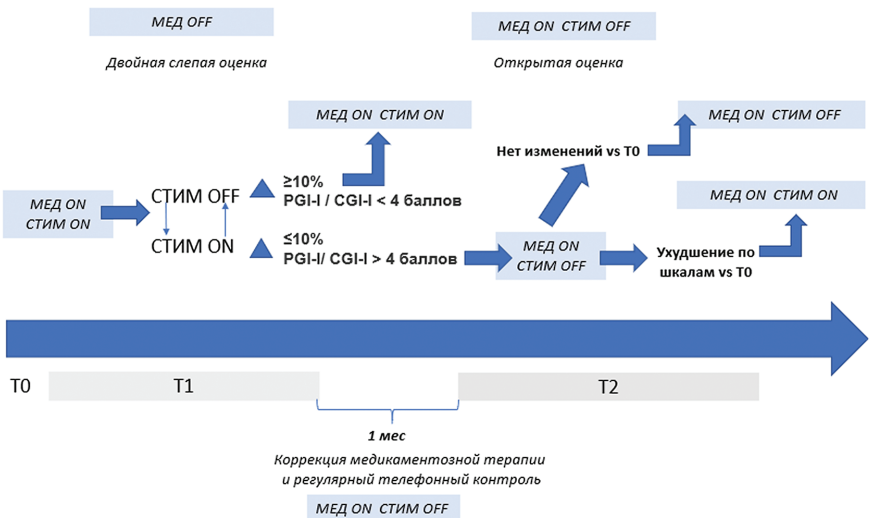


Рис. 2. Предлагаемый алгоритм принятия решения (по [1]).

многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с последующей открытой оценкой, представляет значительный интерес [1]. Авторы поднимают вопрос о необходимости проверки реальной полезности DBS субталамического ядра (STN) у пациентов с поздними стадиями БП и разработки алгоритма принятия ключевых терапевтически значимых решений в этих случаях. В исследовании приняли участие 8 итальянских центров, имеющих опыт DBS.

Цели исследования: изучить процент пациентов, имеющих плохой ответ на стимуляцию, и выявить клинические признаки, предсказывающие плохую реакцию на стимуляцию.

Учитывая, что был предложен алгоритм оценки реакции на стимуляцию, представляется важным описать дизайн данного исследования. Для каждого пациента в момент включения в исследование (оценка T0) были собраны демографические, терапевтические и клинические данные (рис. 2). Оценка острой реакции на стимуляцию осуществлялась с момента выключения стимулятора (T1) и оценивалась в следующие 2 нед. Также оценка включала 4 состояния: СТИМ OFF (выключенный стимулятор), СТИМ ON (включен-

ный стимулятор), а также МЕД OFF (без лекарств) и МЕД ON (на фоне действия лекарств) в обоих условиях стимуляции. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, а также врач, проводивший оценку, не были осведомлены об условиях стимуляции. Пациентам задавали вопрос: “Как Вы думаете, стимуляция включена или выключена?” Если сумма баллов по шкале MMSE была менее 24 (т.е. при наличии отчетливого снижения когнитивных функций), этот вопрос задавали ухаживающему.

Процентное улучшение ответа на стимуляцию рассчитывалось по баллам шкалы MDS-UPDRS (часть III) по следующей формуле:

$$\frac{\text{МЕД OFF/СТИМ OFF} - \text{МЕД OFF/СТИМ ON}}{\text{МЕД OFF/СТИМ OFF}} \times 100.$$

Пороговым значением для определения “плохого ответа на стимуляцию” были приняты 10% на основании предыдущих исследований, где 11% ответ на леводопу на поздних стадиях БП считался “минимально значимым” [4]. Если при тестировании пациент набирал более 10%, то у этого пациента стимуляция была включена, если менее – стимуля-

тор отключали. При этом учитывали также баллы по шкалам общего клинического впечатления (PGI-I, CGI-I).

После выключения стимулятора за пациентом наблюдали в течение 2 ч, при отсутствии клинического ухудшения выписывали домой в состоянии СТИМ OFF. Через 1 мес проводили последнюю клиническую оценку (T2) в состоянии МЕД ON/СТИМ OFF. После этого принималось окончательное решение о продолжении стимуляции. С периода T1 по T2 были запланированы еженедельные телефонные звонки для наблюдения за состоянием пациентов, разрешалась корректировка лекарств при необходимости. Нежелательные явления (НЯ) классифицировались как “тяжелые”, если они вызывали госпитализацию, стойкую инвалидность или смерть. В случае клинического ухудшения или возникновения НЯ в течение периода T1–T2 были организованы внеплановые посещения, чтобы подтвердить ухудшение и включить стимуляцию.

Были получены следующие результаты:

- в исследовании выявлена умеренная, но клинически значимая реакция на стимуляцию – 17% улучшение по шкале MDS-UPDRS, часть III (средняя длительность DBS STN составила 14 лет);
- 80% случаев были классифицированы как “хорошо ответившие” на основании теста на острую стимуляцию (оценка T1). Только у меньшинства (7 пациентов, 20%) не было значительных клинических изменений при выключении и включении стимулятора;
- через 1 мес (оценка T2) 92% пациентов были признаны как получающие пользу от DBS STN, только 3 пациента остались с выключенной стимуляцией;
- во время теста со стимуляцией не наблюдалось серьезных острых НЯ: только 2 пациента (5%) не смогли перенести состояние отключения стимуляции более 10 мин из-за значительного дискомфорта, связанного с ухудшением симптомов паркинсонизма, а среди острых НЯ легкой и средней степени тяжести наиболее распространенными

были паркинсонизм (42%), блефароспазм или апраксия век (14%), ухудшение походки/застывания (14%), сиалорея (11%) и сонливость (8%);

- как и предполагалось, на фоне стимуляции отмечалось значительное уменьшение ригидности, брадикинезии и тремора покоя, тогда как большинство аксиальных симптомов (речь, вставание со стула, осанка, застывания и ходьба) остались без значительных изменений;
- ни одна из исследованных клинических и терапевтических переменных не стала предиктором плохого ответа на стимуляцию.

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют, что подавляющее большинство пациентов с поздними стадиями БП по-прежнему получают пользу от стимуляции. Период “вымывания” эффекта, как и для эффектов леводопы, обычно достигает нескольких дней и недель, что на основании ряда исследований может свидетельствовать о долговременном эффекте DBS на nigrostriарные круги [5].

При внедрении данного протокола в реальную клиническую практику необходимо учитывать, что оценка в периоде T1 была заслепленной для пациентов и родственников; поэтому тревожные ожидания пациентов в связи со знанием того факта, что стимулятор может быть отключен, могли негативно влиять на результаты оценки.

Рекомендации авторов исследования включают следующее:

– необходим регулярный контроль уровень заряда IPG для своевременного (прежде чем батарея достигнет окончания обслуживания) выявления пациентов с плохой реакцией на стимуляцию;

– при подготовке к плановой замене IPG у пациентов с подозрением на слабую реакцию на стимуляцию желательно осуществить слеую оценку результатов, а при отсутствии улучшения (балльная динамика <10%) или отсутствии значительного эффекта стимуляции (>4 баллов по шкалам PGI-I и CGI-I) стимуляцию целесообразно отключить, тща-

тельно наблюдая пациентов в течение 1 мес во избежание возможного синдрома отмены DBS;

– необходимо ориентироваться на оценку качества жизни и двигательных симптомов;

– окончательное решение о продолжении стимуляции должно приниматься с участием пациента и его родственника.

Список литературы

1. Fabbri M, Zibetti M, Rizzone MG, Giannini G, Borellini L, Stefani A, Bove F, Bruno A, Calandra-Buonaura G, Modugno N, Piano C, Peppe A, Ardolino G, Romagnolo A, Artusi CA, Berchiella P, Montanaro E, Cortelli P, Luigi R, Eleopra R, Minafra B, Pacchetti C, Tufo T, Cogiamanian F, Lopiano L. Should we consider deep brain stimulation discontinuation in late-stage Parkinson's disease? *Movement Disorders* 2020;35:1379-87.
2. Reuter S, Deuschl G, Falk D, Mehdorn M, Witt K. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: life-threatening DBS withdrawal syndrome. *Movement Disorders* 2015 Sep;30(10):1407-13.
3. Rajan R, Krishnan S, Kesavapisharady KK, Kishore A. Malignant subthalamic nucleus deep brain stimulation withdrawal syndrome in Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice* 2016 Mar;3(3):288-91.
4. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, Guedes LC, Rosa MM, Costa N, Antonini A, Ferreira JJ. Do patients with late-stage Parkinson's disease still respond to levodopa? *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016 May;26:10-6.
5. Trager MH, Koop MM, Velisar A, Blumenfeld Z, Nikolau JS, Quinn EJ, Martin T, Bronte-Stewart H. Subthalamic beta oscillations are attenuated after withdrawal of chronic high frequency neurostimulation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2016;96:22-30.



Рефераты

Исследование агрегационной способности α -синуклеина кожи как новый биомаркер болезни Паркинсона

Накопление патологических форм α -синуклеина (α -син) в головном мозге является отличительным признаком всех синуклеинопатий, включая болезнь Паркинсона (БП), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ) и мультисистемную атрофию (МСА). В настоящий момент достоверная диагностика заболевания основывается на данных аутопсии. Необходимы новые биомаркеры, которые могли бы повысить точность прижизненной диагностики данных заболеваний. Разработка надежного и чувствительного теста на наличие α -син в образцах периферических тканей может стать важным дополнением для ранней диагностики заболеваний и их дифференциальной диагностики, а также определения тяжести заболевания и оценки терапевтического эффекта препаратов в проводимых клинических исследованиях. Цель обозреваемого исследования заключалась в том, чтобы разработать высокочувствительные и специфичные биомаркеры, основанные на данных биопсии кожи, для прижизненной диагностики БП и других синуклеинопатий. В этом ретроспективном и проспективном исследовании оценивали образцы кожи, полученные при аутопсии и прижизненной биопсии у пациентов с патологоанатомическим и клиническим диагнозом БП и у лиц контрольной группы без БП. Аутопсийные образцы кожи были получены в 3 медицинских центрах с августа 2016 г. по сентябрь 2019 г. ($n = 130$, из них 57 с подтвержденной синуклеинопатией: 47 – с БП, 7 – с ДТЛ, 3 – с МСА; 17 пациентов с болезнью Альц-

геймера, 8 – с прогрессирующим надъядерным параличом, 5 – с кортикобазальным синдромом и 43 человека без нейродегенеративных заболеваний). Прижизненная биопсия кожи проводилась в 3 учреждениях с августа 2018 г. по ноябрь 2019 г. ($n = 41$, из них 20 пациентов с диагнозом БП, 21 человек из контрольной группы без БП). Восемь участников биопсии отказались участвовать в исследовании или были исключены из-за сомнений в их клиническом диагнозе. Анализ данных происходил в период с сентября 2019 г. по апрель 2020 г. Способность α -син из образцов кожи к агрегации анализировали с помощью методов RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion) и РМСА (protein misfolding cyclic amplification) – см. обзор материалов Конгресса на стр. 5 этого номера Бюллетеня. Результаты: для анализа были доступны 160 аутопсийных образцов 140 участников (85 мужчин [60,7%]; средний возраст на момент смерти $76,8 \pm 10,1$ года) и 41 образец прижизненной биопсии кожи (27 мужчин, средний возраст на момент биопсии $65,3 \pm 9,2$ года). RT-QuIC-анализ α -син из аутопсийных образцов с передней брюшной стенки 47 пациентов с БП и 43 из контрольной группы смог разделить два состояния с 94% чувствительностью (95% доверительный интервал (ДИ) 85–99) и 98% специфичностью (95% ДИ 89–100). Анализ всех аутопсийных образцов при помощи RT-QuIC смог определить наличие или отсутствие синуклеинопатии (БП, ДТЛ, МСА) с 93% чувствительностью и специфичностью (95% ДИ 85–97 и 83–97 соответственно). Использование другого метода (РМСА) на аутопсийных образцах кожи передней брюшной стенки при БП показало

более низкий результат с 82% чувствительностью и 96% специфичностью. При анализе образцов кожи заднешейной области и кожи нижних конечностей пациентов с БП и контрольной группы чувствительность и специфичность составили 95 и 100% при использовании RT-QuIC (95% ДИ 77–100 и 84–100 соответственно) и 80 и 90% при РМСА (95% ДИ 49–86 и 60–100 соответственно). Таким образом, согласно результатам исследования, анализ агрегационной способности патологических конформаций α -син из образцов кожи может стать новым биомаркером прижизненной диагностики БП и других синуклеинопатий.

Wang Z et al. Skin α -synuclein aggregation seeding activity as a novel biomarker for Parkinson disease. JAMA Neurol. 2020; Sep 28:e203311.

Т-клеточный иммунный ответ к α -синуклеину наблюдается на премоторной и ранней клинической стадиях болезни Паркинсона

Возникновению двигательных проявлений и постановке диагноза болезни Паркинсона (БП) предшествует длительная премоторная фаза заболевания, в течение которой происходит прогрессирующая дегенерация нейронов. Оценивали временную связь между Т-клеточным ответом на α -синуклеин (α -син) и стадиями БП. Исследование в динамике крови одного пациента с БП показало, что наибольшая реактивность Т-клеточного ответа отмечалась до появления двигательных симптомов заболевания и снижалась после него. Полученные результаты привели к инициации более масштабного исследования. На первом этапе было показано, что Т-клеточный ответ к α -син специфичен

для пациентов с БП и не наблюдается среди здоровых добровольцев. Затем на двух независимых когортах было показано, что выраженность α -син-специфичного Т-клеточного ответа оказалась наибольшей сразу после установки диагноза БП, после чего происходило его постепенное снижение. Так, ответ наблюдался у 39,7% пациентов, диагноз которых был установлен менее чем 10 лет назад, и только у 8,6% пациентов, двигательные симптомы у которых наблюдались на протяжении более 10 лет. Дополнительный анализ выявил значимую связь α -син-специфичного Т-клеточного ответа с возрастом (старше 70 лет) и более низкой эквивалентной леводопе суточной дозой противопаркинсонических препаратов (<1000 мг/сут). Эти результаты подтверждают наличие α -син-реактивных Т-клеток при БП и показывают, что наибольшее их количество отмечается сразу после диагностики двигательной стадии БП. Эти клетки могут присутствовать в организме задолго до появления моторных симптомов заболевания и постановки диагноза, что потенциально может быть использовано при ранней диагностике заболевания и помочь в изучении патогенеза БП.

Arlehamn C.S.L. et al. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. Nat. Commun. 2020;11(1):1875.

**Новый
нейровизуализационный
индекс
для дифференциальной
диагностики
прогрессирующего
надъядерного паралича
и ранних стадий болезни
Паркинсона в клинической
практике: международное
исследование**

Увеличение третьего желудочка было ранее описано при атипичном паркинсонизме. Проверяли

гипотезу, может ли измерение третьего желудочка дифференцировать болезнь Паркинсона (БП) от прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП). Исследование проводилось на 2 группах пациентов: обучающая выборка состояла из 268 участников (в том числе 98 пациентов с БП и 73 – с ПНП), тестовая – из 291 участника (82 пациента с вновь выявленной БП и 133 здоровых добровольца из когорты “Инициатива по маркерам прогрессирования БП”, а также 76 пациентов с ранней стадией ПНП из международной исследовательской группы). Диагноз БП был подтвержден после 4-летнего наблюдения. Всем участникам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, в том числе в режиме T1-ВИ, пациентам с БП исследование также проводилось в динамике через 4 года. По данным МРТ два независимых эксперта оценивали показатель ширины третьего желудочка к внутреннему диаметру черепа ($3^{rd}V/ID$). Точность диагностики заболеваний при помощи этого показателя оценивалась с помощью ROC-кривой с применением метода бутстреп. Площадь под кривой в обучающей когорте сравнивали с данным показателем тестовой когорты при помощи теста Делонга. В обеих выборках значение индекса $3^{rd}V/ID$ не различалось между БП и контрольной группой, но было значительно меньше при БП, чем при ПНП ($p < 0,0001$). Исследование в динамике показало, что при БП показатель $3^{rd}V/ID$ не изменялся со временем. ROC-анализ смог с высокой точностью отделить пациентов с БП от ПНП в обучающей выборке (площадь под кривой 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 91,1–97,6; за норму было принято значение индекса менее 5,72) и тестовой выборке (площадь под кривой 0,91; 95% ДИ 87,0–97,0, при норме менее 5,88),

что подтверждает воспроизводимость результатов и возможность применения индекса в клинической практике. Также были показаны высокая межэкспертная надежность и воспроизводимость индекса. Таким образом, в работе предложен новый надежный нейровизуализационный индекс для ранней дифференциации БП и ПНП. Простота и универсальность этого биомаркера делают его пригодным для повседневной клинической практики, а также для отбора пациентов в клинические исследования.

Quattrone A. et al. A new MRI measure to early differentiate progressive supranuclear palsy from de novo Parkinson's disease in clinical practice: an international study. Mov. Disord. 2020;Nov 5.

**Амилоидоподобная
олигомеризация AIMP2
вносит свой вклад
в агрегацию α -синуклеина
и образование
Леви-подобных включений**

Тельца Леви являются патологическими белковыми включениями, которые обнаруживаются в головном мозге пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Эти включения состоят в основном из α -синуклеина и ассоциированных белков, таких как паркин и его субстрат, многофункциональный белок-2, взаимодействующий с комплексом аминоксил-тРНК-синтазы (aminoacyl transfer RNA synthetase complex–interacting multifunctional protein-2, AIMP2). Хотя ранее предполагалось, что AIMP2 токсичен для дофаминовых нейронов, его роль в агрегации α -синуклеина (α -син) и патогенезе БП не изучена до конца. В обозреваемой работе было показано, что AIMP2 способен к самоагрегации. Посредством специфического и прямого связывания с мономером α -син агрегаты AIMP2 приводят к усилению агрегации α -син. Коэкспрессия AIMP2 и α -син в культурах



клеток и *in vivo* приводит к стремительному образованию агрегатов α -син с соответствующим увеличением токсичности белка. Более того, накопленный в мозге мышшей AIMP2 в значительной степени перераспределяется в сторону нерастворимых фракций, что коррелирует с α -синуклеиновой патологией. Наконец, было обнаружено, что преформированные фибриллы α -син (PFF), делеция паркина и окислительный стресс запускали перераспределение AIMP2 и α -син в сторону нерастворимых форм в клетках и *in vivo*. В подтверждение патогенной роли AIMP2 его инактивация уменьшала агрегацию α -син и гибель дофаминергических клеток в ответ на введение PFF или 6-гидроксидофамина. Полученные результаты позволяют высказать предположение, что AIMP2 играет патологическую роль в агрегации α -син у мышшей. Поскольку нерастворимые формы AIMP2 и его коагрегация с α -син наблюдаются в тельцах Леви при БП, патологическая агрегация AIMP2 может рассматриваться в качестве мишени для разработки будущих терапевтических подходов для лечения α -синуклеинопатий.

Ham S. et al. Amyloid-like oligomerization of AIMP2 contributes to α -synuclein interaction and Lewy-like inclusion. Sci. Transl. Med. 2020;12(569):eaax0091.

Эпигенетический анализ нейронов при болезни Паркинсона свидетельствует о том, что потеря *Tet2* является нейропротективным фактором

Определенную роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП) могут играть изменения в эпигенетическом контроле энхансеров (генетических элементов, усиливающих экспрессию генов), которые способны изменять функции нейро-

нов. В обозреваемой работе исследовали метилирование ДНК в энхансерах всего генома в нейронах префронтальной коры пациентов с БП ($n = 57$) и контрольной группы ($n = 48$). Было найдено значительное увеличение модификаций цитозина в энхансерах при БП, что частично может быть объяснено повышенным уровнем гидроксиметилирования. В частности, у пациентов с БП на эпигенетическом уровне и на уровне транскрипции происходит увеличение экспрессии *TET2*, главного регулятора статуса модификации цитозина. На культуре нейронов было показано, что уменьшение экспрессии *TET2* приводит к изменениям модификации цитозина, обратным тем, которые наблюдаются в нейронах при БП. Более того, инактивация *Tet2* у мышшей полностью предотвращает потерю дофаминергических нейронов, вызванную введением липополисахарида. Потеря *Tet2* также приводит к активации меньшего количества путей иммунного ответа в ответ на воспаление. Таким образом, одной из причин нарушения эпигенетической регуляции энхансеров в нейронах головного мозга при БП может быть повышение экспрессии *TET2*. Снижение активности *Tet2* обладает нейропротективным действием *in vivo* и может служить новой мишенью для разработки терапии БП.

*Marshall L.L. et al. Epigenomic analysis of Parkinson's disease neurons identifies *Tet2* loss as neuroprotective. Nat. Neurosci. 2020;23(10):1203-14.*

Активность β -глюкоцереброзидазы при болезни Паркинсона, связанной с мутациями в гене *GBA*: зависимость от типа мутации

Определяли отношение между клинически значимыми типами мутаций в гене *GBA* и активностью β -глюкоцереброзидазы у пациен-

тов с болезнью Паркинсона (БП) как в односрезовом исследовании, так и в динамике. Были проанализированы данные о 481 участнике из Гарвардского исследования биомаркеров (ГИБ) и программы Национального института здоровья по изучению биомаркеров БП (ИББП), включая 47 пациентов с БП, у которых наблюдались различные патогенные варианты *GBA* (*GBA*-БП), 247 пациентов со спорадической БП и 187 здоровых добровольцев. Для анализа в динамике были доступны данные о 195 участниках с 548 измерениями их показаний, средний период наблюдения составил 2 года. При использовании многофакторного анализа с поправкой на возраст, пол, время хранения крови и партию набора, используемого для анализа, было показано, что активность β -глюкоцереброзидазы была снижена у пациентов с *GBA*-БП в сравнении со здоровым контролем и спорадической БП в обоих когортах ($p < 0,001$ в ГИБ и $p < 0,05$ в ИББП). Активность фермента у пациентов со спорадической БП оставалась неизменной на протяжении всего времени наблюдения. Проведенный анализ локусов количественных признаков показал наличие негативной линейной связи между остаточной активностью β -глюкоцереброзидазы и типом мутации ($p < 0,0001$). Для каждого повышения степени тяжести мутации (0 – нет варианта *GBA*, 1 – носители варианта риска развития БП, 2 – носители “мягкой” мутации, 3 – носители “тяжелой” мутации) было предсказано снижение активности фермента на 0,85 мкмоль/л/ч (95% доверительный интервал –1,17 ... –0,54). Прогностическая модель, построенная на основе наблюдения за активностью β -глюкоцереброзидазы в динамике, показала, что увеличение степени тяжести мутаций *GBA* было связано с более резким снижением активности фермента. Таким обра-

зом, остаточная активность β-глюкоцереброзидазы в крови обратно коррелирует со степенью тяжести мутаций гена *GBA* при БП. Показатель активности β-глюкоцереброзидазы может служить в качестве количественного неинвазивного биомаркера заболевания, и активность фермента является многообещающей мишенью для разработки терапии БП.

Huh Y.E. et al. β-Glucocerebrosidase activity in GBA-linked Parkinson's disease: the type of mutation matters. Neurology. 2020;95(6):e685-e696.

Ассоциация специфических биотипов пациентов с болезнью Паркинсона с темпом прогрессирования заболевания

Определяли биотипы у пациентов с недавно диагностированной болезнью Паркинсона (БП) и проверяли, могут ли эти биотипы объяснить межиндивидуальные различия в скорости прогрессирования заболевания. Пациенты с БП из когорты “Инициатива по маркерам прогрессирования болезни Паркинсона” ($n = 314$, возраст $61,0 \pm 9,5$ года, 65,9% мужчин, продолжительность заболевания на момент исследования $6,9 \pm 6,8$ мес, 5 лет наблюдения) были разделены на кластеры на основе их нейровизуализационной картины. Нейроанатомические особенности пациентов повоксельно оценивали с помощью основанной на деформации морфометрии T1-взвешенных изображений. Были выбраны воксели, значения деформации которых достоверно коррелировали ($p < 0,01$) с клиническими характеристиками заболевания (суммой баллов по I–III частям шкалы MDS-UPDRS, общим баллом по шкале MDS-UPDRS, выраженностью тремора, а также баллом по шкале постуральных нарушений и нарушений ходьбы), на основе которых был проведен кластерный анализ с разделением на 2 группы.

Группы сравнивали между собой по темпу прогрессирования заболевания и нейроанатомическому паттерну. Были идентифицированы 2 нейроанатомических биотипа: у первого биотипа ($n = 114$) объем подкорковых ядер был меньше, чем у здоровых добровольцев; у второго биотипа ($n = 200$) объем подкорковых ядер был больше, чем в контрольной группе. Было показано, что алгоритм на основе машины опорных векторов может определить, к какому биотипу относится отдельный пациент, с диагностической точностью 84,1% (чувствительность 0,71; специфичность 0,89). У первого биотипа на момент начала исследования наблюдались более тяжелые двигательные и вегетативные нарушения, а также гораздо более тяжелые нарушения поведения в REM-фазу сна, чем у пациентов второго биотипа. Хотя продолжительность заболевания не различалась в двух группах, прогноз пациентов с БП с меньшим объемом подкорковых ядер был хуже: у них наблюдался более быстрый темп прогрессирования по основным клиническим параметрам заболевания. Проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (DaTSCAN) в динамике (в среднем через 4 года) показало более выраженную денервацию левой скорлупы и хвостатого ядра среди пациентов первого биотипа в сравнении со вторым. Таким образом, при БП можно выделить отдельные нейроанатомические биотипы, для которых характерны определенные особенности клинической картины заболевания и свой нейроанатомический паттерн. Эти биотипы можно определить при постановке диагноза БП, что позволит спрогнозировать темп прогрессирования заболевания. Полученные данные важны для разработки дизайна клинических исследований и помогают устано-

вить критерии оценки эффективности терапии.

Wang L. et al. Association of specific biotypes in patients with Parkinson disease and disease progression. Neurology. 2020;95(11):e1445-e1460.

Глубинная стимуляция мозга на ранних стадиях болезни Паркинсона: результаты 5-летнего наблюдения

Клинические исследования, оценивающие эффективность глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation – DBS) на средних и поздних стадиях болезни Паркинсона (БП), раз за разом демонстрируют превосходство сочетания DBS с медикаментозной терапией в сравнении с применением одних лишь фармакологических методов. Это послужило толчком для начала клинического исследования DBS на ранних стадиях БП. Проспективное рандомизированное слепое клиническое исследование было инициировано в 2006 г. и стало первым исследованием безопасности и переносимости DBS субталамического ядра на ранней стадии БП (IDEG050016, NCT00282152, IRB040797). В исследование были включены 30 пациентов с БП (2-я стадия по шкале Хен–Яра, возраст от 50 до 75 лет, длительность приема противопаркинсонических препаратов от 6 мес до 4 лет, отсутствие лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций), рандомизированных на 2 группы – группу с сочетанием оперативного вмешательства (DBS субталамических ядер) и медикаментозной терапии и группу только медикаментозной терапии. Наблюдение за пациентами проводили в течение 2 лет после оперативного вмешательства. В исследовании показаны хороший профиль безопасности и переносимость DBS. Обозреваемое исследование является продолжением предыдущего, его целью стал анализ результатов



5-летнего наблюдения за пациентами ($n = 28$) после DBS субталамических ядер на ранних стадиях БП. Был предусмотрен ежегодный визит пациентов с оценкой клинической картины заболевания и принимаемой ими эквивалентной леводопе дозы противопаркинсонических препаратов, а также оценкой нежелательных явлений. Результаты наблюдения показали, что пациентам в группе оперативного вмешательства требовались более низкие эквивалентные леводопе суточные дозы препаратов ($p = 0,04$; $\beta = -240$ мг; 95% доверительный интервал (ДИ) $-471 \dots -8$), у них наблюдался меньший риск полипрагмазии через 5 лет после вмешательства ($p = 0,01$; отношение шансов (ОШ) $0,06$; 95% ДИ $0,00-0,65$) и меньший шанс иметь выраженный тремор покоя, чем у пациентов на медикаментозной терапии ($p < 0,001$; ОШ $0,21$; 95% ДИ $0,09-0,45$). Выраженность брадикинезии при этом не различалась между группами. Профиль безопасности был сопоставим в обеих группах. Полученные данные позволяют предположить, что проведение DBS на ранних стадиях БП уменьшает потребность в противопаркинсонических препаратах и необходимость использования сложных схем их приема. DBS обеспечивает лучший контроль за двигательными проявлениями заболевания (тремором покоя) в сравнении с группой стандартной медикаментозной терапии. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило начало нового проспективного многоцентрового исследования применения DBS на ранних стадиях БП (IDEG050016).

Hacker M.L. et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: five-year outcomes. Neurology. 2020;95(4):e393-e401.

Рандомизированное контролируемое исследование влияния физических упражнений на качество сна при болезни Паркинсона

Нарушения сна встречаются у подавляющего большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП), что проявляется изменениями в архитектуре сна с уменьшением его эффективности (процент времени сна от времени, проведенного в кровати). Нарушения сна снижают качество жизни и ассоциированы у пациентов с БП с депрессией, психотическими нарушениями, вегетативной дисфункцией, общей слабостью и ухудшением двигательных симптомов болезни. Физические упражнения улучшают моторные симптомы и субъективное качество сна при БП, но при этом не было опубликовано исследований, которые оценивали бы их влияние на объективные показатели сна. В обозреваемой работе пациенты с БП (2–3-я стадия по шкале Хен–Яра, возраст >45 лет, не занимающиеся регулярной физической активностью) были рандомизированы на 2 группы: 1) группу с физическими упражнениями, которые проходили 3 раза в неделю в течение 16 нед ($n = 27$); 2) группу гигиены сна без физических упражнений ($n = 28$), где с пациентами работал специалист по нарушениям сна, обсуждая, какие правила необходимо соблюдать в их конкретном случае, а приверженность рекомендациям контролировалась путем поддержания связи по телефону 1 раз в месяц. Пациентам проводилась полисомнография в начале исследования и после проведенной терапии. Первичной конечной точкой была разница в эффективности сна до и после вмешательства. Вторичными конечными точками были изменения других показателей архитектуры сна.

Кроме того, сравнивали между собой “острый” (сразу после проведенной тренировки) и “хронический” (после курса тренировки в день без упражнений) эффект физических упражнений на ночной сон. Результаты: группа с физическими упражнениями показала значительное улучшение эффективности сна по сравнению с группой гигиены сна. Другие параметры архитектуры сна, включая общее время сна, время, проведенное в состоянии бодрствования после начала сна и медленно-волновой сон, также оказались лучше в группе с физическими упражнениями. Было показано, что эффективность сна улучшали только регулярные занятия лечебной физкультурой. Можно сделать вывод, что высокоинтенсивные физические нагрузки улучшают объективные показатели ночного сна при БП и являются эффективным нефармакологическим средством для улучшения немоторных симптомов БП.

Amara A.W. et al. Randomized, controlled trial of exercise on objective and subjective sleep in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2020;35(6):947-58.

Использование при болезни Паркинсона дофаминергических клеток-предшественников, полученных из аутологичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

Возможности трансплантации тканей при болезни Паркинсона (БП) для замены погибших дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции изучаются с 1980-х годов. В проводимых исследованиях использовались различные клетки – от мозгового вещества надпочечников до клеток среднего мозга эмбрионов из аллогенных и ксеногенных источников. Использование этих

подходов приводило к нестабильному симптоматическому улучшению различной продолжительности. Уровень развития технологий в настоящее время позволяет получать индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) и направлять их дифференцировку в сторону клеток-предшественников дофаминергических нейронов среднего мозга, что может представлять собой альтернативный, более надежный метод терапии. Использование аутологических источников для получения ИПСК позволяет избежать необходимости назначения иммуносупрессивной терапии. В обозреваемой статье описывается опыт имплантации дофаминергических клеток-предшественников, дифференцированных *in vitro* из аутологических ИПСК, пациенту со спорадической формой БП. Фибробласты были получены из биоптата кожи пациента и затем использовались для генерации ИПСК. Была выбрана одна линия клеток, полученная из ИПСК, анализ которой показал, что полученные клетки обладают фенотипом нейронов компактной части черной субстанции. Тестирование на гуманизированной при помощи моноцитов периферической крови модели мыши показало отсутствие иммуногенности по отношению к этим клеткам. Клетки были имплантированы стереотаксически в левую и через 6 мес в правую скорлупу, иммуносупрессивная терапия не проводилась. Клинические параметры заболевания оценивались через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после каждой имплантации и затем каждые 6 мес с использованием III части шкалы MDS-UPDRS и опросника качества жизни PDQ-39. Также проводилась позитронно-эмиссионная томография с использованием фтор-18-L-дигидроксифенилаланина, которая при исследовании в динамике показала выживаемость трансплантата. Клинические по-

казатели при оценке через 18–24 мес после операции оставались стабильными в сравнении с состоянием до вмешательства или наблюдалось улучшение. Через 24 мес после первой операции эквивалентная леводопе доза противопаркинсонических препаратов уменьшилась на 6%.

Schweitzer J.S. et al. Personalized iPSC-derived dopamine progenitor cells for Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 2020;382(20):1926-32.

Преобразование астроцитов в нейроны черной субстанции *in situ* приводит к регрессу клинических проявлений болезни Паркинсона на модели заболевания *in vivo*

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется потерей дофаминергических нейронов черной субстанции. Как и в случае с другими наиболее распространенными нейродегенеративными заболеваниями, на сегодняшний день не существует нозомодифицирующей терапии БП. В то время как большинство исследований направлено на разработку препаратов, которые бы предотвращали потерю нейронов или обеспечивали защиту наиболее уязвимых звеньев nigrostriарного круга, авторы обозреваемой статьи предлагают альтернативный подход — восстановить пул потерянных нейронов, тем самым обеспечив восстановление нарушенных связей. Ими сообщается об эффективном одноэтапном методе, который позволяет превратить астроциты мыши и человека в функционирующие нейроны путем подавления уровня РНК-связывающего белка РТВ (также известного как РТВР1) при помощи коротких РНК, образующих шпильки (short hairpin RNA). Было продемонстрировано, что применение данного подхода *in vivo* на головном

мозге мышей приводит к прогрессирующему превращению астроцитов в новые нейроны, которые иннервируют и повторно заселяют участки нейронных путей. При этом астроциты из разных областей мозга превращаются в разные типы нейронов. С использованием химически индуцированной модели БП у мышей было показано, что астроциты среднего мозга можно преобразовать таким образом в дофаминергические нейроны, аксоны которых приводят к восстановлению работы nigrostriарного контура. Примечательно, что реиннервация полосатого тела сопровождается восстановлением уровня дофамина и регрессом двигательного дефицита. Подобная обратимость проявлений заболевания также отмечается при преобразовании астроцитов в нейроны путем временного подавления активности РТВ с использованием антисмысловых олигонуклеотидов. Полученные данные говорят о наличии потенциально эффективного и клинически осуществимого подхода к лечению нейродегенеративного заболевания путем замены потерянных нейронов.

*Qian H. et al. Reversing a model of Parkinson's disease with *in situ* converted nigral neurons. Nature. 2020;582(7813):550-6.*

Безопасность и иммуногенность направленной против α -синуклеина активной иммунотерапии у пациентов с болезнью Паркинсона: 1-я фаза рандомизированного слепого исследования

Патология α -синуклеина (α -син) играет основополагающую роль в развитии болезни Паркинсона (БП). Препарат PD01A представляет собой новый подход к специфической активной иммунотерапии: в его состав входят короткие



пептиды, способные индуцировать иммунный ответ организма против олигомеров α -син. В опубликованном исследовании 1-й фазы оценивались безопасность и переносимость PD01A у пациентов с БП. Было инициировано первое рандомизированное исследование PD01A с участием людей, вслед за которым были организованы 3 последовательные стадии расширения исследования с повторными введениями препарата. Критериями включения были возраст 45–65 лет, клинический диагноз БП (длительность заболевания менее 4 лет с момента постановки диагноза, 1–2-я стадия по шкале Хен–Яра), результаты нейровизуализации, соответствующие диагнозу БП (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), стабильные дозы противопаркинсонической терапии в течение последних 3 мес и более. Набор пациентов происходил в частной клинике в Вене (Австрия). Пациенты были случайным образом рандомизированы (1 : 1) на 2 группы – с высокой (75 мкг) и низкой (15 мкг) дозой PD01A. На первом этапе проводились 4 подкожные инъекции препарата каждые 4 нед с последующим наблюдением в течение 40 нед, далее осуществлялась пролонгация периода наблюдения до 79 нед. Затем пациенты вновь были рандомизированы для проведения ревакцинации препаратом в дозе 15 или 75 мкг, а после 24-недельного наблюдения всем участникам проводилась повторная ревакцинация в дозе 75 мкг с последующим наблюдением в течение 52 нед. Анализ профиля безопасности включал данные обо всех пациентах, получивших инъекции препарата. В исследование были включены 24 пациента с БП, которые были разделены на 2 группы для получения препарата в дозе 15 или 75 мкг. У 1 пациента

диагноз был изменен на мульти-системную атрофию, в связи с чем он был исключен из исследования, и 2 пациента отозвали свое согласие во время проведения. Двадцать один (87%) из 24 пациентов получили все 6 иммунизаций и завершили 221–259 нед исследования. Все пациенты испытали по крайней мере 1 нежелательное явление, но большинство из них не были связаны с исследуемым препаратом (за исключением обратимых местных реакций на инъекцию PD01A, которые наблюдались у всех, кроме 1 участника). Проведение нейровизуализации (МРТ головного мозга) в динамике позволило исключить развитие воспалительных изменений головного мозга. Системными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были утомляемость ($n = 4$), головная боль ($n = 3$), миалгия ($n = 3$), ригидность мышц ($n = 2$) и тремор ($n = 2$). Средний титр антител против PD01 увеличился с 1 : 46 на исходном уровне до 1 : 3580 на 12-й неделе в группе с дозой 15 мкг и с 1 : 76 до 1 : 2462 на 12-й неделе в группе с дозой 75 мкг. Титры антител вернулись к исходному уровню через 2 года, но быстро вновь стали высокими после ревакцинации начиная со 116-й недели (среднее значение составило 1 : 20218). Сделан вывод, что повторные инъекции PD01A были безопасны и хорошо переносились в течение длительного времени наблюдения. Специфическая активная иммунотерапия привела к развитию значительного гуморального иммунного ответа, направленного против PD01A и α -син. Для дальнейшей оценки безопасности и эффективности PD01A в лечении БП необходимы плацебоконтролируемые исследования 2-й фазы.

Volc D. et al. Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. Lancet. Neurol. 2020;19(7):591-600.

1-я фаза рандомизированного исследования PD01A и PD03A – препаратов направленной против α -синуклеина активной иммунотерапии – при мультисистемной атрофии

Мультисистемная атрофия (МСА) является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, для лечения которого на сегодняшний день доступны только симптоматические подходы. Центральным звеном в патогенезе заболевания считается агрегация α -синуклеина (α -син) в олигодендроцитах. PD01A и PD03A являются двумя новыми препаратами, представляющими собой вакцины, содержащие в качестве антигенов короткие пептиды, которые способны индуцировать устойчивый синтез антител, специфически нацеленных на патогенные конформации α -син. Цель проводимого исследования заключалась прежде всего в оценке безопасности и переносимости PD01A и PD03A у пациентов с ранней стадией МСА (менее 4 лет от дебюта заболевания). Исследование являлось двойным слепым плацебоконтролируемым, продолжительность составила 52 нед (идентификатор на ClinicalTrials.gov – NCT02270489). В исследовании были включены 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин), рандомизированных на 3 группы – PD01A ($n = 12$), PD03A ($n = 12$) и группу плацебо ($n = 6$). Каждому участнику проводилось 5 подкожных инъекций соответствующего препарата в дозе 75 мкг или плацебо (на 0-й, 4-й, 8-й, 12-й и 36-й неделях исследования). Вторичными конечными точками являлись иммуногенность и изменения клинических показателей. Двадцать девять пациентов сообщили в общей сложности о

595 нежелательных явлениях, возникших при лечении, из них 555 были легкими или умеренными, 40 — тяжелыми. Объективно наблюдалось 277 нежелательных явлений, которые классифицировали как связанные с лечением, 190 из них представляли собой местные реакции на введение препарата, что в целом соответствует частоте подобных реакций в исследованиях со сходными характеристиками, среди системных реакций отмечались общая слабость, тошнота и головная боль. В группе, получавшей PD01A, инъекции препарата привели к развитию стойкого иммунного ответа с устойчивыми титрами синтезированного иммуноглобулина G, синтез специфичных антител против PD01A после последней инъекции препарата наблюдался у 89% пациентов. У индуцированных антител отмечалась отчетливая реактивность по отношению к α -син. В группе PD03A отмечался более низкий титр антител и частота сероконверсии в ответ на терапию составила лишь 58%. Таким образом, оба пре-

парата показали хороший профиль переносимости и безопасности. PD01A индуцировал развитие стремительного и стойкого синтеза антител, направленных против α -син. Необходимы дальнейшие исследования препарата для оценки воздействия на клиническую картину заболевания.

Meissner W.G. et al. A phase 1 randomized trial of specific active α -synuclein immunotherapies PD01A and PD03A in multiple system atrophy. Mov. Disord. 2020;35(11):1957-65.

Болезнь Гентингтона нарушает развитие нервной системы человека

Хотя болезнь Гентингтона (БГ) является нейродегенеративным заболеванием, дебют которого, как правило, приходится на зрелый возраст, исследования на мышах и нейровизуализационные исследования бессимптомных носителей мутации позволяют предположить, что БГ может влиять на раннее развитие нервной системы. Для ответа на этот вопрос были исследованы ткани человеческих эмбрионов (13 нед геста-

ции), у которых была обнаружена мутация в гене *HTT*. Проведенный анализ показал наличие аномалий в развивающейся коре головного мозга, включая неправильную локализацию мутантного гентингина и белков плотных и адгезивных контактов нейроэпителлия, дефектов поляризации и дифференциации клеток-предшественников нейронов, аномалий цилиогенеза и нарушений в процессе митоза и перехода клеток от одной фазы клеточного цикла к другой. Подобные нарушения были найдены и при исследовании эмбрионов мышей-носителей мутантного гена, на которых было показано, что наблюдаемые аномалии связаны с дефектами интеркинетической миграции ядер клеток-предшественников. Таким образом, проведенная работа показывает, что при БГ имеет место нарушение раннего развития нервной системы и данная патология не является исключительно нейродегенеративным заболеванием.

Barnat M. et al. Huntington's disease alters human neurodevelopment. Science. 2020;369(6505):787-93.

Вопросы ранней диагностики и терапии нейродегенеративных заболеваний*

Характерной демографической тенденцией в большинстве развитых стран мира является увеличение продолжительности жизни и повышение в структуре населения доли лиц пожилого и старческого возраста. Эти процессы определяют растущее значение для здравоохранения (как и для общества в целом) ряда заболеваний и патологических состояний, связанных с возрастом. К классическим возрастзависимым патологиям относятся нейродегенеративные заболевания (НДЗ) — болезни Альцгеймера и Паркинсона, лобновисочная деменция, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия, боковой амиотрофический склероз и др. В последние годы показана роль разнообразных нейротоксинов и инфекционных факторов в качестве триггеров, запускающих изменения конформации нейрональных белков как ключевое событие “нейродегенеративного каскада”. При этом первично в патологический процесс вовлекаются обоня-

тельные структуры и нервные сплетения желудочно-кишечного тракта — именно здесь на уровне эпителия происходит наиболее чувствительный контакт со средовыми патогенами. Новейшие данные о связи COVID-19 с появлением дегенеративных изменений в головном мозге, в том числе описанные случаи манифестации болезни Паркинсона у лиц, переболевших коронавирусной инфекцией, подтверждают эту концепцию.

Именно поэтому проблема когнитивных расстройств, в большинстве случаев развивающихся при заболеваниях позднего возраста, признается в настоящее время одной из наиболее актуальных и значимых с медико-социальной точки зрения. Ей посвящено значительное число исследований как в нашей стране, так и за рубежом, организуются тематические конференции и соответствующие пленарные либо секционные заседания на крупнейших междисциплинарных научных форумах по неврологии, психиатрии, нейрофармакологии, выходят самостоятельные специализированные журналы. Интенсификации исследований по проблеме когнитивных нарушений, несомненно, способ-

ствовал прогресс нейронаук последнего десятилетия, позволивший внедрить в практику новые технологии нейровизуализации (в том числе для оценки кровотока, метаболизма головного мозга и функциональной коннективности), экспериментального исследования когнитивных процессов, иммуногистохимического и ультраструктурного анализа “материального” субстрата когнитивной сферы, а также установить ряд ключевых молекулярных механизмов памяти и других познавательных функций и внедрить в практику новые перспективные препараты с прокогнитивным потенциалом.

Центральное место среди когнитивных расстройств отводится деменции, которая традиционно определяется как стойкое расстройство познавательных функций (памяти и др.) при повреждении головного мозга структурной или метаболической природы, развивающееся на фоне сохранного сознания и приводящее к социально-бытовой и профессиональной дезадаптации. В связи с необходимостью определенной гармонизации терминологии (в свете перспектив использования новой классификации DSM-5 — Diagnostic and

* По материалам IV Поволжского неврологического форума “Достижения клинической неврологии: заболевания центральной и периферической нервной системы” (Казань, 12–13 ноября 2020 г.).

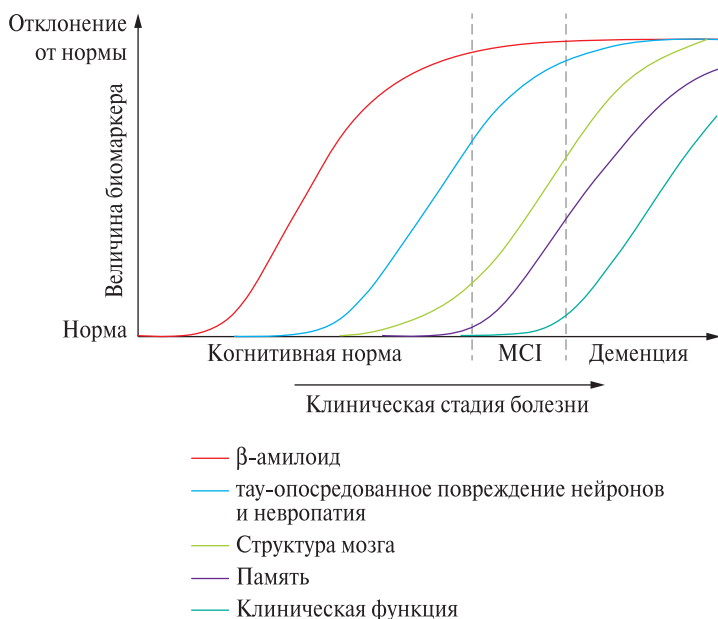
statistical manual of mental disorders, 5th edition (5-е издание Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам)) соответствующей экспертной группой было предложено применять термин “выраженное когнитивное расстройство” (“major cognitive disorder”) вместо стигматизирующего определения “деменция” (Barbay et al., 2018), хотя более привычный и устоявшийся термин “деменция” продолжает широко использоваться на практике и в научных исследованиях.

Особенности популяционной распространенности деменции соответствуют типичным характеристикам возрастзависимого состояния: у индивидуумов моложе 65 лет она встречается приблизительно в 2% случаев, а с каждым последующим десятилетием ее частота повышается в среднем на 10% и может достигать 40–45% в группе лиц старше 95 лет. В мире общее число больных с деменциями различного генеза может достигать, по самым скромным оценкам, 35 млн. человек. Деменция является чрезвычайно гетерогенным клиническим синдромом. Известно свыше 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться развитием деменции, что показывает значимость разработки четких алгоритмов диагностики и дифференциальной диагностики этого

состояния. Ведущими причинами деменции в современном обществе являются НДЗ (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и др. — около половины всех случаев) и сосудистые заболевания мозга, приводящие к развитию различных вариантов сосудистой деменции (около 15% случаев). Термином “сосудистая деменция” (более широкое понятие — “сосудистые когнитивные расстройства”) объединяется ряд относительно самостоятельных форм патологии, имеющих собственный патогенез и клинико-морфологические и нейровизуализационные характеристики. Согласно последним рекомендациям VCCCS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study), выделяют следующие типы сосудистой деменции: постинсультный, мультиинфарктный, субкортикальный ишемический, смешанный (Skrobot et al., 2017). Концепция смешанной деменции, получившая большое распространение в XXI столетии, предполагает выделение особого состояния, развивающегося у пожилых пациентов с альцгеймеровской патологией на фоне имеющихся сосудистых факторов риска и прогрессирующей цереброваскулярной недостаточности. Предполагается, что на долю смешанной деменции приходится около 20–30% всех случаев

деменции, однако многие исследователи считают ее доминирующей в структуре ослабляющих процессов в современном обществе. Не вызывает сомнений, что анализ взаимоотношений между “первично” дегенеративными и сосудистыми изменениями в веществе головного мозга у пожилых лиц останется на ближайшее время важнейшей областью исследований в неврологии.

В последние годы достигнуты большие успехи в понимании патохимических и молекулярных основ развития когнитивных расстройств как в клинике, так и в эксперименте, в том числе на самой ранней стадии процесса. Показано, в частности, что когнитивный дефицит (расстройства кратковременной памяти, зрительно-пространственной ориентации, внимания) в значительной степени связан со снижением дофаминергической активности в префронтальной коре, сенсорных ассоциативных корковых центрах и некоторых других отделах мозга. Установлены взаимосвязь между уровнем бодрствования и активности и концентрацией норадреналина в головном мозге, а также участие норадренергических нейронов голубоватого пятна, связанных с гиппокампом, в процессах консолидации памяти. Предполагается, что модулирующее действие норадреналина имеет прямое отношение к



Динамика биомаркеров болезни Альцгеймера на ранних стадиях нейродегенеративного процесса (Jack C.R. Jr., Knopman D.S., Jagust W.J. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet. Neurol.* 2010 Jan;9(1):119-28). MCI – mild cognitive decline (“мягкое когнитивное снижение”).

переработке стимулов в состоянии возбуждения и более эффективному кодированию стимулов, подлежащих запоминанию. Важно подчеркнуть, что возрастзависимый характер когнитивных нарушений находит свое отражение в динамике церебральных маркеров обмена указанных моноаминов, отмечающейся как у пожилых лиц, так и у старых животных в эксперименте (возрастное снижение плотности D_1 - и D_2 -рецепторов в префронтальной коре и других отделах мозга, снижение интенсивности связывания транспортеров дофамина, угнетение активности тиро-

зингидроксилазы и дофедкарбоксилазы, снижение активности норадренергической передачи в коре и значительное уменьшение числа норадренергических волокон от префронтальной коры и др.). Интенсивно развиваются представления о конформационной патологии нейрональных белков и универсальных механизмах фибриллогенеза в нейронах и глиальных клетках при НДЗ, включая прижизненные методы их исследования, ставшие возможными благодаря разработке и внедрению в практику лигандов позитронно-эмиссионной томографии для ранней визуализации

зации β-амилоида в головном мозге, методов оценки β-амилоида и тау-белка в цереброспинальной жидкости и других биомаркеров.

Развитие деменции означает наступление тяжелой стадии когнитивных расстройств и серьезную клиническую проблему, поскольку полностью или частично обратимые формы составляют не более 10–15% всех случаев деменции. Не случайно большое внимание в настоящее время уделяется более ранним, додементным формам когнитивных расстройств, которые предшествуют тяжелым необратимым изменениям и являются более перспективными с точки зрения возможности эффективных терапевтических вмешательств.

Согласно современным представлениям, при развитии дементирующего процесса каждый пациент проходит определенную промежуточную стадию, на протяжении которой имеющие место когнитивные расстройства еще не достигают степени тяжести деменции (главный критерий здесь – отсутствие социальной, бытовой или профессиональной дезадаптации), но уже приводят к затруднениям при осуществлении сложных повседневных действий и обучения [18–20]. В иностранной литературе эта стадия получила название “mild cognitive decline (impairment)”, т.е. “мягкое когнитивное сниже-

ние (ухудшение)” (рисунок). Однако с учетом того факта, что данное состояние является чаще всего индикатором текущего неблагополучия и может свидетельствовать о серьезном долговременном прогнозе, более точным в русскоязычном варианте следует признать определение “умеренное когнитивное расстройство” (УКР). Действительно, в настоящее время всё больше оснований находит позиция ряда авторов, согласно которой так называемое “нормальное” снижение когнитивных функций в пожилом возрасте всегда хотя бы частично является результатом определенной патологии мозга. Такое снижение является “нормальным” лишь со статистической точки зрения и не отвечает на главный вопрос: что именно лежит в основе ослабления когнитивной сферы у пожилых? По некоторым оценкам, около 75% лиц старше 65 лет имеют те или иные хронические заболевания, в различной степени влияющие на качество жизни (и еще больше пожилых — отклонения в состоянии здоровья, которые даже не выявлены). Не вызывает сомнений, что такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, алкоголизм и др., которые при выраженной степени тяжести достоверно ассоциированы с деменцией, в более мягкой форме и особенно при их сочетанном действии являются фактора-

ми риска развития когнитивной дисфункции в пожилом возрасте. Так, для артериальной гипертензии, согласно современным представлениям, отсутствует какой-либо “безопасный” пороговый уровень артериального давления (АД) и, напротив, существует прямая непрерывная связь между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний: например, повышенное всего лишь на 10 мм рт. ст. АД увеличивает риск развития сосудистых когнитивных расстройств на 40%, что особенно заметно в старшей возрастной группе. Можно назвать и ряд других состояний, которые у молодых индивидуумов не имеют заметного влияния на когнитивную сферу, но ассоциированы как минимум с легким снижением когнитивных функций у пожилых.

Оценке распространенности додементных форм когнитивных расстройств в популяции посвящено сравнительно небольшое число работ. В исследовании “ПРОМЕТЕЙ” кафедры нервных болезней Сеченовского университета, проведенном в 30 регионах Российской Федерации силами 132 неврологов, у более чем 3000 больных осуществлялся амбулаторный 2-этапный скрининг: на первом этапе пациенты сами оценивали наличие либо отсутствие у них жалоб на ухудшение памяти, а при наличии таковых проходили стандартное

нейропсихологическое тестирование (Захаров и др., 2006). Было установлено, что в данной возрастной группе субъективные расстройства памяти и умственная утомляемость имеют место у 83% пациентов (и более чем у 90% лиц старше 80 лет), а объективно подтверждаемые с помощью тестов когнитивные нарушения различной выраженности — у 68% пациентов. По тяжести выявленных когнитивных расстройств обследованные лица разделились следующим образом: деменция — 25%, умеренные и легкие когнитивные расстройства — 44%, субъективные жалобы при нормальном выполнении нейропсихологических тестов — 14%, отсутствие каких-либо расстройств в когнитивной сфере — 17%. Полученные данные вполне сопоставимы с результатами ряда других исследователей, показавших, что отчетливые додементные когнитивные расстройства могут иметь место у 11–25% лиц пожилого возраста, а расстройства памяти с отклонением от “молодой” нормы на одну и более стандартную девиацию — у 39–82% пожилых лиц в зависимости от возраста (максимум после 80 лет).

Одной из целей выделения УКР в качестве самостоятельной формы патологии явилась необходимость раннего выявления пациентов с когнитивными нарушениями, имеющими повышенный



риск трансформации в деменцию. Результаты многочисленных исследований показали, что более чем в половине случаев УКР переходит в тот или иной вариант деменции; по данным разных авторов, трансформация УКР в болезнь Альцгеймера и другие варианты деменции составляет 12–15% случаев ежегодно, тогда как для контрольной группы сопоставимых по возрасту этот показатель составляет 1–2%. Очевидно, что за различиями в течении УКР стоит этиологическая гетерогенность данного синдрома (нейродегенеративная, сосудистая, смешанная патология).

Диагностика УКР базируется на наличии субъективных жалоб больного на ухудшение памяти и умственную утомляемость (желательно подтверждение родственников и других близких людей по факту ухудшения когнитивных функций пациента), отсутствии критериев деменции и сохранности повседневной активности (при наличии определенных проблем в сложных видах бытовой и профессиональной деятельности), а также объективной верификации УКР на основе использования валидизированных количественных психометрических шкал. Для УКР наибольшее признание получили тест Рея для исследования слухоречевой памяти, тест Бушке на селективное запоминание, субтест для исследования логической

памяти из шкалы памяти Векслера, тест рисования часов, Монреальская шкала оценки когнитивного статуса и др.

Принципы лечения УКР в целом аналогичны таковым для больных с деменциями. Может быть рекомендовано назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил), прекурсоров ацетилхолина (холина альфосцерат), антиглутаматергических средств (мемантин), метаболитических и сосудистых препаратов (церебролизин, препараты гинкго билоба и др.). До настоящего времени не проведено строгих рандомизированных исследований оценки эффективности указанных классов лекарственных средств при додементных когнитивных расстройствах, однако имеющиеся в литературе данные о достоверном положительном действии антихолинэстеразных препаратов, мемантина и некоторых других соединений при лечении больных с “мягкой” деменцией позволяют рассчитывать на воспроизведение подобного эффекта и при синдроме УКР.

Значимой составной частью стратегии ранней терапии УКР с учетом данных о роли дофаминергической и норадренергической систем в реализации когнитивных функций является использование препарата пирибедил (Проноран) — противопаркинсонического

средства из группы агонистов дофаминовых рецепторов, обладающего дополнительным пресинаптическим агонизмом по отношению к α_2 -адренорецепторам. К настоящему времени в мире проведено 14 клинических исследований влияния пирибедила на когнитивные функции в пожилом возрасте, включавших более 7000 больных. Показано (в том числе по данным двойных слепых плацебоконтролируемых исследований), что при УКР и возрастной когнитивной дисфункции назначение пирибедила сопровождается улучшением кратковременной и долговременной памяти, внимания, скорости реакции, речевой активности, улучшением осмысления задачи и разработки стратегий, а также повышением уровня бодрствования. У пожилых пациентов с легкими когнитивными нарушениями на фоне хронической сосудистой патологии мозга применение пирибедила сопровождалось уменьшением расстройств, связанных с лобной дисфункцией, а также ослаблением ряда субъективных проявлений — головной боли, головокружения, нарушений сна, утомляемости и др. У больных с синдромом УКР наибольшая эффективность пирибедила была отмечена при дизрегуляторном типе когнитивных расстройств, несколько менее эффективным препарат был при комбинированном и амнестиче-

ском типах (Левин и др., 2006). Эффективность пирибедила была убедительно продемонстрирована и в упомянутом выше исследовании “ПРОМЕТЕЙ”: на фоне 12-недельного курса лечения препаратом в суточной дозе 50 мг (всего включено 574 пациента с умеренными и легкими когнитивными нарушениями) отчетливое улучшение когнитивных функций было отмечено у 82% больных, что подтверждалось позитивной динамикой балльной оценки по шкале MMSE и в тесте рисования часов. В этом исследовании пирибедил оказался одинаково эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации со стандартной сосудисто-метаболической терапией. По данным Н.Н. Яхно и соавт. (2004), на фоне лечения пирибедилом уменьшение числа неврологических

жалоб отмечалось уже к концу 2-й недели, улучшение общего состояния — к концу 1-го месяца, памяти и внимания — к концу 2-го месяца, причем эти эффекты сохранялись при длительной терапии (до 6 мес и более).

В многоцентровом исследовании “Фуэте” участвовали 6 российских научных центров, которые осуществляли сравнение эффективности пирибедила с гинкго билоба, пирацетамом и винпоцетином при недементных когнитивных нарушениях на фоне сердечно-сосудистых заболеваний в условиях повседневной клинической практики. В результате было установлено, что пирибедил достоверно эффективнее улучшает когнитивные функции уже через 2 мес от начала лечения (Яхно и др., 2012). Тот факт,

что эффективность пирибедила в отношении УКР превосходит таковую у препаратов гинкго билоба, был подтвержден и в работе сотрудников кафедры неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Ганькина и др., 2014).

Таким образом, дальнейшее развитие концепции ранних (додементных) когнитивных расстройств (стадия УКР) позволит значительно усовершенствовать подходы к адекватной, максимально ранней диагностике прогрессирующих НДЗ и смешанных (дегенеративно-сосудистых) форм патологии, сделать более точным прогноз болезни и обеспечить возможность своевременной целенаправленной нейротрансмиттерной терапии.