

ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№2 2022

 НЕЙРОФОРУМ 2022

V Национальный конгресс
по болезни Паркинсона
и расстройствам движений

Иллюстрация к статье “Современные МРТ-технологии в диагностике болезни Паркинсона”, авторы Р.Н. Коновалов, А.Н. Москаленко, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин (стр. 98–102)

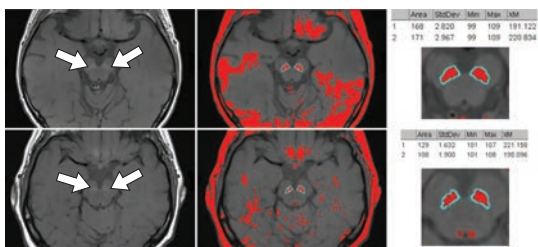
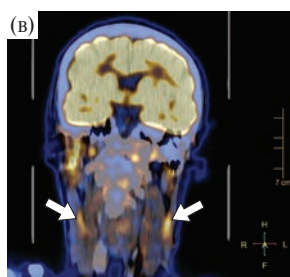
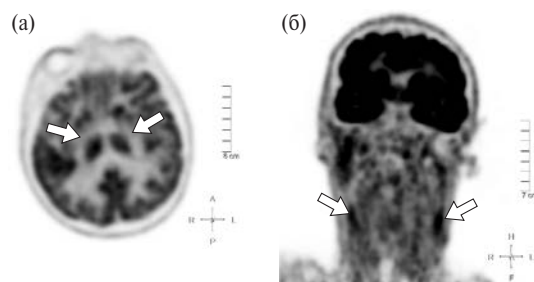


Рис. 2. МР-изображения среднего мозга при НМЧ-МРТ. Постобработка и расчет площади с помощью Image-J. В верхнем ряду представлены МР-изображения среднего мозга у здорового добровольца, в нижнем – у пациента с БП. Зона повышенного МР-сигнала от ЧС при НМЧ-МРТ указана стрелками. Изображения обработаны с помощью программы Image-J. Черная субстанция представлена как область красного цвета; количество пикселей в каждой области рассчитывалось автоматически. Площадь ЧС у здорового добровольца (женщина, 65 лет): справа – 168 пикселей, слева – 171 пиксель, общая площадь – 339 пикселей. Площадь ЧС у пациента с БП (женщина, 63 года): справа – 108 пикселей, слева – 129 пикселей, общая площадь – 237 пикселей.

Иллюстрация к статье “Антероколлиз при различных формах паркинсонизма: выбор мышц-мишеней для ботулинотерапии”, авторы И.В. Милухина, И.А. Котомин, Д.С. Сусин (стр. 141–144)



Состояние метаболизма по результатам ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ: а – исследование головного мозга; б, в – исследование мышц шеи. Стрелками указаны области накопления радиофармпрепарата.

Иллюстрация к статье “Новые подходы к оценке вклада астроцитарной дисфункции в развитие паркинсонизма (на модели *in vivo*)”, авторы А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, А.С. Ольшанский, А.С. Гущина, С.Н. Иллариошкин (стр. 194–199)

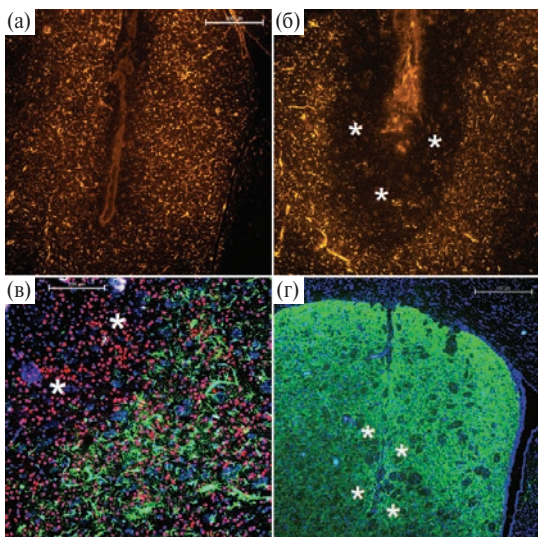


Рис. 1. Морфологические изменения после введения L-AA в хвостатое ядро, 72 ч после инъекции. $\times 4$: а – контроль (введение PBS); б – введение L-AA. Иммунофлуоресцентное окрашивание на GFAP; линейка – 500 мкм; в – отсутствие дегенеративных изменений нейронов стриатума через 72 ч после введения L-AA. Иммунофлуоресцентное окрашивание на NeuN (красный) и GFAP (зеленый). Линейка – 200 мкм; г – иммунофлуоресцентное окрашивание (тирозингидроксилазу (нигростриатные дофаминергические окончания) в стриатуме на стороне введения L-AA. Ядра клеток докрашены DAPI. Линейка – 500 мкм. * – область повреждения, лишенная астроглии.

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 2 2022

Главный редактор:
С.Н. Иллариошкин

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

Редакционный совет:

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

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

Д.В. Похабов
А.А. Томский
Н.В. Федорова
Э.З. Якупов
Н.Н. Яхно

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 К.И. Семенов. Корректурa К.И. Семенов

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

Тираж 2500 экз.

Цена свободная

© 2022 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"

© 2022 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

**Аннотированные доклады V Национального конгресса
по болезни Паркинсона и расстройствам движений
(Москва, 23–24 июня 2022 г.)**

Уважаемые коллеги!

Номер Бюллетеня, который вы держите в руках, носит особый характер. В нем представлены аннотированные доклады **V Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений**, который проходит в Москве 23–24 июня 2022 г. в рамках **Нейрофорума-2022**. Это традиционное мероприятие, организованное Научным центром неврологии и Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, является крупнейшим научным форумом в нашей стране и всегда привлекает большое число участников. Среди них – ведущие эксперты в области изучения клинических и фундаментальных проблем двигательных расстройств, руководители специализированных центров экстрапирамидных заболеваний из различных регионов России, практические врачи (неврологи, нейрохирурги, реабилитологи, нейрорентгенологи, нейрофизиологи), а также аспиранты, клинические ординаторы и студенты.

Как всегда, Конгресс охватывает все наиболее значимые разделы неврологии, связанные с изучением двигательных расстройств, паркинсонизма и других нейродегенеративных заболеваний. На пленарных и симпозиальных заседаниях обобщаются самые интересные открытия, произошедшие в этой области за последние 5 лет, с момента проведения нашего предыдущего Конгресса в 2017 г. Представлены достижения и опыт российских ученых в изучении болезни Паркинсона и расстройств движений, рассмотрены перспективы разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения. Материалы, поступившие на Конгресс, опубликованы в алфавитном порядке (по первому автору).

Все эти материалы вы найдете на страницах настоящего номера Бюллетеня, который, как мы надеемся, станет ценным руководством для врачей и исследователей, занимающихся проблемами расстройств движений.

Председатели

*Нейрофорума-2022 и V Национального конгресса
по болезни Паркинсона и расстройствам движений*



Пирадов
Михаил Александрович
Директор
Научного центра неврологии



Иллариошкин
Сергей Николаевич
Заместитель директора
Научного центра неврологии, президент
Национального общества по изучению
болезни Паркинсона и расстройств движений

СОДЕРЖАНИЕ

- 8** Инструментальная диагностика вегетативных нарушений при мультисистемной атрофии
М.Н. Андреев, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин
- 13** Диагностическая значимость гиперкинезов при паркинсонизме
Д.В. Артемьев
- 16** Аффективные нарушения у пациентов с развернутыми стадиями болезни Паркинсона и возможности применения медицинского ксенона
Р.Р. Богданов, Е.С. Пономарева, А.П. Добровольский, П.О. Ратманова, Д.А. Напалков
- 18** Молекулярно-генетические особенности клеток мозговых органоидов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток больных спиноцеребеллярной атаксией 17-го типа
А.Н. Богомазова, А.В. Давиденко, Л.Д. Беликова, К.С. Ануфриева, В.А. Вигонт, К.А. Кутукова, Н.М. Муджири, А.М. Емелин, Р.В. Деев, В.С. Усатова, О.С. Лебедева, С.Н. Иллариошкин, М.А. Лагарькова
- 21** Новые возможности в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и вторичного паркинсонизма сосудистого генеза
С.Ю. Борисова, Р.Р. Богданов, К.К. Хачева, С.Н. Иллариошкин, В.Б. Соболев
- 23** Место DBS в лечении болезни Паркинсона
Е.В. Бриль, А.А. Томский, А.А. Гамалея
- 26** Инструментальная оценка моторной функции у пациентов с болезнью Паркинсона
В.М. Буданов, А.Б. Камакинова
- 31** Предикторы эффективности DBS при отборе пациентов с болезнью Паркинсона на хирургическое лечение
В.В. Ващилин, С.А. Лихачев, А.Г. Буняк, В.В. Алексеевец, Т.С. Павловская
- 33** Нарушения кальциевой сигнализации в клеточных моделях болезни Гентингтона
В.А. Вигонт, Д.А. Грехнёв, О.С. Лебедева, Л.Д. Беликова, С.А. Ключников, Е.В. Казначеева
- 38** Общие итоги 2-летнего применения в Российской Федерации фокусированного ультразвука под контролем МРТ в лечении двигательных расстройств
Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин, Ш.М. Сафин, Ю.А. Сидорова, Г.Н. Ахмадеева, Н.Р. Мухамадеева, О.В. Качемаева, Н.Ш. Загидуллин, Д.Р. Тергулова, Д.К. Кречотин, И.В. Бузаев

- 43** Современные алгоритмы диагностики и терапии функциональных неврологических расстройств
Г.М. Дюкова
- 49** Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога
А.Н. Евдокименко, П.Л. Ануфриев, А.А. Каниболоцкий, Е.И. Келли
- 56** Нейротоксическая СВЕ/МРТР модель паркинсонизма на мышцах для оценки вклада дисфункции лизосом в патогенез болезни Паркинсона
А.К. Емельянов, М.М. Руденок, А.С. Журавлев, Г.В. Байдакова, П.В. Баранова, И.Н. Рыболовлев, М.А. Николаев, М.И. Шадрина, Е.Ю. Захарова, П.А. Сломинский, С.Н. Пчелина
- 61** Границы произвольности тикозных гиперкинезов
З.А. Залялова
- 66** Болезнь Паркинсона и COVID-19: новая роль амантадинов. Результаты собственного сравнительного исследования
З.А. Залялова, С.Э. Мунасинова, Д.М. Хасанова, Г.Р. Ильина, З.Г. Хаятова, Н.И. Багданова, М.М. Ермакова
- 72** Эволюция предикторов ранней болезни Паркинсона
З.А. Залялова, Д.М. Хасанова
- 76** Вестибулярные нарушения при болезни Паркинсона
М.В. Замерград, А.А. Кашежеева, О.С. Левин
- 79** Леводопа/карбидопа гель для интестинального введения в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона: мировой и собственный опыт
Г.Р. Ильина (Латыпова), З.А. Залялова
- 82** Оценка ранних клиничко-биохимических маркеров болезни Паркинсона с помощью позитронно-эмиссионной томографии
Е.А. Катунина, В.Е. Блохин, М.Р. Нодель, Э.Р. Москалец, М.В. Угрюмов
- 87** Особенности течения COVID-19 у больных с болезнью Паркинсона (результаты собственных наблюдений)
Е.А. Катунина, А.Ю. Лебедева, З.Р. Бекова, А.Р. Погорова
- 91** Клиничко-генетический анализ наследственных атаксий: новые формы заболеваний в российских семьях
С.А. Клюшников, Е.П. Нужный, Н.Ю. Абрамычева, А.О. Протопопова, Ю.А. Селивёрстов, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин
- 98** Современные МРТ-технологии в диагностике болезни Паркинсона
Р.Н. Коновалов, А.Н. Москаленко, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

- 103** Таргетная терапия болезни Паркинсона
А.Э. Копытова, Т.С. Усенко, А.К. Емельянов, Г.В. Байдакова, Е.В. Григорьева, Г.Н. Рычков, Ф.М. Ибатуллин, Е.Ю. Захарова, С.М. Закиян, С.Н. Пчелина
- 111** Особенности показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона. Фокус на “минорной” субпопуляции Т-лимфоцитов
И.В. Красаков, И.В. Литвиненко, Н.И. Давыдова, А.А. Калашиникова, С.С. Алексанин
- 119** Симметричное поражение базальных ядер у детей: клинические примеры
С.Л. Куликова, С.А. Лихачев, А.С. Иванов, Н.Г. Даниленко
- 122** Нарушения сенсомоторной интеграции при болезни Паркинсона
О.С. Левин
- 126** Фундаментальные и методологические аспекты изучения прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы
И.В. Литвиненко
- 131** Нейромодуляция глубинных структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: 10-летний опыт в Республике Беларусь
С.А. Лихачев, В.В. Алексеевец, А.Г. Буняк
- 135** Роль нарушений сна в развитии и прогрессировании болезни Альцгеймера
В.Ю. Лобзин, И.В. Литвиненко, К.А. Колмакова
- 138** Когнитивные нарушения у перенесших COVID-19: “туман в голове” или дебют нейродегенерации?
В.Ю. Лобзин, И.В. Литвиненко, В.А. Пушкарёв
- 141** Антероколлиз при различных формах паркинсонизма: выбор мышц-мишеней для ботулинотерапии
И.В. Милюхина, И.А. Котомин, Д.С. Сусин
- 145** Взаимоотношения депрессии и когнитивных нарушений у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона
М.Р. Нодель, Г.Ж. Махмудова
- 149** Фокальная дистония как нейропсихиатрическое расстройство
М.Р. Нодель, Н.И. Салоухина, В.А. Толмачева
- 152** Клиническая характеристика аутоиммунных мозжечковых атаксий
Е.П. Нужный, М.Ю. Краснов, С.А. Клюшников, С.Н. Иллариошкин
- 155** Ботулинотерапия как основа сенсомоторного контроля двигательных расстройств
О.Р. Орлова, А.Ю. Мещерякова

- 158** Влияние вегетативных нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона
А.А. Пилипович, О.В. Воробьева
- 163** Влияние генетических факторов на когнитивные нейросети мозга при развитии нейродегенеративных заболеваний
Н.В. Пономарева, С.А. Ключников, Н.Ю. Абрамычева, Е.П. Колесникова, Д.Д. Малина, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, В.Ф. Фокин, Е.Ю. Федотова, Е.И. Рогаев, С.Н. Иллариошкин
- 167** Комплексный подход к диагностике болезни Паркинсона с использованием генетического анализа, позитронно-эмиссионной томографии и исследования обонятельной функции (на примере популяции пациентов Красноярского края)
Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Д.Д. Похабов
- 174** К вопросу дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора
Д.Д. Похабов, В.Г. Абрамов, Д.В. Похабов
- 178** Спастические параличи в эпоху экзомного секвенирования
Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков
- 184** Феномен застываний при паркинсонизме
Н.А. Скрипкина
- 188** Реабилитация при болезни Паркинсона: современное состояние и перспективы
И.Г. Смоленцева, Н.А. Амосова, А.В. Кузьмина
- 194** Новые подходы к оценке вклада астроцитарной дисфункции в развитие паркинсонизма (на модели *in vivo*)
А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, А.С. Ольшанский, А.С. Гущина, С.Н. Иллариошкин
- 200** Распространенность когнитивных нарушений у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей
О.Н. Ткачева, Э.А. Мхитарян, Р.И. Исаев, Н.К. Рунихина, Н.В. Шарашкина, Ю.В. Котовская, И.Д. Стражеско, Н.Н. Воробьева, Н.Н. Яхно
- 203** Синдром Туретта: хирургическое лечение фармакорезистентных форм
В.М. Тюрников, А.С. Симонян, А.О. Гуца
- 205** Новые возможности использования когнитивных вызванных потенциалов высокого разрешения в оценке прогрессирования болезни Гентингтона
Г.Р. Уразильдеева, Н.В. Пономарева, Е.П. Колесникова, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

- 209** Нарушения дыхания при болезни Паркинсона
Н.В. Федорова
- 211** Прогрессирующий надъядерный паралич: клинические фенотипы
Н.В. Федорова, Е.В. Бриль, Т.К. Кулуа
- 215** Эпигенетика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений
Е.Ю. Федотова, Н.Ю. Абрамычева, Е.В. Яковенко, Н.С. Ардаширова, Е.П. Нужный, С.А. Ключников, М.В. Ершова, С.Н. Иллариошкин
- 219** Немоторные симптомы и коморбидность у пациентов с мышечными дистониями
Т.Н. Чернуха, С.А. Лихачев
- 223** Многофакторность дневной сонливости при болезни Паркинсона
К.В. Шевцова, М.Р. Нодель, М.С. Качановский, Г.В. Ковров, Н.Н. Яхно
- 227** Опыт использования лабораторных биомаркеров в диагностике нейродегенеративных деменций
Ю.А. Шпилюкова, А.А. Шабалина, Д.Р. Ахмадуллина, Е.Ю. Федотова
- 231** Подходы к ведению пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона
О.В. Яковлева, М.Г. Полуэктов, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин
- 237** “Функциональные” расстройства движения: мифы и реальность
Э.З. Якупов

Инструментальная диагностика вегетативных нарушений при мультисистемной атрофии

М.Н. Андреев, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Мультисистемная атрофия (МСА) относится к синуклеинопатиям – заболеваниям, основной характеристикой которых является накопление в клетках центральной нервной системы (нейронах либо глии) патологического белка α -синуклеина в виде различных по структуре внутриклеточных включений [1]. Группа синуклеинопатий помимо МСА включает также болезнь Паркинсона (БП), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ) и первичную вегетативную недостаточность. Сравнительные характеристики синуклеинопатий представлены в табл. 1 [1–4].

У всех пациентов с синуклеинопатиями в различной степени выражены немоторные (вегетативные) нарушения. В большинстве случаев это запоры, недержание/задержка мочи, эректильная дисфункция и головокружения как проявление ортостатической гипотензии [5–7]. Из них наиболее распространенным немоторным симптомом является ортостатическая гипотензия (ОГ), которая встречается более чем в половине случаев у пациентов с БП и ДТЛ и практически у всех пациентов с МСА [8]. Согласно рекомендациям Американской академии неврологии и

Таблица 1. Основные сравнительные характеристики синуклеинопатий

Характеристика	БП	ДТЛ	Первичная (изолированная) вегетативная недостаточность	МСА	
				МСА-П	МСА-М
Патологический субстрат	Тельца Леви			Тельца Паппа–Лантоса	
Пораженные структуры вегетативной нервной системы	Ядра блуждающего нерва, периферические нервы		Периферические нервы	Центральные структуры	
Превалирующий клинический синдром	Синдром паркинсонизма	Синдром паркинсонизма, когнитивные нарушения	Вегетативные нарушения	Вегетативные нарушения, синдром паркинсонизма	Вегетативные нарушения, синдром мозжечковой атаксии
Выраженность двигательных нарушений	+++	++	–	+++	+++
Выраженность когнитивных нарушений	+	+++	–	+/-	+/-
Выраженность вегетативных нарушений	+	+	+++	+++	+++
МР-картина	Дегенерация черной субстанции в режиме SWI	Диффузные атрофические изменения	Без изменений	Атрофические изменения скорлупы – симптом “putaminal rim”	Оливопонтоцереbellлярная атрофия, симптом “креста”

Обозначения: МР – магнитно-резонансная, МСА-М – МСА с преобладанием мозжечковой симптоматики, МСА-П – МСА с преобладанием паркинсонизма, SWI – susceptibility weighted imaging (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости).

Американской кардиологической ассоциации, критериями ОГ являются стойкое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥ 20 мм рт. ст. и/или стойкое снижение диастолического артериального давления (ДАД) на ≥ 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после подъема в вертикальное положение [9]. В то же время в диагностических критериях МСА критерием ОГ принято изменение САД на ≥ 30 мм рт. ст. и ДАД на ≥ 15 мм рт. ст. [10]. Тем не менее отмечается, что 3-минутного интервала для ОГ, связанной с синуклеинопатиями, не всегда достаточно, и предлагается повторно измерять артериальное давление (АД) у таких пациентов с 5- или 10-минутным интервалом [5]. Для диагностики ортостатических нарушений кроме классической клиноортостатической пробы применяется батарея тестов Юинга, первоначально разработанная для оценки автономной дисфункции при диабетической полиневропатии.

У пациентов с МСА чаще также присутствует гипертензия в положении лежа, что обусловлено синдромом денервационной гиперчувствительности [11]. При суточном мониторинге АД у пациентов с МСА фиксируется ночная артериальная гипертензия, а также могут быть зафиксированы эпизоды постпрандиальной гипотензии [12].

Проблемы с мочеиспусканием, которые также являются диагностическим критерием МСА, чаще всего представлены ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря, недержанием мочи [13]. В отличие от БП клинически значимые нарушения мочеиспускания при МСА появляются в среднем менее чем за 2 года. Характерные явления при МСА – недостаточная активность детрузора, увеличенный объем остаточной мочи и снижение скорости потока при урофлуометрии, в то время как при БП и ДТЛ наблюдается гиперактивность детрузора [14–16]. Наличие остаточного объема мочи более 100 мл чаще наблюдается при МСА [17].

Материал и методы исследования

В исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом МСА ($n = 28$), установленным согласно действующим критериям диагностики [10]. Пациенты с МСА были разделены на подгруппы согласно преобладающему моторному синдрому: при преобладании паркинсонизма пациенты определялись в подгруппу МСА-П,

при преобладании мозжечковой симптоматики – в подгруппу МСА-М [9]. В группу сравнения включены пациенты с БП, группа была сопоставима по полу и возрасту с основной группой ($n = 18$). Набор больных осуществлялся на базе 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”.

Всем участникам исследования основной группы и группы сравнения были проведены подробный клинический осмотр, сбор жалоб и анамнеза. Также пациентам проводилась оценка по следующим международным стандартизированным шкалам: унифицированной шкале оценки тяжести МСА Международного общества расстройств движений (UMSARS); унифицированной шкале оценки тяжести БП Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS); шкале оценки тяжести атаксии (SARA); госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS); Монреальской шкале оценки когнитивной функции (MoCA); опроснику исходов при БП в части автономной дисфункции (SCOPA-AUT); шкале качества жизни больных БП (PDQ-39).

Для объективной оценки автономной дисфункции использовалась клиноортостатическая проба: пациент находится в исходном положении лежа в течение не менее 5 мин, далее проводится оценка АД по Короткову; после этого пациент переходит в вертикальное положение, а АД фиксируется спустя 10 мин после перехода. Применялась также батарея тестов Юинга. Батарея состоит из следующих тестов.

1. Прием Вальсальвы – после фоновой пробы обследуемый в горизонтальном положении делает вдох и в течение 15 с выдыхает воздух через узкое отверстие в мундштуке, увеличивая и поддерживая внутрилегочное давление на уровне 40 мм рт. ст. по данным манометра; далее фиксируется отношение самого длинного интервала R–R по электрокардиограмме после окончания выполнения приема к самому короткому интервалу R–R во время приема (индекс Вальсальвы).

2. Ортостатическая проба с оценкой АД и индекса “30 : 15” – отношение максимального значения R–R-интервала (обычно в районе 30-го удара от начала вставания) к самому короткому R–R-интервалу (который соответствует 15-му удару).

3. Проба с глубоким дыханием с оценкой отношения максимальной частоты сердечных со-



Таблица 2. Индексы для оценки вегетативной дисфункции по Юингу

Тест	Оцениваемая система	Норма	Пограничное состояние	Патология
Изменение ЧСС при вставании, R–R глубоком дыхании приеме Вальсальвы, R–R	ПС	>1,04	1,01–1,03	<1
	ПС	>15	11–14	<10
	ПС	>1,21	1,11–1,2	<1,10
Изменение АД при вставании, мм рт. ст. изометрической нагрузке, мм рт. ст.	С	<10	11–29	>30
	С	>16	11–15	<10

Обозначения: ПС – парасимпатическая нервная система, С – симпатическая нервная система.

Таблица 3. Основные характеристики групп пациентов

Характеристика	БП	МСА (все)	МСА-П	МСА-М
Количество, абс.	18	28	16	12
Пол, м/ж, абс.	6/12	13/15	6/10	7/5
Средний возраст, годы	63,6 ± 6,1	61,4 ± 8,1	63 ± 6,5	60 ± 9,4
Средняя длительность заболевания, годы	5,9 ± 4,1	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,3	3,5 ± 1,6
Оценка по шкале UMSARS, баллы				
часть 1 (ретроспективная оценка качества жизни)	13,1 ± 5,8*	20,0 ± 5,6*	20,4 ± 6,5	19,6 ± 4,9
часть 2 (оценка тяжести двигательных симптомов)	21,1 ± 5,7	24,8 ± 6,5	29,3 ± 4,2	20,3 ± 5,3
часть 4 (оценка общей инвалидизации)	1,44 ± 0,6*,**	2,55 ± 1,1*	3,0 ± 1,1**	2,07 ± 0,8**
Оценка по шкале UPDRS, баллы				
часть 1 (немоторные аспекты повседневной жизни)	17,6 ± 5,6	20,06 ± 6,2	20,4 ± 6,5	19,8 ± 7,8
часть 2 (моторные аспекты повседневной жизни)	21,2 ± 6,6	22,9 ± 8,2	25,3 ± 7,5	20,6 ± 8,6
часть 3 (оценка тяжести двигательных симптомов)	36,9 ± 12,3	38,6 ± 12,2	46,1 ± 11,1	31,1 ± 8,1
Оценка по шкале SARA, баллы	5,7 ± 2,6*,**	16,6 ± 7,4*	16,4 ± 7,7**	16,7 ± 7,4**
Оценка по шкале HADS-A, баллы	7,8 ± 4,1	6,6 ± 3,6	7,4 ± 4,0	5,7 ± 2,9
Оценка по шкале HADS-D, баллы	8,4 ± 4,4	7,4 ± 3,9	7,8 ± 4,2	6,9 ± 3,6
Оценка по шкале MoCA, баллы	24,3 ± 2,9	25,2 ± 2,6	25,5 ± 2,3	24,9 ± 3,0
Оценка по шкале SCOPA-AUT, баллы	15,7 ± 5,1*,**	22,3 ± 8,7*	23,4 ± 11,0**	21,0 ± 5,3**
Оценка по шкале PDQ-39, баллы	67,6 ± 32,3*,**	96,7 ± 24,9*	100,8 ± 25,4**	92,3 ± 24,5**

Обозначения здесь и в табл. 4: * $p < 0,05$ при сравнении между группой БП и всей группой пациентов с МСА; ** $p < 0,05$ при сравнении между группой БП и группами МСА-М и МСА-П.

кращений (ЧСС) во время одного дыхательного цикла к минимальной ЧСС.

4. Проба с изометрической нагрузкой со сжатием динамометра с силой 30% от максимального усилия сжатия в течение 5 мин и оценкой прироста ДАД. Во время выполнения проб фиксируются ЧСС и АД, что позволяет оценить реактивность вегетативной нервной системы.

Результаты сравниваются с таблицей индексов (табл. 2); при наличии отклонения от нормы

засчитывают 1 балл. Патологическим считается результат более 2 баллов [18].

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica версии 12 (StatSoft Inc.). В работе были использованы непараметрические критерии: критерий Манна–Уитни, однофакторный дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмена. Статистически достоверный уровень значимости принимался при значении $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде

Таблица 4. Результаты анализа функции вегетативной нервной системы

Характеристика	БП	МСА (все)	МСА-П	МСА-М
Величина снижения САД в клиноортостатической пробе, мм рт. ст.	14,7 ± 10,8*,**	36,94 ± 16,0*	35,3 ± 9,6**	38,67 ± 21,1**
Оценка по Юингу, баллы				
симпатическая дисфункция	1,72 ± 0,9*,**	2,52 ± 1,0*	2,25 ± 1,0**	2,8 ± 0,9**
парасимпатическая дисфункция	1,94 ± 1,2*,**	3,13 ± 1,09*	3,06 ± 1,2**	3,2 ± 0,9**

M ± SD (среднее значение ± стандартное отклонение).

Результаты

Результаты, полученные при анализе общих данных выборки и при проведении оценки по международным стандартизированным шкалам, представлены в табл. 3.

При проведении оценки функции вегетативной нервной системы были получены данные, представленные в табл. 4.

У пациентов с МСА были выявлены статистически значимые корреляционные связи между следующими параметрами: выраженностью ОГ и степенью выраженности автономной дисфункции по Юингу в части симпатической ($r = 0,52$; $p < 0,05$) и парасимпатической ($r = 0,44$; $p < 0,05$) систем. Также выявлено, что длительность заболевания не коррелирует с двигательными проявлениями заболевания, оцененными по шкалам UMSARS, UPDRS и SARA, однако имеется связь между длительностью болезни и качеством жизни, оцененным по шкале PDQ-39 ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Обсуждение

У всех пациентов с синуклеинопатиями в той или иной степени выражены вегетативные нарушения. При этом вегетативные проявления при синуклеинопатиях представлены широким спектром симптомов, которые влияют на качество жизни пациентов не меньше когнитивных и двигательных проявлений и требуют своевременной диагностики и коррекции.

Согласно полученным результатам, тяжесть заболевания (т.е. степень мультисистемного вовлечения) более адекватно отражалась шкалой UMSARS (но не шкалой UPDRS), поскольку именно по шкале UMSARS различия в сумме баллов между группами МСА и БП (с большей суммой баллов при МСА) были статистически

значимыми. Полученные различия говорят о необходимости использования у пациентов с МСА специализированной шкалы UMSARS, которая в большей степени нацелена на выявление клинических особенностей данной формы синуклеинопатии. У пациентов с МСА по сравнению с больными БП, несмотря на сопоставимую длительность заболевания в группах, тяжесть состояния по интегральной шкале вегетативной дисфункции SCOPA-AUT была больше, а качество жизни по опроснику PDQ-39 – ниже. В общей группе пациентов с МСА ожидаемо были выявлены более выраженные нарушения координации по шкале SARA, чем у пациентов с БП, для которой не характерна мозжечковая симптоматика.

При оценке вегетативной дисфункции по батарее тестов Юинга была зафиксирована более выраженная дисфункция симпатической иннервации при МСА по сравнению с БП. Помимо симпатических нарушений при МСА также была выявлена дисфункция парасимпатической иннервации. Степень вегетативной дисфункции (симпатической и парасимпатической) по батарее Юинга коррелировала с выраженностью ортостатических реакций. Полученные результаты отражают более тяжелое поражение структур вегетативной нервной системы при МСА по сравнению с БП.

При сравнении подгрупп внутри основной группы МСА были получены более высокие баллы в подгруппе МСА-П по сравнению с МСА-М по двигательным подшкалам UMSARS и UPDRS (на уровне тенденции; $p > 0,05$), которые в большей степени оценивают паркинсоническую симптоматику. При сравнении подгрупп по батарее Юинга симпатическая дисфункция была более выраженной, наоборот, в подгруппе МСА-М по сравнению с МСА-П (на уровне тенденции; $p > 0,05$). Интересно, что при оценке по шкале SARA подгруппы были практически идентичны,

т.е., несмотря на отчетливые фенотипические различия между когортами, мозжечковая симптоматика была достаточно выраженной при МСА-П и была сравнима с таковой при МСА-М.

Выводы

Для оценки тяжести состояния пациентов с МСА необходимо использовать специализированную шкалу UMSARS. Оценка вегетативной дисфункции при МСА может быть количественно объективизирована помимо традиционной клиноортостатической пробы также с помощью более детального инструментального обследования – батареи тестов Юинга с отдельным определением симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы.

Список литературы

1. Coon EA et al. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov. Disord.* 2018;33(3):349-58.
2. Stefanova N et al. Multiple system atrophy: an update. *Lancet. Neurol.* 2009;8(12):1172-8.
3. Coon EA et al. Pure autonomic failure. *Mayo Clin. Proc.* 2019;94(10):2087-98.
4. Koga S et al. Neuropathology and molecular diagnosis of synucleinopathies. *Mol. Neurodegener.* 2021;16(1):83.
5. Mendoza-Velásquez JJ et al. Autonomic dysfunction in α -synucleinopathies. *Front. Neurol.* 2019;10:363.
6. Chelban V et al. An update on MSA: premotor and non-motor features open a window of opportunities for early diagnosis and intervention. *J. Neurol.* 2020;267(9):2754-70.
7. Köllensperger M et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 2008;23(8):1093-9.
8. Merola A et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a prospective cohort study. *Mov. Disord.* 2018;33(3):391-7.
9. Freeman R et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011;21(2):69-72.
10. Gilman S et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670-6.
11. Vernino S, Low PA. Autonomic neuropathies. In: *Neurobiology of disease.* Gilman S, ed. Cambridge, MA; Academic Press; 2007: 979-86.
12. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(3):249-63.
13. Palma JA et al. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton. Neurosci.* 2018;211:15-25.
14. Bloch F et al. Urodynamic analysis in multiple system atrophy: characterisation of detrusor-sphincter dyssynergia. *J. Neurol.* 2010;257(12):1986-91.
15. Xing T et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction predicts prognosis in patients with multiple system atrophy. *Clin. Auton. Res.* 2020;30(3):247-54.
16. Kim M et al. Impaired detrusor contractility is the pathognomonic urodynamic finding of multiple system atrophy compared to idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015;21(3):205-10.
17. Hahn K, Ebersbach G. Sonographic assessment of urinary retention in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005;20(11):1499-502.
18. Jelinek HF et al. Multi-layer attribute selection and classification algorithm for the diagnosis of cardiac autonomic neuropathy based on HRV attributes. *AIMS Med. Sci.* 2015;2(4):396-409.

Диагностическая значимость гиперкинезов при паркинсонизме

Д.В. Артемьев

ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России (Москва)

На протяжении 200 лет болезнь Паркинсона (БП) традиционно представлялась как классический пример гипокINETического двигательного расстройства в сочетании с тремором покоя. В последние два десятилетия стали широко исследоваться немоторные проявления БП, представленные психическими, вегетативными, сенсорными и диссомническими расстройствами. Параллельно изучаются возможности ранней (доклинической) диагностики БП и наиболее рациональной терапевтической тактики как на начальных, так и на продвинутых стадиях заболевания.

Клиническая классификация БП предполагает выделение акинетико-ригидной, дрожательной и смешанной форм заболевания. На долю БП, сопровождающейся тремором, приходится до 60% всех случаев. Согласно критериям диагностики БП, при дрожательной форме наряду с гипокинезией и ригидностью, асимметричностью проявлений и хорошим ответом симптомов на дофаминергическую терапию необходимо наличие тремора покоя с частотой 4–6 Гц. Тремор покоя при БП локализуется преимущественно в дистальных отделах конечностей и может сочетаться с постуральным дрожанием. Но в отличие от эссенциального тремора постуральное дрожание при БП возникает с латентным периодом в несколько секунд. Иногда при длительном течении БП постурально-кинетический тремор может стать преобладающим, но при этом выраженность постурального компонента будет всегда больше, чем кинетического. То есть при БП произвольное движение всегда приводит к уменьшению амплитуды тремора. В ряде случаев при БП тремор может выявляться в нижней челюсти, губах и языке, изредка в дрожание может вовлекаться и голова. Одним из наиболее характерных признаков тремора при БП является его появление в руке во время ходьбы. Тремор голоса и тремор при письме, наоборот, более типичны

для эссенциального тремора. В некоторых случаях возможно развитие БП или других синуклеинопатий на фоне клинических проявлений эссенциального тремора в течение многих лет. Возможно также развитие низкочастотного тремора покоя в руках без признаков гипокинезии у пациентов при длительном течении эссенциального тремора.

На основе консенсуса Международного общества расстройств движений принято выделять 4 типа тремора при БП: 1) классический тремор покоя в конечностях и постурально-кинетический тремор той же частоты и локализации; 2) тремор покоя в конечностях и постурально-кинетический тремор той же локализации, но иной частоты; 3) изолированный постурально-кинетический тремор, асимметричный, преобладающий на стороне более выраженной ригидности; 4) изолированный тремор покоя (без гипокинезии), уменьшающийся при произвольных движениях. Последний вариант обозначается как “доброкачественный дрожательный паркинсонизм”, так как, несмотря на выявляемое при позитронно-эмиссионной томографии снижение накопления флуородопы в базальных ганглиях у подобных пациентов при длительном наблюдении (более 10 лет), убедительные признаки гипокинезии не развиваются. Препараты леводопы эффективны в отношении тремора менее чем у 40% таких пациентов. β -адреноблокаторы могут уменьшать постуральный компонент тремора, но не влияют на тремор покоя. С каждым годом всё активнее разворачивается дискуссия о возможной нозологической самостоятельности дрожательной формы заболевания и стратегии ее лечения.

Помимо тремора при БП может наблюдаться целый ряд иных гиперкинетических синдромов, не связанных с терапией дофаминергическими препаратами, которые могут проявляться как на начальных, так и на предклинических стадиях за-



болевания. В частности, дистонические расстройства могут быть представлены не только хорошо известными феноменами дистонической установки стопы или блефароспазма, но также феноменом “замороженного” плеча при отсутствии достоверных признаков гипокинезии и ригидности в дистальных отделах руки. В патогенезе данного феномена может предполагаться ключевая роль дистонических нарушений сенсомоторной интеграции, анеместных вертеброгенных, артрогенных и миогенных факторов. Высокая эффективность центральных холинолитиков в купировании данной формы болевого синдрома косвенно подтверждает дистоническую природу феномена “замороженного” плеча на ранних стадиях БП. Дистония мышц руки при БП может проявляться формированием так называемой “стриарной кисти”, т.е. сгибанием в пястно-фаланговых и дистальных фаланговых суставах с одновременным разгибанием в проксимальных межфаланговых суставах и ульнарной девиацией кисти. Дистония стопы характеризуется разгибанием большого пальца, подошвенным сгибанием остальных пальцев и варусной установкой стопы. Дистонические синдромы при относительно раннем дебюте паркинсонизма могут указывать на определенные генетические варианты заболевания.

Некоторые парасомнические гиперкинетические расстройства могут наблюдаться еще на доклинических стадиях БП. При этом синдром “беспокойных ног” и периодические движения конечностей во сне не могут рассматриваться как достоверные предикторы развития БП. В то же время частые эпизоды психомоторного возбуждения в фазу сна с быстрыми движениями глаз сопряжены с 50% риском развития БП или других синуклеинопатий в ближайшие 5 лет. Выявление данного парасомнического феномена требует регулярного и тщательного мониторинга двигательных и когнитивных функций пациента, а также применения определенных методов нейровизуализации с целью максимально ранней диагностики и специфической терапии того или иного нейродегенеративного заболевания. Интересно, что психомоторное возбуждение в фазу сна с быстрыми движениями глаз практически не наблюдается у пациентов с дрожательной формой БП.

Не менее важным является своевременное обнаружение гиперкинетических синдромов, не

характерных для БП, но типичных для иных форм нейродегенеративного и вторичного паркинсонизма. В частности, выявление интенционного компонента тремора, выраженного антероколлеса или камптокормии (наклона туловища вперед), а также нерегулярного низкоамплитудного спонтанного или рефлекторного миоклонуса в дистальных отделах конечностей (“поли-мини-миоклонус”) свидетельствует в пользу мультисистемной атрофии. Формирование камптокормии или синдрома пизанской башни может иногда наблюдаться и при БП, особенно на фоне лечения высокими дозами препаратов леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов. В патогенезе данных феноменов у части пациентов может играть роль не столько дистония, сколько миопатические изменения паравертебральных мышц. Это необходимо учитывать при выборе стратегии лечения данного феномена.

Выраженный блефароспазм с феноменом апраксии открывания век, дистония заднешейных и ларингеальных мышц характерны для прогрессирующего надъядерного паралича. Окулогирные кризы (“судорога взора”), спонтанные оромандибулярные гиперкинезы, акатизия на ранних сроках заболевания могут указывать на нейролептический паркинсонизм.

Помимо тремора наиболее известным гиперкинетическим расстройством при БП являются лекарственные дискинезии. Они манифестируют чаще всего в нижних конечностях на той стороне тела, в которой первоначально возникли симптомы БП и в которой в последующем отмечаются наиболее выраженные проявления гипокинезии и ригидности. Хотя известно, что на фоне лечения дофаминергическими препаратами риск развития лекарственных дискинезий составляет 10% в год в течение первых 7 лет заболевания, тем не менее у 10–20% пациентов, чувствительных к леводопе, дискинезии никогда не развиваются. При этом основным фактором риска развития дискинезий является суточная (>600 мг), а не кумулятивная доза препаратов леводопы, а также более ранний возраст дебюта БП. Отмечено, что частота возникновения дискинезий значительно выше у больных с более выраженным положительным ответом на терапию препаратами леводопы в сравнении с больными с умеренным откликом на лечение. При начале заболевания после 70 лет проблема флуктуаций и

дискинезий стоит не столь остро – у пожилых дискинезии развиваются реже и в среднем бывают не столь выраженными, как в молодом возрасте. В клинической практике наиболее широкое распространение получила классификация, основанная на времени возникновения дискинезий в зависимости от приема очередной дозы леводопы. В этой классификации выделяют дискинезию пика дозы, двухфазную дискинезию и дискинезию (дистонию) “выключения”. В отличие от моторных и немоторных флуктуаций дискинезии далеко не всегда оказывают существенное влияние на повседневную активность и качество жизни пациентов на развернутых стадиях заболевания. Тем не менее у части пациентов они могут быть достаточно выраженными для того, чтобы являться одним из основных инвалидизирующих факторов. Хорошо известно, что основ-

ными факторами риска развития тяжелых лекарственных дискинезий являются завышенные дозы препаратов леводопы при длительном лечении пациентов с относительно ранним началом БП. В последние годы было показано, что игнорирование пациентом лекарственных дискинезий может коррелировать с выраженностью когнитивных нарушений и является одним из предикторов развития деменции.

Малоизученными феноменами при БП являются палилалия (повторение слов или фраз) и тахифемия (ускорение темпа речи), которые первоначально были описаны при постэнцефалитическом паркинсонизме, но в настоящее время считаются одним из вариантов леводопаиндуцированных дискинезий. Предупреждение дискинезий – один из основных приоритетов при определении стратегии лечения БП.



Аффективные нарушения у пациентов с развернутыми стадиями болезни Паркинсона и возможности применения медицинского ксенона

Р.Р. Богданов¹, Е.С. Пономарева¹, А.П. Добровольский²,
П.О. Ратманова³, Д.А. Напалков³

¹ ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского”

² ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Москва)

³ ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание. Распространенность его увеличивается с возрастом, в том числе за счет повышения средней продолжительности жизни. Болезнь Паркинсона серьезно угрожает физическому и психическому здоровью пожилых людей и ложится на общество тяжелым экономическим и социальным бременем [1, 2].

Аффективные расстройства депрессивного и тревожного спектра являются частыми немоторными психопатологическими феноменами у пациентов с БП, зачастую дебютируя раньше двигательных нарушений. На ранних стадиях БП среди аффективных расстройств наиболее часто наблюдаются депрессивные и тревожные симптомы, чуть позже появляется апатия [3–5]. По данным разных авторов, распространенность депрессивных нарушений при БП составляет 50–70% [4–6].

Депрессия и тревога у пациентов с БП во многом определяют внутреннюю картину болезни, что, в свою очередь, отражается на комплаентности и влияет на качество жизни пациента и его родственников. При лечении аффективных нарушений в первую очередь проводят коррекцию дофаминергической терапии, в том числе применяя агонисты дофаминовых рецепторов с антидепрессивным действием, а в случае недостаточной эффективности добавляют антидепрессанты, при этом делают акцент на безопасности лекарственных средств [3, 6, 7].

Одним из перспективных направлений коррекции аффективных расстройств в терапевтической практике является применение медицин-

ского ксенона [8]. Это обусловлено особенностями свойств данного инертного газа. Согласно современным представлениям, ксенон влияет на синаптическую передачу и состояние мембран нейронов, изменяя состояние ионных каналов с лигандзависимыми и потенциалзависимыми “воротами”, определяющими в итоге их функциональное состояние [9]. При этом ксенон, как инертный газ, не вступает в химическую реакцию. Основной зоной воздействия ксенона, как и других анестетиков, является постсинаптическая мембрана. В ряде работ показаны и другие механизмы действия: снижение уровня интерлейкина-1 β , изменение концентрации некоторых белков HSP (HSP72 и HSP27), снижение транскрипции ADNP, снижение продукции эндотелиального фактора роста, уменьшение содержания фактора некроза опухоли α и увеличение продукции фактора, индуцируемого гипоксией, 1 α [10, 11]. Показано, что ксенон обладает свойствами антагониста NMDA-рецепторов глутамата [9].

Клинически этот инертный газ обладает анальгетическим, седативным и анксиолитическим свойствами. Он биологически инертен, слабо растворим в жидких средах организма, при этом быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет достичь быстрого клинического эффекта и столь же быстрого восстановления нормального состояния после прекращения ингаляции [9]. Эти свойства, а также относительная безопасность малых концентраций ксенона (менее 35%) в сочетании с кислородом позволяют применять его в терапевтической практике [8].

Кислородно-ксеноновая смесь в соотношении 70 : 30 применялась нами для коррекции аффективных расстройств у пациентов с БП (3-я стадия по функциональной шкале Хен–Яра, средний возраст $63,0 \pm 2,9$ года). Пациенты находились на стабильной дофаминергической терапии на протяжении не менее 3 мес, они не принимали какие-либо психотропные препараты.

Выраженность аффективных расстройств оценивалась по традиционным шкалам для оценки тревожной и депрессивной симптоматики: госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale, HADS), шкале оценки депрессии Монтгомери–Асбергера (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкале тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). До начала терапии у 82,4% пациентов с БП суммарный балл соответствовал проявлениям легкой депрессивной симптоматики. После проведенного курса терапии отмечалось достоверное уменьшение выраженности тревожных расстройств (по шкале HADS-A); по шкале STAI на фоне терапии отмечалось уменьшение прежде всего средней суммы баллов, отражающих показатель ситуативной тревоги. Также отмечалось уменьшение среднего балла, характеризующего выраженность депрессивной симптоматики (по шкале HADS-D, шкале MADRS). Нежелательные явления не отмечались.

Таким образом, применение медицинского ксенона в коррекции легких аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра при

БП показало свою эффективность и безопасность. Полученные результаты расширяют терапевтические возможности в рамках комплексной терапии немоторных проявлений данного социально значимого заболевания.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. *Consilium Medicum*. 2009;1:35-40.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: Медпресс; 2012. 256 с.
3. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона. *Неврол. нейропсихиатр. психосомат.* 2010;4:11-7.
4. Martínez-Martín P, Damián J. Parkinson disease: depression and anxiety in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6(5):243-5.
5. Yamanishi T et al. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern. Med.* 2013;52(5):539-45.
6. Федорова Н.В. Депрессия, апатия и ангедония при болезни Паркинсона: механизмы развития немоторных проявлений и подходы к коррекции. *Нервн. бол.* 2012;3:31-6.
7. Богданов Р.Р. и др. Нарушения аффективной сферы у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Нервн. бол.* 2014;2:12-4.
8. Dobrovolsky A et al. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J. Transl. Med.* 2017;15(1):137.
9. Franks NP et al. How does xenon produce anaesthesia? *Nature.* 1998;396(6709):324.
10. Mattusch C et al. Impact of hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated cation channel type 2 for the xenon-mediated anesthetic effect: evidence from *in vitro* and *in vivo* experiments. *Anesthesiology.* 2015;122(5):1047-59.
11. Weigt HU et al. Xenon blocks AMPA and NMDA receptor channels by different mechanisms. *Acta Neurobiol. Exp.* 2009;69(4):429-40.



Молекулярно-генетические особенности клеток мозговых органоидов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток больных спиноцеребеллярной атаксией 17-го типа

А.Н. Богомазова¹, А.В. Давиденко^{1,2}, Л.Д. Беликова^{1,2}, К.С. Ануфриева¹, В.А. Вигонт³, К.А. Кутукова⁴, Н.М. Муджири⁴, А.М. Емелин⁵, Р.В. Деев⁵, В.С. Усатова⁶, О.С. Лебедева¹, С.Н. Иллариошкин⁴, М.А. Лагарькова¹

¹ ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины” ФМБА России (Москва)

² ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

³ ФГБУН “Институт цитологии” РАН (Санкт-Петербург)

⁴ ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

⁵ ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Минздрава России (Санкт-Петербург)

⁶ ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России (Москва)

Введение

В настоящее время нейродегенеративные заболевания остаются одной из актуальных проблем медицины во всем мире. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов их возникновения и развития, для многих из этих патологий до сих пор не существует эффективно-го лечения. Некоторые нейродегенеративные заболевания являются наследственными. В частности, к ним относятся полиглутаминовые болезни, при которых в последовательности некоторых генов аномально увеличена длина повтора из триплетов CAG, кодирующего полиглутаминовый тракт в белке. Это некоторые спиноцеребеллярные атаксии (SCA), болезнь Гентингтона, дентаторубропаллидолюисова атрофия, спинально-бульбарная мышечная атрофия. К полиглутаминовым заболеваниям относится и SCA 17-го типа (SCA17) – самая редкая из полиглутаминовых патологий. Она представляет собой весьма интересный объект для исследования ввиду того, что ген *TBP*, мутация которого ее вызывает, из всех ассоциированных с полиглутаминовыми патологиями генов изучен наиболее полно. Исследование молекулярных механизмов патогенеза SCA17 может пролить свет на механизм развития других заболеваний этой группы,

а также дать ключ к разработке стратегий лечения [1].

Перспективным инструментом изучения молекулярных механизмов заболеваний центральной нервной системы в настоящее время являются индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), полученные от пациентов с верифицированным диагнозом. Они способны к дифференцировке во все типы клеток, включая нейральные. Кроме того, дифференцирующиеся ИПСК способны к трехмерной самоорганизации с воспроизведением тканевой архитектоники, т.е. их также можно использовать для получения трехмерных структур – органоидов, в том числе мозговых органоидов [2].

В данной работе мы изучали ультраструктурные, функциональные и молекулярно-генетические особенности клеток мозговых органоидов, полученных из ИПСК от пациентов с диагнозом SCA17.

Результаты и обсуждение

Электронная микроскопия клеток мозговых органоидов, полученных из ИПСК 2 здоровых доноров и 2 линий ИПСК пациента со SCA17, показала, что в органоидах SCA17 в отличие от “здоровых” органоидов выявлены многочислен-

ные электронно-прозрачные вакуоли разной величины, представляющие собой, по-видимому, измененные митохондрии, так как они содержат двойную мембрану и едва заметные оставшиеся кристы.

Ультраструктурное исследование митохондрий в клетках и отростках при SCA17 в сравнении с нормой выявило очевидный полиморфизм с преобладанием патологически измененных органелл. Основную популяцию составляют мелкие и среднего размера митохондрии округлой и, реже, удлинённой формы с темным, осмиофильным матриксом. Помимо таких митохондрий при SCA17 в клетках и отростках появлялись гигантские митохондрии разнообразной формы. Такие гигантские митохондрии обнаруживались и внутри аутофаголизосом. При морфометрии митохондрий было выявлено, что при SCA17 митохондрии в телах и отростках нейронов оказались достоверно крупнее, чем в контроле. Форма митохондрий в клетках органоидов с SCA17 была более вытянутой.

Таким образом, в клетках при SCA17 содержатся преимущественно митохондрии либо мелкие, темные, с единичными кристами, вероятно, функционально неактивные, либо гигантские и патологически значительно измененные митохондрии. Очевидно, что клетки, практически лишенные морфологически и функционально нормальных митохондрий, должны быть обречены на дегенерацию. Интересно, однако, что апоптотические клетки практически не встречались, что свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов, позволяющих клеткам продолжать существование даже при столь тяжелых патологических изменениях митохондрий. По-видимому, патологические изменения митохондрий, заканчивающиеся либо митофагией, либо превращением их в вакуоли, компенсируются постоянным образованием новых митохондрий путем деления, о чем свидетельствует наличие признаков усиленной фрагментации митохондрий: обилие практически во всех клетках мелких митохондрий с темным матриксом и общее численное преобладание таких митохондрий.

Анализ транскриптома мозговых органоидов. Нами был проанализирован транскриптом клеток органоидов, полученных направленной дифференцировкой из ИПСК. Мозговые органоиды дифференцировали в течение 1–1,5 мес в ми-

ни-биореакторах [3]. Мозговые органоиды были получены из клеточных линий 2 здоровых пациентов и 2 пациентов с SCA17.

Дифференциально экспрессированными генами признавали гены, отвечающие следующим 2 критериям: значение p -value с порогом отсечения меньше 0,05 и абсолютное значение \log_2 -кратного изменения экспрессии между группами с порогом отсечения больше 1. Всего выявлено 409 генов, экспрессия которых в органоидах SCA17 была выше по сравнению с контролем, и 531 ген, экспрессия которого была снижена. Анализ обогащения показал, что среди сверхэкспрессированных генов в мозговых органоидах SCA17 достоверно чаще встречаются гены, которые относятся к 2 функциональным путям KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) [4]: пути взаимодействия нейроактивных лигандов с рецепторами (hsa04080) и кальциевому сигнальному пути (hsa04020).

При анализе транскриптома особое внимание было уделено генам, кодирующим митохондриальные белки, а также генам митохондриальной ДНК. Разница между контрольными органоидами и органоидами SCA17 по экспрессии генов, кодирующих митохондриальные белки, была выявлена при анализе обогащения по функциональной принадлежности GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) [5]. Анализ обогащения был выполнен с использованием пакетов `msigdb/Bioconductor` и `clusterProfiler/Bioconductor` на основе списков KEGG и Reactome. В результате анализа GSEA обнаружено, что при использовании наборов генов KEGG первые 4 позиции занимают наборы, связанные с окислительным фосфорилированием и нейродегенеративными протеинопатиями – болезнями Гентингтона, Альцгеймера и Паркинсона. Эти генные наборы в значительной степени пересекаются по составу, т.е. их попадание на первые позиции в GSEA в основном обеспечено небольшим повышением экспрессии группы генов, кодирующих элементы цепи окислительного фосфорилирования. Некоторые другие наборы получили высокие оценки в GSEA тоже в основном за счет присутствия в них генов, кодирующих белки – элементы цепи окислительного фосфорилирования. Помимо генов, связанных с окислительным фосфорилированием, есть и другие связанные с митохондриями группы генов, которые проявились при анализе наборов генов Reactome [6]. Так, установлено достоверное обо-

гашение по наборам, связанным с циклом Кребса, трансляцией в митохондриях, импортом в митохондрии. Это повышение экспрессии является незначительным, поэтому ни один из генов указанных наборов не относится к дифференциально экспрессированным по выбранным критериям.

Если говорить об экспрессии генов, локализованных в митохондриальной ДНК, то наблюдаемые различия связаны не с диагнозом или генотипом, а с индивидуальными образцами. Так, у одного контрольного образца экспрессия генов митохондрий оказалась в целом ниже, чем во всех остальных образцах, а у образца SCA17, наоборот, выше.

Сравнение митохондриального потенциала и митофагии в нейронах, дифференцированных из ИПСК здоровых доноров и пациентов с SCA17. Нами было проведено измерение митохондриального потенциала в 2 линиях нейронов, дифференцированных из ИПСК здоровых доноров, и 3 линиях нейронов, дифференцированных из ИПСК 2 пациентов с SCA17. Для измерения митохондриального потенциала за 3 ч до измерения к части клеток добавляли разобшитель цепи окислительного фосфорилирования карбонилцианид-м-хлорфенилгидразоном (carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone, CCCP), эти лунки использовали в качестве контроля (“нулевой потенциал”). За 1 ч до измерения к клеткам добавляли митохондриальные красители MitoTracker Deep Red и TMRM, являющиеся потенциалнезависимым и потенциалзависимым красителями соответственно. Для измерения на проточном цитофлуориметре клетки снимали с подложки, смешивали с ядерным красителем DAPI и измеряли интенсивность флуоресценции всех красителей на проточном цитофлуориметре. Условные значения митохондриального потенциала вычисляли по следующей формуле, используя интенсивности флуоресценции митохондриальных красителей (MeanX):

$$\text{MMP} = (\text{TMRM}/\text{MtDR}) - (\text{TMRM CCCP}/\text{MtDR CCCP}).$$

В результате такого анализа показано, что митохондриальный потенциал достоверно повышен в нейронах, дифференцированных из ИПСК пациентов с SCA17.

Заключение

Ультраструктурный анализ с помощью электронной микроскопии выявил множественные аномалии митохондрий в нейрональных клетках мозговых органоидов SCA17. Проточная цитометрия с применением потенциалзависимых флуоресцентных красителей митохондрий продемонстрировала, что митохондрии в нейронах SCA17 обладают аномально повышенным потенциалом. Структурные и функциональные нарушения, наблюдаемые в митохондриях нейронов SCA17, сопровождаются небольшим, но достоверным повышением экспрессии группы генов, кодирующих белки митохондрий, в частности тех генов, которые кодируют белки цепи окислительного фосфорилирования. Таким образом, тремя разными методами нами получены свидетельства в пользу гипотезы, что митохондрии нейронов являются одной из основных мишеней патогенетической реализации мутации в гене *TBP* при SCA17.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант 19-15-00425), секвенирование проведено с использованием оборудования центра коллективного пользования центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУ “ФНКЦ ФХМ” ФМБА России.

Список литературы

1. Polyglutamine disorders. Nóbrega C, Pereira de Almeida L, eds. Cham, Switzerland: Springer; 2018. 774 с.
2. Ereemeev AV et al. Cerebral organoid – challenges to establish a brain prototype. *Cells*. 2021;10(7):1790.
3. Еремеев А.В. и др. “Голь на выдумки хитра”, или дешевый, надежный и воспроизводимый способ получения органоидов. *Биохимия*. 2019;84(3):448-56.
4. Kanehisa M et al. KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Database issue):D109-14.
5. Shi J, Walker MG. Gene set enrichment analysis (GSEA) for interpreting gene expression profiles. *Curr. Bioinform*. 2007;2(2):133-7.
6. Jassal B et al. The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D498-503.

Новые возможности в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и вторичного паркинсонизма сосудистого генеза

С.Ю. Борисова¹, Р.Р. Богданов¹, К.К. Хачева², С.Н. Иллариошкин², В.Б. Соболев²

¹ ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”

² ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Апрель 2022 г. ознаменовался 205-летием со дня опубликования британским врачом Дж. Паркинсоном “Эссе о дрожательном параличе”. На сегодняшний день прочно определена роль дофамина в патогенезе заболевания, получившего название в честь его первооткрывателя, давно внедрена в лечебную практику леводопа для уменьшения симптомов двигательных расстройств при паркинсонизме, описаны другие нозологические формы с синдромом паркинсонизма. До сих пор, несмотря на достаточно детальное изучение патогенеза болезни Паркинсона (БП), остается много пятен, требующих дальнейшего изучения. Остро стоит вопрос, касающийся дифференциальной диагностики различных нозологических форм паркинсонизма, особенно на ранних стадиях заболеваний, проявляющихся синдромом паркинсонизма. Широко изучаются возможные диагностические маркеры с целью повышения точности диагностики, что влияет на дальнейшую терапевтическую тактику [1].

Известна статистика первичного (идиопатического) и вторичного паркинсонизма: распространенность идиопатической формы паркинсонизма (БП) составляет примерно 200 случаев на 100 000 населения; от 4,4 до 12% общего числа случаев паркинсонизма приходится на сосудистый паркинсонизм. Отмечается тенденция к прямой корреляции между ростом случаев заболеваемости БП и увеличением возраста населения. Диагноз сосудистого паркинсонизма остается довольно редким и выставляется на основе установленных комплексных критериев; при этом в свете увеличения груза структурных изменений нервной системы сосудистого генеза с возрастом и желанием объяснить клинику паркинсонизма распространенными сосудистыми изменениями головного мозга у старших воз-

растных групп имеется риск гипердиагностики сосудистого паркинсонизма [2, 3].

В связи с вышеуказанным на практике часто встречаются сложности в дифференциальной диагностике БП и вторичного паркинсонизма сосудистого генеза.

В мировой и отечественной науке активно идут поиски биомаркеров прижизненной диагностики БП и сосудистого паркинсонизма. Основные исследования идут в области нейровизуализационных признаков (магнитно-резонансная томография (МРТ)), определения содержания α -синуклеина в периферических тканях (биопсия), анализа постурографического статуса (стабилометрия), а также когнитивных особенностей обеих нозологий для уточнения их клинико-диагностических критериев [4].

С развитием технологий МРТ, в частности с применением режима SWI на томографах с напряженностью магнитного поля 3 Тл, появилась возможность прижизненной нейровизуализации структур ствола головного мозга и черной субстанции. Применение МРТ с вышеуказанным режимом позволило выявить на уровне среднего мозга участки, располагающиеся преимущественно в дорсолатеральной части черной субстанции, которые при отсутствии клинических симптомов идиопатического паркинсонизма выглядят темнее окружающей ткани, довольно симметричны и имеют раздвоенную форму, напоминающую ласточкин хвост. Вышеуказанные участки были названы нигросомами (самая крупная – нигросома-1). Рядом авторов было показано, что при БП вследствие нейродегенеративного процесса нигросома-1 исчезает контралатерально стороне дебюта симптомов [5]. Данный метод прижизненной диагностики требует дальнейших исследований и еще находится в стадии разработки, но полученные результаты позволяют предпо-



лагать, что нигросомы могут не только повысить возможности ранней диагностики БП, но и помочь в дифференциальной диагностике идиопатических форм паркинсонизма и вторичного паркинсонизма сосудистого генеза. При сосудистом паркинсонизме нигросомы на МРТ были достаточно симметричны, с размытыми границами, плотность цвета нигросом местами снижена, что создает “пятнистый окрас”.

Для практического применения данной методики есть ряд сложностей: не каждая клиника оснащена томографом с напряженностью магнитного поля ≥ 3 Тл; при проведении процедуры выраженный тремор может привести к появлению артефактов на томограммах, снижая четкость визуализации; время процедуры с применением режима SWI увеличивается примерно на 20% [6].

С целью дифференциальной диагностики также исследуют возможности выявления α -синуклеина в периферических тканях при помощи биопсии, например в биоптатах подчелюстных слюнных желез [7]. В научной литературе опубликованы материалы о накоплении α -синуклеина в тканях тонкой кишки, кожи и др., однако выбор подчелюстных слюнных желез объясняется тем, что технический доступ к данной области относительно несложен и не требует длительной подготовки и премедикации. От пациента требуется отмена антикоагулянтов в случае их применения за 5–7 дней до процедуры взятия ткани во избежание удлинения времени кровотечения.

После забора биоптатов нами проводилось иммуногистохимическое окрашивание антителами к α -синуклеину, фосфорилированному α -синуклеину, тирозингидроксилазе и β -3-тубулину. Последние две реакции проводились для исключения из реакции волокон, иннервирующих структуры подчелюстных слюнных желез, и определения специфичного для нейронов белка микротрубочек. Оценка результатов проводилась по наличию или отсутствию фосфорилированного α -синуклеина.

По результатам исследованных нами биоптатов, при идиопатическом паркинсонизме накопление нефосфорилированного α -синуклеина отмечалось не только в крупных нервных пучках, но и в отдельных волокнах вокруг ацинусов подчелюстных слюнных желез, тогда как фосфорилированный α -синуклеин при БП большей частью располагался по ходу крупных нервных пучков, а также в виде глыбок или точечных ско-

плений [3]. Совместная локализация фосфорилированного α -синуклеина и тирозингидроксилазы является доказательством накопления α -синуклеина в адренергических нервных волокнах. Иммунохимическая реакция в срезах биоптатов была выражена тем сильнее, чем дольше была длительность БП. При сосудистом паркинсонизме в большей части случаев (70%) нами наблюдалось отсутствие или незначительные следы α -синуклеина.

Для дифференциальной диагностики БП и сосудистого паркинсонизма активно изучаются возможности стабилόμεрии. По полученным нами результатам, при БП девиация центра тяжести по фронтальной линии превышала нормативные показатели на 84%, с асимметрией параметров, и только у 10% пациентов смещения центра тяжести выявлено не было, что в значительной степени связано с длительностью заболевания. В группе пациентов с сосудистым паркинсонизмом смещение центра тяжести по фронтальной оси составляло более 62%. При оценке смещения по сагиттальной линии у пациентов с БП превалировала тенденция к наклону вперед, тогда как при сосудистом паркинсонизме преобладала направленность к наклону кзади [8].

Таким образом, представленные специальные методы наряду с классическими клиническими подходами призваны повысить качество дифференциальной диагностики БП и вторичного паркинсонизма сосудистого генеза.

Список литературы

1. Zijlmans JCM et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov. Disord.* 2004;19(6):630–40.
2. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(1):27–42.
3. Раздорская В.В. и др. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость. *Сарат. науч.-мед. журн.* 2016;12(3):379–84.
4. Lotankar S et al. Biomarkers for Parkinson's disease: recent advancement. *Neurosci. Bul.* 2017;33(5):585–97.
5. Jin L et al. Combined visualization of nigrosome-1 and neuromelanin in the substantia nigra using 3T MRI for the differential diagnosis of essential tremor and *de novo* Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2019;10:100.
6. Zhao L et al. Magnetic resonance imaging manifestations of cerebral small vessel disease: automated quantification and clinical application. *Chin. Med. J.* 2020;134(2):151–60.
7. Adler CH et al. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82(10):858–64.
8. Raccagni C et al. Gait and postural disorders in parkinsonism: a clinical approach. *J. Neurol.* 2020;267(11):3169–76.

Место DBS в лечении болезни Паркинсона

Е.В. Бриль^{1, 2}, А.А. Томский³, А.А. Гамалей³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

² Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации –

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва)

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва)

Deep brain stimulation (DBS) – стимуляция глубоких (глубинных) структур головного мозга – метод нейрохирургического лечения болезни Паркинсона (БП). Он заключается в воздействии импульсным электрическим током на определенные структуры экстрапирамидной системы при помощи имплантируемой системы, состоящей из электродов, соединенных с генератором импульсов. Аббревиатура DBS прочно вошла в русскоязычный неврологический словарь, а также в клинические рекомендации Минздрава России.

Научные представления о механизмах действия DBS в последние годы значительно усложнились. Сегодня известно, что эффекты стимуляции проявляются не только за счет ингибирования или возбуждения аксонов в непосредственной области субталамического ядра (STN) или бледного шара (GPi), т.е. работают не только локальные механизмы, но имеют место также и сетевые системные эффекты процедуры. В связи с этим ряд научных групп предлагают изменить терминологию и перейти от понятия **глубокой стимуляции** к **глубокой нейромодуляции** мозга (deep brain neuromodulation, DBN), считая, что это позволит более точно отразить существующие представления в области механизмов стимуляции [1].

В настоящее время DBS STN или GPi показана в качестве дополнительной терапии для уменьшения двигательных симптомов у лиц с БП, хорошо реагирующих на леводопу, с продолжительностью заболевания не менее 4 лет, которые не поддаются адекватному медикаментозному контролю, т.е. имеют моторные флуктуации и лекарственные дискинезии. Согласно критериям более раннего использования DBS – EARLYSTIM, стимуляцию STN можно рекомендовать пациентам (в том числе с двигательными осложнения-

ми) с недавним началом заболевания – от 4 мес до 3 лет [2].

При медикаментозно рефрактерном треморе в качестве мишени может рассматриваться вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim); в рамках деструктивной хирургии с воздействием на эту мишень в последнее время представляет интерес лечение дрожательной формы БП методом фокусированного ультразвука (magnetic resonance guided focused ultrasound, MR-Fus). В ряде стран, например в Японии, количество имплантаций уменьшается за счет увеличения использования MR-Fus [3]. Тем не менее, как показывают исследования, вероятность рецидива и возобновления тремора после MR-Fus-таламотомии составляет 4,3–11% [4], о чем, как считают некоторые авторы, необходимо предупреждать пациентов [5].

В настоящее время считается, что в DBS нуждаются примерно от 1 до 20% пациентов с БП [6–8]. Однако на практике имеет место как направление к хирургу неподходящих кандидатов, так и ненаправление подходящих пациентов, которые могут получить пользу от вмешательства. Мы проанализировали причины отказа в нейрохирургическом лечении при направлении в экстрапирамидный центр и далее в центр нейрохирургии на протяжении 10 лет [9]. 78,6% пациентов, направленных как кандидаты на нейрохирургическое лечение в экстрапирамидный центр, было отказано в DBS, тогда как остальные 21,4% больных были направлены в центр нейрохирургии, где 12% из них была проведена операция. Основными причинами отказа были: «раннее направление», «неадекватная медикаментозная терапия», «леводопанечувствительные симптомы», «атипичный/вторичный паркинсонизм», «когнитивные причины», «психические причины», «коморбидность», «аномальная магнит-



Рекомендации Конгресса нейрохирургов по нейростимуляции STN и GPi [16]

Симптомы	Рекомендация
Моторные симптомы (UPDRS III)	STN = GPi (одинаково эффективны) (уровень I)
Снижение дозы противопаркинсонических препаратов	STN > GPi (уровень I)
Лечение дискинезий	Недостаточно доказательств, чтобы выбрать конкретную мишень. Однако если сокращение лекарственных препаратов не планируется и цель состоит в снижении тяжести дискинезий, следует выбрать GPi (уровень I)
Качество жизни	STN = GPi (одинаково эффективны) (уровень I)
Влияние на когнитивные функции	Если существует серьезная обеспокоенность по поводу снижения когнитивных способностей, тогда врачу следует рассмотреть возможность использования DBS GPi, а не STN DBS (уровень I)
Влияние на настроение	Если существует серьезная озабоченность по поводу риска депрессии у пациента, подвергающегося STN DBS, тогда врачу следует рассмотреть возможность использования других целей для хирургии (уровень I)
Риски развития побочных эффектов	Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать конкретную мишень

но-резонансная томограмма”, “низкая реакция на препараты леводопы”; также следует отметить высокий процент пациентов, направленных в центр DBS (39,7%), но “воздержавшихся от операции”. Как показывает исследование CARE Monitor study, страх перед нейрохирургическим лечением приводит к отказу от лечения у 56,8% подходящих кандидатов [10]. По данным Всероссийского анкетирования пациентов с БП, проведенного в нашей стране в 2021 г., 25,6% пациентов (n = 700) боятся нейрохирургического вмешательства, а 58,5% имеют неправильное представление о DBS. В связи с этим мы считаем, что при отборе пациентов на операцию необходима образовательная работа, при этом следует заранее сообщать пациентам – потенциальным кандидатам о возможностях метода.

Важным предиктором эффективности DBS является хороший ответ на леводопу. В критериях

Международного общества двигательных расстройств (The International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS) хорошим ответом считается уменьшение суммы баллов более чем на 30% по III части унифицированной шкалы оценки БП (United Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS) после приема леводопы [11], что эквивалентно 24% улучшению по унифицированной шкале оценки БП MDS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale Movement Disorder Society, MDS UPDRS) [12]. В то же время при выборе для стимуляции STN рекомендуемая разница составляет 50% по III части шкалы UPDRS [12].

G. Saranza, A.E. Lang в 2020 г. опубликовали обзор, посвященный пробе с леводопой, где четко описали правила проведения теста с этим препаратом: при первичной оценке кандидата на нейрохирургию рекомендуется принять 120% утренней дозы леводопы, при повторной оценке эффективности леводопы можно использовать более высокие дозы (150 и 200% утренней дозы) [13].

Предоперационными индикаторами хорошего исхода DBS при БП являются: более молодой возраст, короткая продолжительность заболевания, устойчивый ответ на леводопу, небольшое количество аксиальных моторных симптомов, отсутствие деменции и стабильный психический статус пациента [14].

Что касается оценки когнитивного статуса пациента до операции, то здесь индикаторами плохого прогноза является сумма ≤ 24 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), $\leq 120-130$ баллов по шкале деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS) и ≤ 23 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [15]. При оценке когнитивного профиля пациента с БП необходимо не только учитывать суммарные баллы шкал, но и проводить качественный анализ по отдельным доменам. Это важно в том числе для определения тактики выбора структуры-мишени для пациентов с умеренным когнитивным расстройством. В таких случаях следует отдавать предпочтение стимуляции GPi как более безопасной структуры в отношении возможного влияния на психические функции (таблица).

В отношении стабильного психического статуса до операции в последние годы произошли

определенные изменения в подходах. Так, в 2018 г. опубликовано исследование EARLYSTIM Study Group, где оценивалось влияние DBS STN на немоторные нейропсихиатрические колебания (флуктуации) в состоянии больных [2]. Было показано, что DBS STN облегчила нейропсихиатрические немоторные колебания и позволила лучше контролировать гипердофаминергическое поведение без существенных неблагоприятных проявлений апатии, депрессии или тревоги по сравнению с группой пациентов с БП, которые получали только медикаментозную терапию. Таким образом, сегодня наличие инвалидизирующего гипердофаминергического поведения и нейропсихиатрических немоторных флуктуаций у пациентов с БП, которые являются кандидатами на операцию, скорее следует рассматривать как аргументы в пользу стимуляции STN.

В настоящее время в РФ в год проводится примерно 150–180 имплантаций систем DBS при БП в 11 центрах страны (по результатам российского опросника по функциональной нейрохирургии). Нами проанализированы международные данные различных национальных регистров, которые свидетельствуют, что в Южной Корее проводится в год примерно 150 операций имплантаций систем DBS на 20 центров, в Швейцарии – 80 процедур на 6 центров, в Норвегии – 146 на 3 центра, в Австралии – 300–350 на 16 центров, в США – 2500–4000 на 200–250 центров, в Индии – 450 на 12 центров [17–20]. В Канаде проводится 10 операций на 1 млн. населения [21]; экстраполируя эти данные на РФ, где проживает около 147 млн. человек, можно заключить, что расчетная потребность в DBS при БП в настоящее время составляет для нашей страны около 1470 имплантаций ежегодно. К этому и надо стремиться, и роль Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений здесь весьма значима.

Список литературы

- Ashkan K et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurol.* 2017;13(9):548–54.
- Lhommée E et al; 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. *Lancet. Neurol.* 2018;17(3):223–31.
- Zhang C et al. An international survey of deep brain stimulation utilization in Asia and Oceania: the DBS Think Tank East. *Front. Hum. Neurosci.* 2020;14:162.
- Bruno F et al. Comprehensive evaluation of factors affecting tremor relapse after MRgFUS thalamotomy: a case–control study. *Brain Sci.* 2021;11(9):1183.
- Martínez-Fernández R et al. The role of focused ultrasound in the management of movement disorders: insights after 5 years of experience. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2021;8(5):681–7.
- Morgante L et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007;13(8):528–31.
- Hassan A et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond? Data from the NPF-QII study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18(Suppl 3):S10–4.
- Kestenbaum M et al. Estimating the proportion of essential tremor and Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation surgery: five-year data from Columbia University Medical Center (2009–2014). *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2015;2(4):384–7.
- Бриль Е.В. и др. Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр. *Ann. клин. эксперимент. неврол.* 2021;15(3):43–53.
- Dinkelbach L et al. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurol.* 2017;17(1):36.
- Postuma RB et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1591–601.
- Merello M et al. Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17(9):705–7.
- Saranza G, Lang AE. Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide. *J. Neurol.* 2021;268(9):3135–43.
- Bronstein JM et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch. Neurol.* 2011;68(2):165.
- Gülke E et al. Comparison of Montreal Cognitive Assessment and Mattis Dementia Rating Scale in the preoperative evaluation of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265314.
- Rughani A et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based Guideline on subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of patients with Parkinson's disease: Executive Summary. *Neurosurgery.* 2018;82(6):753–6.
- Lee JI. The current status of deep brain stimulation for the treatment of Parkinson disease in the Republic of Korea. *J. Mov. Disord.* 2015;8(3):115–21.
- Christen M, Müller S. Current status and future challenges of deep brain stimulation in Switzerland. *Swiss Med. Wkly.* 2012;142:w13570.
- Poortvliet PC et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease in Australia: current scientific and clinical status. *Intern. Med. J.* 2015;45(2):134–9.
- Pilitsis JG et al. Changing practice patterns of deep brain stimulation in Parkinson's disease and essential tremor in the USA. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2012;90(1):25–9.
- Honey CM et al. Canadian assessment of deep brain stimulation access: the Canada study. *Can. J. Neurol. Sci.* 2018;45(5):553–8.



Инструментальная оценка моторной функции у пациентов с болезнью Паркинсона

В.М. Буданов¹, А.Б. Камакинова^{2, 3}

¹ НИИ механики ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

² Медицинский центр “Вэссел Клиник” (Москва)

³ Санаторий “Виктория” (Московская область)

Введение

Нарушение моторных функций является важной проблемой современной медицины, поскольку, с одной стороны, ухудшает качество жизни пациентов, а с другой – может свидетельствовать о наличии нарушений нервной системы, требующих незамедлительного лечения. Это характерный признак болезни Паркинсона (БП), которая является вторым наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. “Паркинсонизм – трагическая и одновременно блестящая модель для изучения закономерностей целого и поврежденного мозга”, – эти слова известного невролога, академика А.М. Вейна показывают важность своевременной диагностики и лечения данного заболевания [1]. Имеется определенный набор симптомов, характерных для БП, но лишь один является обязательным – гипокинезия как ключевое проявление нарушения моторных функций [1–4]. Гипокинезия характеризуется уменьшением количества движений, нарушением их качественной структуры и, как правило, нарастанием этих проявлений в процессе выполнения тестов.

Нарушение моторных функций – симптомокомплекс, оценка которого осуществляется на основании клинического осмотра, опросников и шкал [5, 6]. Получаемые оценки в значительной степени субъективны и недостаточны для анализа развития болезни и, соответственно, выбора тактики лечения. Существующие методы объективной диагностики, такие как магнитно-резонансная томография, транскраниальное доплеровское ультразвуковое исследование, радионуклидные методы исследования (позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) используются в основном для исключения других возможных причин наблюдаемых симптомов, не

всегда пригодны для контроля прогрессирования заболевания или слишком сложны и дороги [7, 8]. Есть попытки выявления специфических признаков при электроэнцефалографии и электромиографии, а также при непосредственной регистрации электрической активности головного мозга [9, 10]. В последнее время активно ведутся работы по поиску маркеров БП на ее ранней и доклинической стадиях в ряду немоторных проявлений (нарушения сна и пищеварения, изменения белкового состава крови и выделений и др.) [11–14]. Эти исследования также еще не вышли на уровень широкого применения в медицинской практике [15]. Поэтому разработка объективных инструментальных методов оценки моторных функций является назревшей задачей, решение которой сталкивается с проблемами, требующими фундаментальных исследований. Это формализация применяемых тестов, выбор адекватных инструментальных средств для их технической реализации, алгоритмы автоматической обработки результатов с формированием количественной оценки состояния пациента. Решение этих вопросов позволяет уйти от субъективных оценок, объективизировать не только первичную диагностику, но и процесс лечения.

Моторные нарушения при БП можно попытаться выявить с помощью устройств, измеряющих механические величины: углы, перемещения, угловые скорости, ускорения [16]. Миниатюризация датчиков является дополнительной задачей. Работы в этом направлении ведутся во многих исследовательских центрах в отношении устройств для записи и анализа тремора, стабилометрических и подвижных платформ, в последнее время применяются носимые миниатюрные гироскопические датчики и акселерометры для фиксации нарушений движений конечностей и ригидности мышц [16–21]. Однако до настоящего момента не существует общепри-

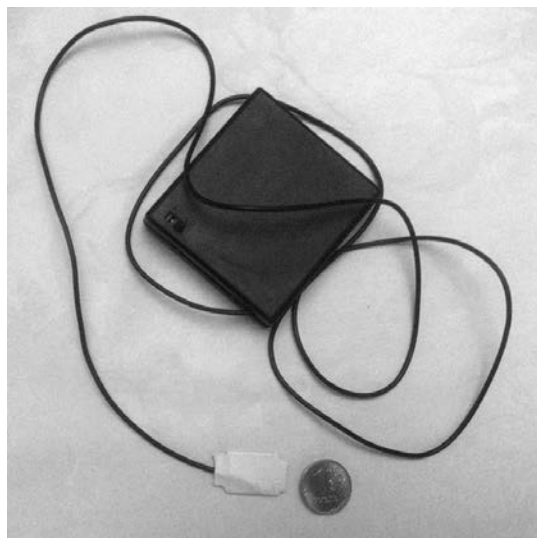


Рис. 1. Беспроводной вариант с базовым модулем.

знанной методики интегральной инструментальной оценки нарушений моторной функции. Приводим результаты наших собственных исследований в этой области.

Описание системы тестирования

Основой созданного нами прибора является миниатюрный датчик ускорений и угловых скоростей – модуль GY-521 MPU-6050. Диапазон измерения угловых скоростей составляет $\pm 250^\circ/\text{с}$. Хотя при тестах на руках и пальцах показания нередко выходят за пределы указанного диапазона, это не является критичным на данном этапе исследования. Размеры датчика (20 × 16 мм) позволяют закрепить его с помощью эластичной манжеты на пальце, руке или ноге пациента, не создавая затруднений в движениях. Ориентация датчика всегда такая, что выходящий из него кабель направлен вдоль соответствующей кости. Датчик тонким гибким кабелем соединяется с микроконтроллером, который связывается с компьютером, используя стандартный разъем

USB, и передает данные на него. На компьютере устанавливается программа, обеспечивающая прием данных, их визуализацию и сохранение в виде файла для дальнейшего анализа.

Имеется также исполнение прибора с использованием беспроводной связи, что дает возможность регистрировать движения, в частности ходьбу, не привязываясь к рабочему месту. В этом случае датчик соединяется с базовым модулем, включающим микроконтроллер, модуль беспроводной передачи данных Bluetooth и отсек под элемент питания (рис. 1). Базовый модуль также фиксируется эластичной манжетой на теле пациента, но в таком месте, что его вес и габариты не нарушают естественного движения. В частности, если датчик находится на пальце или запястье, то базовый модуль – на предплечье, если датчик – на голени, то базовый модуль – на бедре. Информация с датчика транслируется в компьютер с использованием беспроводной связи Bluetooth.

На рис. 2 представлены варианты крепления датчика при выполнении трех типов тестов: сведение–разведение пальцев, пронация–супинация (поворот на 180°) кисти, разгибание–сгибание ноги в колене. Эти тесты используются в клинической практике, врач оценивает качество движений визуально, а количество движений за определенный промежуток времени – с помощью секундомера.

Программа и оценка тестов

Создана программа, позволяющая фиксировать результаты тестов с заданной длительностью (30 с), сохранять их в виде файлов, производить обработку. Дискретность передачи данных по времени составляет 30 мс. На рис. 3 представлен интерфейс программы.

Кнопки “Connect” и “Disconnect” устанавливают и разрывают связь с прибором, в поле “Test” задаются тип теста и сторона, при нажатии кнопки “Start” тест начинается, в реальном времени отрисовывается график, в поле “Счетчик” авто-

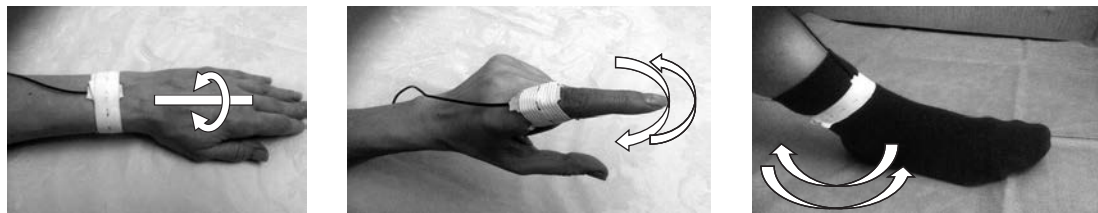


Рис. 2. Фиксация датчика при выполнении трех типов тестов.

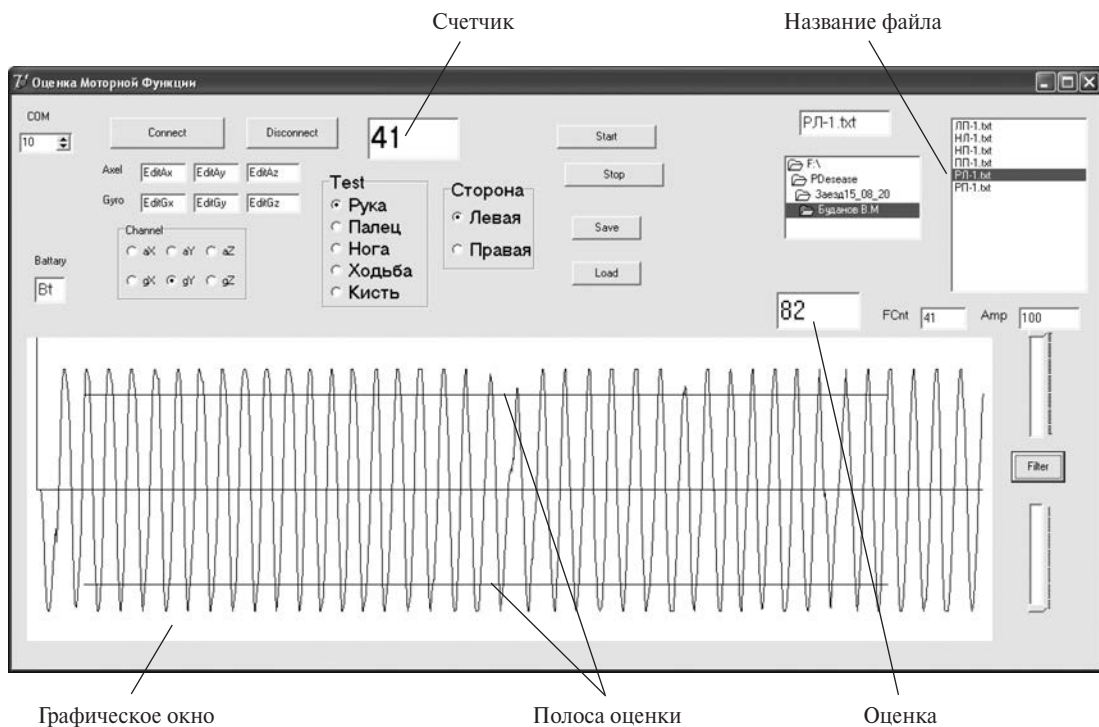


Рис. 3. Интерфейс программы.

матически считается количество движений. При этом автоматически используется нужный канал угловой скорости. Через 30 с тест автоматически заканчивается. После этого результат может быть сохранен в файл с названием, задаваемым в поле “Название файла”. При этом в файле сохраняются данные с датчика, тип теста, результат автоматического счета. Сохраненный файл можно в дальнейшем загрузить, выбрав его в навигаторе и нажав кнопку “Load”, при этом экран будет выглядеть так же, как в момент окончания теста.

Счет осуществляется следующим образом. Учитываются только такие движения, которые выходят за пределы нижней и верхней границ полосы оценки. При выполнении теста эти границы заданы по умолчанию – примерно 1/3 максимального диапазона. После завершения теста или после загрузки ранее выполненного теста можно получить его оценку. При нажатии кнопки “Filter” происходят два этапа обработки. Сначала – фильтрация, при этом значение для данного момента заменяется средним значением в трех точках – данной и двух соседних. Затем производится количественная оценка, в качестве показателя берется произведение автоматически

подбираемой ширины полосы оценки на количество движений, выходящих за границы полосы оценки. При этом границы полосы автоматически выбираются так, чтобы обеспечить максимальное значение оценки.

Результаты представляются как в графическом, так и в численном виде, включая суммарную числовую оценку конкретного теста и их совокупности. На рис. 4 приведены примеры визуально похожих тестов и их оценки. Если исходить из условия, что от пациента требуется выполнить за заданный промежуток времени максимальное количество движений с максимальной амплитудой, то автоматически определенные оценки 46, 42, 28, 35 выглядят логично. Отметим, что при чисто визуальном контроле выполнения тестов врач мог бы заметить разницу в качестве только для 3-го варианта по сравнению с тремя остальными – изменяющаяся амплитуда движений. По количеству движений (30) лучшим оказался бы 2-й вариант. Визуально 1-й и 4-й варианты воспринимались бы как почти одинаковые в силу того, что наблюдения разнесены во времени, тогда как программа дает существенно разные оценки – 46 и 35.

Механический смысл оценки теста

Предположим, что пациент совершает идеальные синусоидальные движения с фиксированной амплитудой A и частотой ω . Тогда соответствующий угол, угловая скорость и угловое ускорение будут меняться как $\alpha = A \sin \omega t$, $\dot{\alpha} = A \cos \omega t$, $\ddot{\alpha} = -A \omega^2 \sin \omega t$. Поскольку измеряется угловая скорость, то ширина полосы оценки будет равна $S = 2A\omega$, а количество движений за заданный промежуток времени T окажется равным

$$n = \frac{T}{2\pi} \omega.$$

В результате оценка теста

$$E = Sn = \frac{T}{\pi} A \omega^2$$

пропорциональна амплитуде ускорения. Таким образом, механический смысл используемой оценки тестов – это оценка амплитуды углового ускорения при ритмичном движении. А поскольку ускорения напрямую связаны с силой, развиваемой соответствующими мышцами, то можно говорить о том, что оценивается контролируемое мышечное усилие.

Результаты тестирования пациентов

Прибор и программа используются для тестирования пациентов в течение почти 2 лет в двух форматах. Первый – разовые или повторяющиеся консультации отдельных пациентов с периодичностью от 3 до 6 мес в медицинском центре “Вэссел Клиник”. Дважды тестирование прошли 109 пациентов (50 мужчин и 59 женщин). Второй формат – проведение курсов реабилитации для групп пациентов длительностью около 2 нед с тестированием в начале и в конце курса. В этом формате тестирование прошли 203 пациента (72 мужчины и 131 женщина). При этом одно тестирование состоит из выполнения 6 тестов – по 3 теста (палец, кисть, нога) для правой и левой сторон. В качестве оценки тестирования берется сумма 6 оценок отдельных тестов. В обоих форматах использование прибора значительно облегчает работу врача.

В первом варианте существенным фактором является возможность объективной оценки динамики развития болезни у пациента на протяжении длительного отрезка времени путем сравнения цифровых показателей выполнения тестов и графической информации. Это является

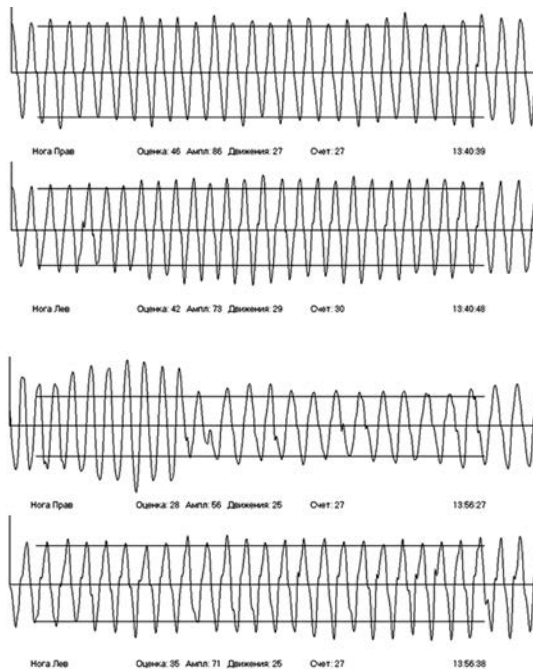


Рис. 4. Примеры оценивания.

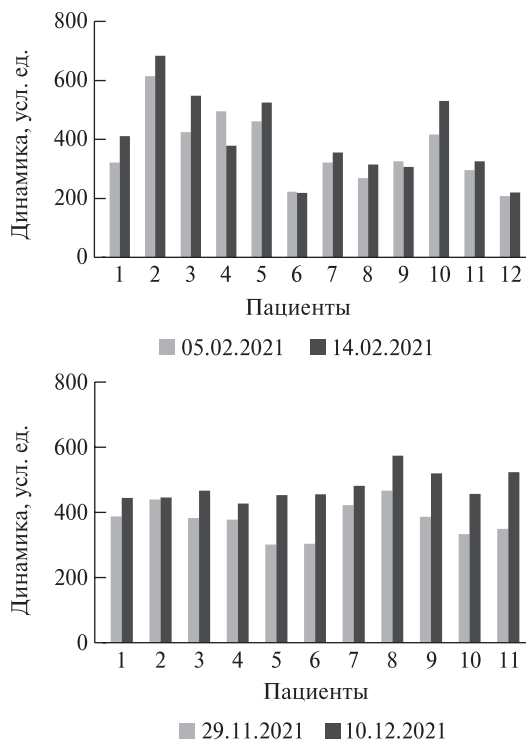


Рис. 5. Динамика состояния пациентов на курсе реабилитации.



особенно существенным, поскольку через длительный интервал времени врач не в состоянии удержать в памяти все подробности предыдущего приема.

Во втором варианте автоматическое тестирование позволяет оценить динамику болезни за короткий промежуток времени под влиянием реабилитационных процедур и изменения лекарственной терапии. На рис. 5 представлены диаграммы для двух реабилитационных курсов с группами из 12 и 11 человек.

Результаты автоматического тестирования находятся в соответствии с клинической оценкой динамики состояния пациентов и позволяют оценить эффективность проведенных курсов лечения. При этом у отдельных пациентов, у которых оценка уменьшилась, для этого имелись объективные обстоятельства, например обострение сопутствующего заболевания.

Заключение

Проведенные исследования показывают, что объективные измерения механических проявлений нарушений моторных функций служат альтернативой существующему комплексу оценочных и инструментальных методов диагностики БП. Возможность объективной количественной оценки позволит выявлять пациентов на более ранних стадиях и отслеживать динамику развития заболевания, поскольку незначительная моторная дисфункция манифестирует до развития первых ярко выраженных симптомов БП и может быть незаметна для глаза.

Созданный прибор и программное обеспечение позволяют применить систематический подход к выбору тестовых испытаний с регистрацией характеристик двигательных функций. Объективные измерения дают возможность оценить эффективность лечения, в том числе с проведением статистического анализа на больших группах испытуемых.

Список литературы

1. Голубев В.Л. и др. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-информ; 2000. 416 с.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008;79(4):368-76.
3. Нодель М.Р. Современные диагностические критерии болезни Паркинсона. *Рос. журн. гериатр. мед.* 2021;1:92-6.
4. Левин О.С. и др. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практ. мед.* 2017;1:45-51.
5. Suchowersky O et al. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):968-75.
6. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина; 2018. 696 с.
7. Uzuegbunam BC et al. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape. *Molecules.* 2020;25(4):977.
8. Stoessl AJ et al. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet.* 2014;384(9942):532-44.
9. Günther M et al. Coupling between muscle activation and EEG during normal walking, intentional stops, and freezing of gait in Parkinson's disease. *Front. Physiol.* 2019;10:687.
10. Khawaldeh S et al. Subthalamic nucleus activity dynamics and limb movement prediction in Parkinson's disease. *Brain.* 2020;143(2):582-96.
11. Berg D et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1600-11.
12. Коцоев Г.А. и др. Оценка критериев MDS, предложенных для установления продромальной стадии болезни Паркинсона, у пациентов с клинически диагностированным заболеванием. *Нервн. бол.* 2021;2:30-4.
13. Тютина Р.Р. и др. Микробиота и болезнь Паркинсона (обзор). *Мед. алфавит.* 2020;1:10-4.
14. Van Kessel SP, El Aidy S. Bacterial metabolites mirror altered gut microbiota composition in patients with Parkinson's disease. *J. Parkinson's Dis.* 2019;9(Suppl 2):S359-70.
15. Гусев Е.И. и др. Разработка ранней диагностики болезни Паркинсона и комплексный экономический анализ эффекта от ее внедрения. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2021;121(1):9-20.
16. Buckley C et al. The role of movement analysis in diagnosing and monitoring neurodegenerative conditions: insights from gait and postural control. *Brain Sci.* 2019;9(2):34.
17. Пономарев В.В. и др. Инновационные методы инструментальной диагностики болезни Паркинсона. *Леч. дело.* 2015;4(44):13-8.
18. Потрясова А.Н. и др. Комплексная оценка постральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона. *Нервн. бол.* 2018;2:12-7.
19. Feller KJ et al. Sensory re-weighting for postural control in Parkinson's disease. *Front. Hum. Neurosci.* 2019;13:126.
20. Shawen N et al. Role of data measurement characteristics in the accurate detection of Parkinson's disease symptoms using wearable sensors. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2020;17(1):52.
21. Ferreira-Sánchez MDR et al. Quantitative measurement of rigidity in Parkinson's disease: a systematic review. *Sensors (Basel).* 2020;20(3):880.

Предикторы эффективности DBS при отборе пациентов с болезнью Паркинсона на хирургическое лечение

В.В. Ващилин, С.А. Лихачев, А.Г. Буняк, В.В. Алексеевец, Т.С. Павловская

*ГУ “Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии”
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь)*

Ключевым фактором благоприятных результатов глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation, DBS) является тщательный отбор пациентов с болезнью Паркинсона (БП), предполагающий оценку индивидуального соотношения риска и пользы [1].

Несмотря на разработку компьютерных систем принятия решений при отборе пациентов для DBS, “золотым стандартом” остается традиционная оценка соответствия пациента принятым критериям, осуществляемая неврологом и нейрохирургом – специалистами в области двигательных расстройств [2]. Процесс отбора, проводимый в конкретных центрах, может различаться и основываться на внутренних регулирующих документах, проводиться с участием невролога, нейрохирурга, психиатра, нейрофизиолога, а в ряде случаев и других специалистов.

Пациенты с ранним началом БП, хорошим ответом на терапию препаратами леводопы, на фоне приема которой развиваются труднокорригируемые двигательные осложнения, являются наиболее подходящими кандидатами для DBS. Вместе с тем у пациентов с БП инвалидизирующие симптомы могут быть нечувствительны к дофаминергическим препаратам, поскольку обусловлены поражением структур за пределами черной субстанции. В связи с этим в процессе отбора пациентов для DBS важно оценить, в какой степени леводопанечувствительные симптомы могут влиять на качество жизни при DBS.

В большинстве клинических исследований эффективности DBS из анализа были исключены пациенты старше 75 лет. Пожилой возраст обсуждается в качестве независимого предиктора эффекта DBS, однако в наибольшей степени опасения, связанные с пожилым возрастом, обусловлены сопутствующими заболеваниями, снижением когнитивных функций, более высо-

кой частотой резистентных к леводопе симптомов, таких как дизартрия, дисфагия, поструральная неустойчивость [3]. В нашем Центре мы не рассматриваем пожилой возраст в качестве ограничивающего фактора, однако пожилые пациенты имеют больший риск послеоперационных осложнений, меньшую ожидаемую продолжительность жизни, что влияет на соотношение риска и пользы DBS.

Анализ коморбидной патологии является важной составляющей при оценке соотношения риска и пользы для кандидатов на хирургическое вмешательство. Из клинических исследований исключаются пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями, поэтому практически отсутствуют работы, посвященные анализу частоты осложнений или исходов с дооперационной коморбидностью. В нашем Центре сопутствующая патология, такая как злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, инфекционные заболевания и другие серьезные неврологические и соматические заболевания, увеличивающие риск хирургических осложнений или в значительной степени снижающие ожидаемую продолжительность жизни, рассматривается как противопоказание к DBS.

Выполнение магнитно-резонансной томографии с проведением нейронавигации позволяет выявить структурные поражения головного мозга, совместно с другими факторами являющиеся противопоказаниями для DBS. Среди них наиболее часто встречались выраженная гидроцефалия, значительная лейкоэнцефаломалиция, признаки атипичного паркинсонизма.

В настоящее время отсутствует единое мнение о степени выраженности моторных проявлений, определяющих необходимость выполнения DBS, позволяющих прогнозировать ожидаемые результаты DBS или являющихся фактором, огра-



ничающим возможность проведения оперативного лечения. Значительное улучшение после DBS могут демонстрировать как пациенты с высокой суммой баллов по моторной части оценочных шкал, так и с плохо купируемым тремором или моторными дискинезиями. Индивидуальный подход наряду с оценкой клинических проявлений заболевания требует учета профессионального статуса и социальных функций в качестве факторов, влияющих на инвалидизацию.

Длительность заболевания не является решающим фактором при отборе пациентов для DBS. В ряде исследований продемонстрирована успешность DBS у пациентов на ранних стадиях БП. Однако раннее проведение DBS (менее 5 лет от начала заболевания) увеличивает риск включения пациентов с атипичным паркинсонизмом. При этом возможность развития неблагоприятных событий, связанных с хирургическим лечением, в том числе тяжелых осложнений, таких как внутримозговые гематомы (они встречаются в 1–2% случаев), требует принятия этих рисков пациентом с относительно легкой клинической картиной на ранней стадии заболевания.

Эффект от приема леводопы является наиболее простым, наглядным и широко признанным предиктором эффективности DBS. Оценка полезных и неблагоприятных двигательных эффектов леводопы является обязательным условием при проведении отбора. В качестве порогового значения, ниже которого DBS не следует выполнять, нами, как и в большинстве других центров, используется 30% улучшение по III части шкалы UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — унифицированная шкала оценки БП) в периоде "включения". Вместе с тем этот критерий неприменим у пациентов с устойчивым к медикаментозной терапии тремором. Сложности также вызывает оценка наилучшего и наихудшего состояния двигательных функций. Так, пациенты не всегда могут выдержать 12-часовой перерыв в приеме леводопы, в ряде случаев они отмечают развитие наихудшего состояния во 2-й половине дня. В качестве лучшего предиктора результатов DBS предлагается оценка наилучшего состояния моторных функций на фоне леводопатерапии [4]. Общепринято считать, что симптомы, которые остаются в лучшем двигательном состоянии на пике действия леводопы, вероятно, не улуч-

шатся при DBS, за исключением высокоамплитудного тремора, для которого DBS может быть эффективнее дофаминергических препаратов.

Не следует выполнять DBS пациентам, наиболее инвалидизированным за счет развития застываний или постуральной неустойчивости. Хирургическое лечение может вызвать проблемы с походкой у некоторых из таких больных [5]. Однако положительное влияние DBS может отмечаться в отношении леводопачувствительных симптомов.

Ожидания пациентов не всегда соответствуют действительности, и после тщательной оценки индивидуального соотношения риска и возможной пользы требуется объяснение реалистичных потенциальных преимуществ операции. Сотрудничество с пациентом будет требоваться как в период послеоперационной настройки параметров стимуляции и адаптации к новым схемам медикаментозной терапии, так и на протяжении всей последующей жизни с DBS. Расстройства личности, отсутствие взаимопонимания с пациентом, препятствующие необходимому сотрудничеству, также могут явиться фактором, ограничивающим данный вид оперативного вмешательства.

Проведение мультидисциплинарной бригадой клинического отбора кандидатов для DBS, основанного на анализе комплекса факторов, является обязательным условием получения оптимального результата. Вместе с тем, чтобы избежать разочарования в результатах хирургического лечения, необходимо детально информировать пациента и получить его согласие с учетом личных особенностей, имеющихся социальных и профессиональных проблем.

Список литературы

1. Bronstein JM et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch. Neurol.* 2011;68(2):165.
2. Oyama G et al. Selection of deep brain stimulation candidates in private neurology practices: referral may be simpler than a computerized triage system. *Neuromodulation.* 2012;15(3):246-50; discussion 250.
3. Lang AE et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov. Disord.* 2006;21(Suppl 14):S171-96.
4. Fraix V et al. Subthalamic nucleus stimulation in tremor dominant parkinsonian patients with previous thalamic surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76(2):246-8.
5. Ferraye MU et al. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Mov. Disord.* 2008;23(Suppl 2):S489-94.

Нарушения кальциевой сигнализации в клеточных моделях болезни Гентингтона

В.А. Вигонт¹, Д.А. Грехнёв¹, О.С. Лебедева²,
Л.Д. Беликова^{2,3}, С.А. Ключников⁴, Е.В. Казначеева¹

¹ ФГБУН “Институт цитологии” РАН (Санкт-Петербург)

² ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр
физико-химической медицины” ФМБА России (Москва)

³ ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”

⁴ ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ) является тяжелым аутосомно-доминантным нейродегенеративным расстройством, вызванным экспансией CAG-повторов в гене, кодирующем белок гентингтин. В норме длина тракта, состоящего из кодируемых данными повторами остатков глутамина, не должна превышать 35 остатков, в то время как более длинные полиглутаминовые тракты приводят к заболеванию. При этом чем длиннее будет полиглутаминовый тракт, тем в более раннем возрасте начнут проявляться первые симптомы и тем тяжелее будет протекать заболевание [1].

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости БГ, порядка 4–10 случаев на 100 тыс. населения, данное заболевание активно изучается, и многие прорывы в понимании механизмов патологических процессов в центральной нервной системе и разработке нейропротективных терапевтических препаратов неразрывно связаны именно с ним [2]. Поскольку БГ носит наследственный характер и связана с мутацией в конкретном гене, ее относительно легко моделировать. Благодаря этому клеточные и животные модели БГ представляют собой уникальную платформу для изучения молекулярных механизмов нейродегенерации, особенностей патологического протеостаза и клеточной сигнализации, поиска новых терапевтических мишеней и скрининга потенциально лекарственных соединений. Возможно, именно БГ станет первым нейродегенеративным заболеванием, молекулярные основы которого будут полностью изучены, что не только поспособствует излечению пациентов с БГ, но и даст существенный импульс в разработке подходов к терапии таких социально значимых распространенных нейродегенеративных

патологий, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Моделирование БГ

Для того чтобы эффективно изучать нейродегенеративные патологии, необходимо иметь адекватные модели, в полной мере отражающие нарушения функционирования клеток органов и систем, присущие заболеванию. Для БГ было создано множество животных и клеточных моделей, адекватно реконструирующих патологическую картину заболевания. Животные модели БГ исключительно разнообразны и включают в себя организмы различного уровня сложности: от дрожжей до приматов. Среди наиболее распространенных вариантов можно выделить мышинные модели BACHD, YAC128 и R6/2 [3]. Большинство животных моделей связаны с генетическими способами заставить организм экспрессировать ген мутантного гентингтина для воспроизведения патологического фенотипа. В то же время встречаются и негенетические модели, позволяющие получить сходный с БГ фенотип с помощью инъекций 3-нитропропионовой или хинолиновой кислоты [4, 5].

В качестве клеточных моделей использовались как иммортализованные линии клеток, так и первичные культуры нейронов и глии [6]. Здесь важно отметить, что наряду с моделями, экспрессирующими полноразмерный мутантный гентингтин или его N-концевой фрагмент, часто встречались модели, содержащие только сам длинный полиглутаминовый тракт. Такие модели имеют право на существование, но ограничены в применении и не могут считаться адекватными моделями именно БГ, поскольку на сегодняшний день известно 9 различных заболеваний, связан-



ных с полиглутаминовой экспансией в различных генах. Данные заболевания существенно различаются по клинико-физиологическим характеристикам, имеют различные паттерны нейрональной гибели и не могут быть адекватно воспроизведены только с помощью длинного полиглутаминового тракта без учета того белка, в котором этот тракт находится. Таким образом, подобное моделирование заболеваний не дает нужной специфичности и малоэффективно для разработки таргетной терапии.

Одним из наиболее существенных прорывов в моделировании нейродегенеративных патологий стало открытие индуцированной плюрипотентности [7]. С помощью экспрессии факторов Яманаки фибробласты, полученные из биоптата пациента, репрограммируют в так называемые индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), а затем дифференцируют ИПСК в подходящий тип клеток. Такие модели можно назвать пациентспецифичными. Огромное преимущество пациентспецифичных моделей наследственных заболеваний заключается в эндогенной экспрессии мутантных генов. Также важным моментом является возможность моделировать заболевания именно на тех типах клеток, которые наиболее сильно поражаются при конкретных патологиях. Применительно к нейродегенеративным заболеваниям такой подход дает возможность не просто исследовать молекулярный патогенез на нейронах человека, но и с помощью направленной дифференцировки сравнивать нарушения внутриклеточных процессов на различных типах нейронов. Таким образом, развитие пациентспецифичных моделей, в том числе за счет трехмерного культивирования, и протоколов дифференцировки позволит приблизиться к разрешению одной из наиболее интригующих проблем современной нейробиологии, а именно селективной гибели нейронов при различных нейродегенеративных заболеваниях. Еще одной возможностью, которую открывает перед учеными использование пациентспецифичных моделей, является изучение спорадических случаев различных патологий, не связанных с мутациями в конкретных генах и потому крайне сложных для моделирования *in vitro* другими способами. Применительно к БГ пациентспецифичные модели также дали возможность изучать патологические проявления для аллелей с низким числом повторов, т.е. для

пациентов, у которых длина полиглутаминового тракта мутантного гентингтина невелика и находится на границе с нормой, лишь немного превышая ее. В отличие от пациентспецифичных нейронов с большим числом САG-повторов, демонстрирующих очевидные нарушения внутриклеточной сигнализации, в более ранних моделях, основанных на экзогенной экспрессии низкочисленного гентингтина, как правило, не выявлялось существенных отличий от контроля.

Нарушения кальциевой сигнализации при БГ

Ионы кальция являются одним из наиболее важных внутриклеточных посредников, контролирующих широкий спектр клеточных процессов — от экспрессии генов и мышечных сокращений до пролиферации и апоптоза. Нарушения кальциевой сигнализации были отмечены при множестве заболеваний, включая нейродегенеративные [8–13]. Кальциевая гипотеза нейродегенерации, постулирующая центральную роль нарушения кальциевого гомеостаза в развитии нейродегенеративных заболеваний, была сформулирована еще в 1984 г. и получила новый импульс в 2004 г. [14, 15].

При БГ происходят множественные и мультинаправленные нарушения клеточного метаболизма и сигналинга [16]. Про кальциевую сигнализацию при БГ также можно сказать, что она дестабилизирована сразу по множеству направлений, включая приток кальция через рецептор NMDA, изменение экспрессии генов, кодирующих кальцийсвязывающие белки и взаимодействие с ними мутантного гентингтина, влияние мутантного гентингтина на депонирование кальция митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом [17–24]. Дестабилизация содержания кальция в эндоплазматическом ретикулуме за счет прямого взаимодействия мутантного гентингтина с рецептором IP_3 и потенцированием последнего [23, 24] позволила нам сформулировать гипотезу о нарушении притока кальция через депо-управляемые каналы, активация которых происходит в ответ на понижение уровня кальция во внутриклеточных депо, роль которых в различных клетках играет, как правило, эндоплазматический или саркоплазматический ретикулум.

Вообще, депо-управляемый вход кальция является одним из наиболее общих типов притока

ионов кальция в клетку, он характерен как для электронеозбудимых клеток, так и для нейронов. В 2011 г. при использовании модели БГ, основанной на экзогенной экспрессии полноразмерного гентингина с длиной тракта 138 остатков глутамина в клетках нейробластомы человека SK-N-SH, мы впервые показали, что в БГ-специфичных клетках депо-управляемый вход оказался значительно повышен по сравнению с контрольными клетками, экспрессирующими нормальный гентингин, либо с интактными клетками SK-N-SH [25]. В той статье депо-управляемый вход был впервые постулирован как перспективная мишень для разработки лекарств против БГ, а также был найден новый ингибитор депо-управляемого входа – соединение EVP4593, имеющее перспективы использования в фармакологии [25]. Ранее данное соединение было известно в качестве антагониста НК-кВ сигнального пути [26], мы же впервые показали его действие на депо-управляемые каналы, продемонстрировав, что аномально увеличенный депо-управляемый вход может быть снижен аппликацией соединения EVP4593 в концентрации 300 нМ [25]. В дальнейшем полученные эффекты патологического увеличения депо-управляемого входа кальция были подтверждены на моделирующих БГ клетках нейробластомы мыши Neuro2A [27], а также на первичной культуре срединных шипиковых нейронов стриатума мыши (СШН) [27], что имеет особенную ценность, поскольку именно данный тип нейронов является наиболее уязвимым при БГ [28].

Все вышеописанные модели были основаны на трансфекции либо лентивирусной инфекции, призванных доставить в клетки генетические конструкции для экспрессии полноразмерного мутантного гентингина со 138 остатками глутамина в тракте либо его N-концевого фрагмента, содержащего мутантный полиглутаминовый тракт. Однако столь длинные тракты являются скорее экзотикой, характерной для редких случаев младенческой формы заболевания. Известно, что длина тракта прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания и обратно коррелирует с возрастом манифестации первых его симптомов [1]. Мы поставили цель изучить возможные нарушения кальциевой сигнализации в низкоповторных моделях БГ, что стало возможным благодаря пациентспецифичным ИПСК, которые

были дифференцированы в ГАМКергические СШН [29]. В исследуемых нами 3 нейрональных пациентспецифичных линиях длина тракта мутантного гентингина составляла 40, 42 и 47 остатков глутамина. В качестве контроля мы использовали 2 линии нейронов, полученных в ходе репрограммирования фибробластов здоровых доноров, и 1 линию нейронов, полученную в результате дифференцировки эмбриональных стволовых клеток также от здорового донора. Мы убедительно показали, что в таких низкоповторных моделях депо-управляемый вход кальция двукратно повышен в любой из БГ-специфичных линий по сравнению с любой контрольной линией [29]. При этом уровень депо-управляемого входа в здоровых нейронах, полученных из ИПСК либо эмбриональных стволовых клеток, не различался [29]. Таким образом, увеличение депо-управляемого входа кальция является хорошо воспроизводимым параметром и даже может являться одним из маркеров заболевания. Поскольку все пациенты с БГ из нашей выборки были гетерозиготами по гену, кодирующему гентингин, мы с использованием аллельспецифичного нокдауна мутантного гена убедительно доказали, что наблюдаемое увеличение уровня депо-управляемого входа кальция в БГ-специфичных нейронах связано именно с экспрессией мутантного гентингина.

Дальнейшие исследования с использованием ювенильной пациентспецифичной модели БГ (мутантный гентингин с длиной тракта 76 остатков глутамина) [30] показали, что уровень входа кальция через депо-управляемые каналы в БГ-специфичных клетках не зависит от длины полиглутаминового тракта мутантного гентингина: выраженность эффекта для ювенильной модели оказалась такой же, как и для низкоповторных моделей [29, 30], что, вероятно, может быть связано с лимитом порообразующих субъединиц каналов либо белков, их активирующих. Таким образом, даже небольшой длины полиглутаминового тракта, выходящей тем не менее за границы нормы, уже достаточно, чтобы выражено дестабилизировать работу депо-управляемых каналов.

Кроме того, на примере ювенильной модели БГ нам удалось показать, что уровни белка гентингина, а также известного активатора депо-управляемых каналов – сенсора кальция в эндоплазматическом ретикулуме STIM2 двукратно



повышены в БГ-специфичных нейронах. Более того, у ранее изученного ингибитора депо-управляемого входа EVР4593 обнаружился эффект снижать уровни гентингина и STIM2 при длительной инкубации с клетками в течение 24–48 ч [30]. Впоследствии это увеличение было подтверждено и на низкоповторных моделях [30]. Данный эффект также может вносить вклад в нейропротекторные свойства EVР4593, которые он проявлял на различных моделях БГ [25, 27, 29]. Дополнительные исследования показали, что патологическое увеличение депо-управляемого тока в БГ-специфичных СШН связано именно с повышенным уровнем активатора STIM2, что подтверждается чувствительностью токов к G418, известному ингибитору STIM2, а также к снижению уровня STIM2 вследствие инкубации клеток с EVР4593 либо вследствие shRNA-опосредованного нокдауна [30]. Ранее мы продемонстрировали, что EVР4593 способно в остром эксперименте ингибировать вход кальция через различные типы депо-управляемых каналов [31]; это позволило сделать предположение о том, что мишенью EVР4593 является скорее какой-либо общий регуляторный белок, нежели каналообразующие субъединицы. Косвенные данные наталкивают на мысль, что таким белком может оказаться активатор депо-управляемых каналов STIM2, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения либо опровержения этой гипотезы. В настоящий момент прямая молекулярная мишень для EVР4593 неизвестна, хотя некоторые работы предполагают в качестве мишени митохондриальный комплекс I [32].

Помимо дисфункции депо-управляемых каналов мы также показали увеличение потенциал-управляемого кальциевого входа в БГ-специфичных СШН по сравнению с нейронами, полученными в результате репрограммирования клеток здоровых доноров [28]. Зарегистрированные токи были частично чувствительны к ингибитору L-типа потенциал-управляемых кальциевых каналов нифедипину, что говорит о возможном вкладе данного типа каналов в патологический кальциевый гомеостаз при БГ.

Заключение

Проведенные за последнее десятилетие исследования позволили прочно связать патогенез БГ со значительными нарушениями в кальциевой

сигнализации и утвердить депо-управляемые кальциевые каналы в качестве важной молекулярной мишени для таргетной терапии этого заболевания. Полученные и электрофизиологически охарактеризованные пациентспецифичные модели БГ стали важной платформой для изучения молекулярных основ нейродегенерации и планируются к использованию в качестве модельного объекта для проведения скрининга потенциально лекарственных соединений, в том числе с кальций-модулирующей активностью. Одним из перспективных соединений нейропротекторного характера можно считать ингибитор депо-управляемых кальциевых каналов EVР4593, однако сложности, связанные с подтверждением его непосредственной молекулярной мишени, затрудняют переход к доклиническим и клиническим испытаниям. В настоящий момент ведется работа по изучению нарушений кальциевой сигнализации в полученных из ИПСК БГ-специфичных нейронах различных типов для того, чтобы попытаться понять причины избирательной гибели СШН при БГ и заложить фундамент для **кальциевой гипотезы селективной уязвимости нейронов** при различных нейродегенеративных патологиях.

Работа поддержана грантом РФФ № 22-14-00218.

Список литературы

1. Illarioshkin SN et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994;36(4):630-5.
2. Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний. *Бюл. Нац. общ. изуч. бол. Паркинсона расстр. движ.* 2016;1:3-11.
3. Farshim PP et al. Mouse models of Huntington's disease. *Methods Mol. Biol.* 2018;1780:97-120.
4. Borlongan CV et al. 3-nitropropionic acid animal model and Huntington's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997;21(3):289-93.
5. Lelos MJ, Dunnett SB. Generating excitotoxic lesion models of Huntington's disease. *Methods Mol. Biol.* 2018;1780:209-20.
6. Колобкова Ю.А. и др. Болезнь Хантингтона: нарушения кальциевой сигнализации и модели для изучения развития патологии. *Acta Naturae.* 2017;2(33):35-49.
7. Takahashi et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131(5):861-72.
8. Berridge MJ. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease. *Physiol. Rev.* 2016;96(4):1261-96.
9. Bezprozvanny I. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol. Med.* 2009;15(3):89-100.

10. Egorova P et al. Disturbed calcium signaling in spinocerebellar ataxias and Alzheimer's disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015;40:127-33.
11. Grekhnev DA et al. Patient-specific iPSCs-based models of neurodegenerative diseases: focus on aberrant calcium signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2):624.
12. Secondo A et al. On the role of store-operated calcium entry in acute and chronic neurodegenerative diseases. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:87.
13. Surmeier DJ et al. Calcium and Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;483(4):1013-9.
14. Khachaturian ZS. Towards theories of brain aging. In: *Handbook of studies on psychiatry and old age.* Kay DW, Burrows GD, eds. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1984: 7-30.
15. Bezprozvanny I, Hayden MR. Deranged neuronal calcium signaling and Huntington disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;322(4):1310-7.
16. Иллариошкин СН и др. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона. *Биохимия.* 2018;83(9):1299-310.
17. Fan MM et al. Altered NMDA receptor trafficking in a yeast artificial chromosome transgenic mouse model of Huntington's disease. *J. Neurosci.* 2007;27(14):3768-79.
18. Fan MMY et al. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Prog. Neurobiol.* 2007;81(5-6):272-93.
19. Czeredys M et al. Expression of genes encoding the calcium signalosome in cellular and transgenic models of Huntington's disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2013;6:42.
20. Luthi-Carter R et al. Dysregulation of gene expression in the R6/2 model of polyglutamine disease: parallel changes in muscle and brain. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11(17):1911-26.
21. Choo YS et al. Mutant huntingtin directly increases susceptibility of mitochondria to the calcium-induced permeability transition and cytochrome c release. *Hum. Mol. Genet.* 2004;13(14):1407-20.
22. Panov AV et al. Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. *Nat. Neurosci.* 2002;5(8):731-6.
23. Tang TS et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1. *Neuron.* 2003;39(2):227-39.
24. Tang TS et al. Disturbed Ca²⁺ signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102(7):2602-7.
25. Wu J et al. Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment. *Chem. Biol.* 2011;18(6):777-93.
26. Tobe M et al. A novel structural class of potent inhibitors of NF-kappa B activation: structure-activity relationships and biological effects of 6-aminoquinazoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2003;11(18):3869-78.
27. Vigont V et al. Both Orai1 and TRPC1 are involved in excessive store-operated calcium entry in striatal neurons expressing mutant huntingtin exon 1. *Front. Physiol.* 2015;6:337.
28. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 1998;57(5):369-84.
29. Nekrasov ED et al. Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol. Neurodegener.* 2016;11:27.
30. Vigont VA et al. STIM2 mediates excessive store-operated calcium entry in patient-specific iPSC-derived neurons modeling a juvenile form of Huntington's disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:625231.
31. Vigont V et al. Patient-specific iPSC-based models of Huntington's disease as a tool to study store-operated calcium entry drug targeting. *Front. Pharmacol.* 2018;9:696.
32. Krishnathas R et al. Identification of 4-N-[2-(4-phenoxyphenyl)ethyl]quinazoline-4,6-diamine as a novel, highly potent and specific inhibitor of mitochondrial complex I. *MedChemComm.* 2017;8(3):657-61.



Общие итоги 2-летнего применения в Российской Федерации фокусированного ультразвука под контролем МРТ в лечении двигательных расстройств

Р.М. Галимова^{1,2}, Д.И. Набиуллина², С.Н. Иллариошкин³, Ш.М. Сафин¹, Ю.А. Сидорова², Г.Н. Ахмадеева^{1,2}, Н.Р. Мухамадеева^{1,2}, О.В. Качемаева^{1,2}, Н.Ш. Загидуллин², Д.Р. Терегулова^{1,2}, Д.К. Крекотин², И.В. Бузаев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа)

² ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии»

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

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение

Фокусированный ультразвук под контролем МРТ (МР-ФУЗ) является новой, интенсивно развивающейся технологией функционального стереотаксического лечения двигательных расстройств и ряда других заболеваний центральной нервной системы, которая существенно расширяет возможности традиционной абляционной (деструктивной) нейрохирургии [1–3]. Ее главное достоинство – неинвазивность (при осуществлении ультразвуковой деструкции не наносятся фрезевые отверстия и не нарушается целостность костей черепа), что выгодно отличает данную методику от традиционной радиочастотной термоабляции, требующей введения электрода непосредственно в вещество мозга.

Базовой основой МР-ФУЗ является комбинация термического эффекта фокусированных волн ультразвука в ткани и МРТ-навигации с функциями интраоперационной визуализации и термометрии в реальном времени [1]. С помощью нейрохирургической системы INSIGHTEC EXABLATE, содержащей 1024 пьезоэлемента с частотой 650 кГц, выполняется контролируемое неинвазивное термическое воздействие на мозг фокусируемыми в «точке цели» ультразвуковыми лучами с высочайшей точностью (погрешность 0,50–0,75 мм) без использования ионизирующего излучения, разрезов, необходимости наркоза [1, 4]. Результаты лечения первых 10 пациентов в мире с экстрапирамидной патологией были представлены в 2009 г., а спустя короткое время метод был одобрен в США, Европе и (в 2017 г.) – в нашей стране. Первоначально МР-ФУЗ был зарегистрирован для лечения эс-

сенциального тремора (ЭТ), а затем – для купирования тремора при болезни Паркинсона (БП) и лечения ряда других состояний [5]. Эффективность МР-ФУЗ-таламотомии у пациентов с ЭТ подтверждена в открытых и контролируемых исследованиях, показавших уменьшение тремора рук в среднем на 56–70% и стойкость полученного эффекта при наблюдении до 4 лет [6, 7]. При этом было зарегистрировано уменьшение инвалидизации пациентов со значительным улучшением самообслуживания (еда, питье и т.д.). Результаты лечения паркинсонического тремора с использованием технологии МР-направленного фокусированного ультразвука также весьма благоприятны [8]. В мире также получен опыт лечения дистонии и других двигательных расстройств с использованием МР-ФУЗ. Большинство наблюдавшихся зарубежными авторами побочных эффектов были легкими и обычно разрешались к концу 1-го года, при этом не было зарегистрировано таких типичных для открытых операций осложнений, как кровоизлияние в мозг или инфекции.

В последнее время активно обсуждаются потенциал и перспективы МР-ФУЗ в лечении невропатической боли, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, эпилепсии, опухолей головного мозга, постепенно накапливается опыт таких вмешательств.

Важнейшие преимущества МР-ФУЗ (помимо неинвазивности) – возможность проведения пробных соникаций (в процессе которых температура воздействия не доводится до стадии необратимой деструкции, но позволяет добиться этапа обратимого «выключения» церебральной

мишени, на которой фокусируются ультразвуковые лучи) и возможность повторных интраоперационных осмотров пациента с целью исключения побочных эффектов и коррекции параметров воздействия. Всё это гарантирует безопасность и эффективность лечения с использованием МР-ФУЗ [9].

Первая в России операция (таламотомия) с использованием МР-ФУЗ была сделана 5 мая 2020 г. на базе ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе [4, 10]. Впервые в мире в связи с пандемией COVID-19 внедрение технологии МР-ФУЗ на первых процедурах, выполненных нейрохирургом Р.М. Галимовой, проходило с помощью телемедицины; при этом было обеспечено виртуальное присутствие прокторов Insightec – Р. Wregg (Великобритания), Т. Case (Испания), D. Molchanov (Россия), а также кураторов проекта – президента Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, члена-корреспондента РАН С.Н. Иллариошкина и главного внештатного нейрохирурга МЗ РБ Ш.М. Сафина. Создание виртуального присутствия прокторов в операционной с помощью видеокамер и микрофонов позволило провести новую сложную нейрохирургическую операцию эффективно и без осложнений. За 2 года активной работы в центре было выполнено более 90 успешных операций с использованием МР-ФУЗ (рис. 1, 2). Вся эта работа начиналась и продолжается в настоящее время под научно-методическим руководством и в тесном сотрудничестве с Научным центром неврологии и Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

Результаты и обсуждение

Эссенциальный тремор. Наибольший опыт использования МР-ФУЗ в мире на сегодняшний день получен у пациентов с ЭТ. Это тем более важно, что свыше 25% пациентов не поддаются медикаментозному лечению или плохо его переносят [11, 12]. Несмотря на “доброкачественный” характер данного заболевания, в тяжелых случаях ЭТ может наступать выраженная инвалидизация, и тогда хирургическое лечение является единственным способом облегчить состояние пациента.

Нами проведена таламотомия с использованием системы МР-ФУЗ (ExAblate 4000, Insightec)



Рис. 1. Интраоперационный контакт с пациентом во время применения МР-ФУЗ.

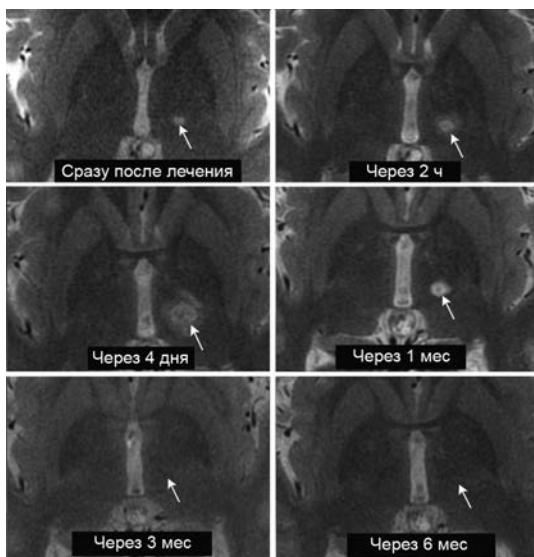


Рис. 2. Динамика очага (стрелка) в проекции Vim-ядра на протяжении нескольких месяцев после лечения с помощью МР-ФУЗ.

у 26 пациентов с тяжелым рефрактерным ЭТ (17 мужчин и 9 женщин). У пациентов не было противопоказаний к такому виду лечения, в том числе значительного снижения когнитивных функций, приема антикоагулянтов или дезагрегантов, опухолей и сосудистых мальформаций головного мозга, противопоказаний к МРТ (клаустрофобия, установленный электрокардиостимулятор и т.д.). Медиана возраста оперированных больных составила 46,00 (34,50; 64,50) года (разброс – от 21 до 82 лет); мужчины и женщины по этому показателю статистически значимо не различались.

У 22 из 26 больных проведено одностороннее вмешательство: левый таламус с воздействием на симптомы со стороны правой половины тела – 16 пациентов; правый таламус, левая половина тела – 6. В литературе описана возможность лечения ЭТ с обеих сторон поэтапно с интервалом 6–9 мес [13]. В нашем исследовании таким образом были пролечены 2 больных. Кроме того, 2 пациентам с ЭТ операция проведена с обеих сторон сразу за одну процедуру. Для оценки эффективности операции использовалась шкала клинической оценки тремора (clinical rating scale for tremor, CRST) [14].

Удовлетворительный результат лечения ЭТ методом МР-ФУЗ был достигнут у 25 из 26 пациентов (96%). У 1 пациентки результат не получен, что, вероятно, связано с другим генезом дрожательного гиперкинеза (ЭТ бывает чрезвычайно сложно с уверенностью дифференцировать от многочисленных двигательных синдромов-фенокопий) [11]. Улучшение по шкале CRST составило на стороне операции 64,73%, на контрольной – 10,16%, по полной шкале – 37,51%. Интраоперационные побочные эффекты: головная боль при соникации (42,3%), головокружение (15,4%), тошнота (11,5%), рвота (7,7%), онемение у 1 пациента, атаксия у 1 пациента, патологическая реакция на холод у 1 пациента. Симптомы прошли сразу после операции. У 5 пациентов отмечена неустойчивость походки, которая полностью прошла через 2 нед. Медиана периода послеоперационного наблюдения – 109,0 (53,0; 231,0) дней, максимально – 625 дней. За время наблюдения ни у одного пациента не отмечено возврата (при полном исчезновении гиперкинеза) либо усиления тремора (при его уменьшении после операции).

Целесообразно более подробно представить патологическую реакцию на контакт головы с охлаждающим контуром, наполненным холодной водой, – в доступной нам литературе мы таких описаний не встретили. Нами сделано первое наблюдение пациента, который при укладывании на стол и заполнении системы холодной водой почувствовал озноб и нарушение дыхания с падением артериального давления. Указанные побочные эффекты были быстро устранены после снятия пациента со стола с помощью симптоматической терапии. Далее нами была проведена специальная подготовка: консультация аллерголога (тесты на холодовую аллергию отрицательные), психотерапия по поводу пани-

ческих атак. После такой подготовки процедуру МР-ФУЗ удалось выполнить, однако через 1,5 ч операции симптомы повторились, что вынудило снять пациента со стола с удовлетворительным, но не идеальным эффектом.

Таким образом, эффективность МР-ФУЗ при ЭТ составила 96% без отдаленных осложнений. Полученные результаты хирургического лечения полностью соответствуют результатам ведущих мировых клиник, применяющих МР-ФУЗ-таламотомию при ЭТ.

Существуют единичные публикации об ограниченном опыте поэтапной двусторонней МР-ФУЗ-таламотомии у пациентов с тремором [13, 15]. Недавние исследования (BEST-FUS phase 2 trial) позволяют заключить, что такая операция может быть выполнена и имеет разумный профиль безопасности, сходный с таковым при односторонней таламотомии, она уменьшает тремор и повышает качество жизни пациентов с ЭТ [16]. В доступной литературе мы не нашли публикаций о проведении одномоментной двусторонней таламотомии с помощью МР-ФУЗ. Между тем метод МР-ФУЗ, по-видимому, предоставляет такую возможность, поскольку он гораздо более точен в воздействии на очаг и не повреждает мозг по пути проведения инструментов к месту хирургии. В нашем исследовании 2 пациентам с ЭТ была проведена двусторонняя одномоментная таламотомия без каких-либо осложнений. Можно заключить, что при правильном отборе пациентов и точно выверенном очаге воздействия возможно проведение двусторонней операции – как одномоментно, так и в 2 отсроченных этапа. Однако эффективность и безопасность двусторонних вмешательств следует оценивать в отдельных рандомизированных исследованиях.

Болезнь Паркинсона. Основным показанием при абляционном хирургическом лечении БП является тремор, хотя положительный эффект может быть достигнут и в отношении гипокинезии и других симптомов. В 2014 г. был опубликован первый опыт лечения БП с помощью МР-ФУЗ [17]. В 2017 г. были продемонстрированы результаты первого рандомизированного двойного слепого исследования эффективности МР-ФУЗ при болезни Паркинсона [2].

Нами за 2 года проведено более 50 односторонних операций (МР-ФУЗ-таламотомия) у пациентов с БП. Отбирались пациенты с преимущественно дрожательными фенотипами заболе-

вания. Эффективность операции определяли с помощью III части унифицированной шкалы оценки БП Международного общества двигательных расстройств (Unified Parkinson's Disease Rating Scale Movement Disorder Society, MDS-UPDRS), оценивающей выраженность двигательных нарушений [18]. Исходы операций оказались весьма обнадеживающими и позволили снизить выраженность дрожательного гиперкинеза контралатерально вмешательству более чем на 50%. Эффект, достигнутый после операции, оказался стабильным. Нежелательные явления в ходе операции включали в себя головную боль, тошноту/рвоту, кратковременное головокружение, артериальную гипертензию. Послеоперационные побочные эффекты, связанные с отеком окружающих очаг деструкции тканей, включали в себя анестезию угла рта и I–II пальца руки, дизартрию, атаксию и дисметрию, головокружение, неустойчивость походки. Все они быстро нивелировались.

Во всех случаях у пациентов с БП нами было проведено одностороннее лечение. В литературе описаны случаи двустороннего применения МР-ФУЗ у пациентов с БП – поэтапно, с интервалом между процедурами не менее 12 мес [19]. Существует исторически сложившаяся осторожность в плане проведения двусторонних деструкций таламуса в лечении двигательных расстройств: ранее при двусторонних операциях другими методами в 30% случаев было описано развитие дизартрии в качестве стойкого осложнения [20]. Однако при двухэтапном применении МР-ФУЗ осложнения оказались значительно менее выраженными [19], что позволяет рассчитывать на более широкое внедрение двусторонней таламотомии с использованием данной методики в практике лечения БП.

Дистония. МР-ФУЗ-таламотомия была проведена нами у 3 пациентов с цервикальной дистонией. Мишени были выбраны на основании предварительных результатов лечения дистонии хирургическими методами (с применением глубокой стимуляции подкорковых структур (deep brain stimulation, DBS) и радиочастотной абляции) [21–23]. Эффективность лечения оценивалась по сумме баллов, набираемых пациентом по единой рейтинговой шкале дистонии (Unified Dystonia Rating Scale, UDRS), оценочной шкале Берка–Фана–Марседена для оценки дистонии и движений (Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating

Scale, BFM-MS), шкале спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) исходно и после лечения. В результате процедуры у всех 3 пациентов с цервикальной дистонией выраженность гиперкинеза по шкале TWSTRS значительно уменьшилась – на 44, 50 и 81%.

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

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



Заключение

Нами представлены основные итоги 2-летнего применения метода МР-ФУЗ в лечении расстройств движений в Российской Федерации. Пионером метода в нашей стране стала Клиника интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева (Уфа). Показана высокая эффективность МР-ФУЗ при рефрактерных к медикаментозному лечению экстрапирамидных заболеваниях – ЭТ, БП, цервикальной дистонии, миоклониях при синдроме Лэнса–Адамса. Впервые в мире нами осуществлено успешное внедрение технологии МР-ФУЗ с помощью телемедицины. Телемедицинский подход позволяет эффективно и безопасно внедрить новую сложную нейрохирургическую операцию без непосредственного приезда соответствующих клинических специалистов путем создания виртуального присутствия прокторов в операционной с помощью интеграции оборудования и установки видеокamera и микрофонов. Уникальный российский опыт в этой области может быть весьма полезен и для других клинических специальностей.

В дальнейшем нами планируется расширить применение метода МР-ФУЗ в неврологии, распространив его и на ряд других заболеваний.

Список литературы

1. Галимова Р.М. и др. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. Бюл. Нац. общ. изуч. бол. Паркинсона расстр. движ. 2020;1:9-15.
2. Bond AE et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1412-8.
3. Gallay MN et al. Safety and accuracy of incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound functional neurosurgery: single-center experience with 253 targets in 180 treatments. *J. Neurosurg.* 2018 May 1;1-10. doi: 10.3171/2017.12.JNS172054. Online ahead of print.
4. Барабаш Т. Терапия будущего: без боли, без крови, без наркоза. *Вечерняя Уфа.* 2020;34(13413). Доступно по: <http://vechufa.ru/medicine/16958-terapiya-buduschego-bez-boli-bez-krovi-bez-narkoza.html> Ссылка активна на 26.05.2022.
5. US Food & Drug Administration. Press announcements. FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor. 2016 Jul 11. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor> Accessed 2022 May 26.
6. Chang JW et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results at the 2-year follow-up. *Ann. Neurol.* 2018;83(1):107-14.
7. Ito H et al. Two-year follow-up results of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound unilateral thalamotomy for medication-refractory essential tremor. *Intern. Med.* 2020;59(20):2481-83.
8. Gallay M et al. MRgFUS pallidothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience. *Front. Surg.* 2020;6:76.
9. Martínez-Fernández R et al. The role of focused ultrasound in the management of movement disorders: insights after 5 years of experience. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2021;8(5):681-7.
10. Впервые в России: в Уфе с помощью ультразвука начали лечить тремор. Государственный интернет-канал "Россия", 20.05.2020. Доступно по: <https://gtrk.tv/novosti/178607-vpervye-rossii-ufe-pomoshchyu-ultrazvuka-nachali-lechit-tremor> Ссылка активна на 26.05.2022.
11. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера; 2011. 360 с.
12. Louis ED. Essential tremor. *N. Engl. J. Med.* 2001;345(12):887-91.
13. Martínez-Fernández R et al. Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor: a case series study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2021;92(9):927-31.
14. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical rating scale for tremor. In: *Parkinson's disease and movement disorders.* Jankovic J, Tolosa E, eds. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1993: 271-80.
15. Bruno F et al. Bilateral MRgFUS thalamotomy for tremor: a safe solution? Case report and review of current insights. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020;197:106164.
16. Iorio-Morin C et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS phase 2 trial). *Mov. Disord.* 2021;36(11):2653-62.
17. Magara A et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J. Ther. Ultrasound.* 2014;2:11.
18. Goetz CG et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 2008;23(15):2129-70.
19. Gallay MN et al. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up. *Front. Neurol.* 2021;12:601153.
20. Alshaikh J, Fishman PS. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;158:103-7.
21. Munding F et al. Long-term results of stereotactic treatment of spasmodic torticollis. *Confin. Neurol.* 1972;34(1):41-50.
22. Neudorfer C, Maarouf M. Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Struct. Funct.* 2018;223(1):17-30.
23. Horisawa S et al. Pallidothalamic tractotomy (Forel's field H1-tomy) for dystonia: preliminary results. *World Neurosurg.* 2019;129:e851-56.

Современные алгоритмы диагностики и терапии функциональных неврологических расстройств

Г.М. Дюкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

На неврологическом приеме истерические, или функциональные неврологические расстройства (ФНР) занимают 6-е место среди 20 наиболее частых диагнозов [1]. В неврологических клиниках частота ФНР колеблется от 3 до 9% [2, 3]. В практике невролога ФНР являются одной из актуальных проблем, поскольку нередко обуславливают ошибочную диагностику и, соответственно, применение сложных диагностических и лечебных процедур. Истерия – заболевание, известное много тысяч лет, однако только в последние 30–40 лет произошли кардинальные изменения в подходах к этой болезни. Произошедшие изменения касаются терминологии, патогенеза, методов диагностики и лечения. В настоящей публикации мы кратко остановимся на некоторых аспектах данной проблемы.

Терминология

В настоящее время термины, включающие слово “истерический” (например, “истерия”, “истерический невроз”, “истерические припадки” и пр.), практически исключены из всех классификаций*. Термин “психогенный” в современной литературе получил “права гражданства” и широко используется только для обозначения истерических неврологических синдромов, например “психогенные припадки”, “психогенный тремор”, “психогенная дистония” и др. В качестве альтернативного термину “психогенный” используется определение “функциональные или функционально-неврологические расстройства”, которое официально принято в последних версиях DSM-V и МКБ-11.

Алгоритмы неврологической диагностики ФНС

Негативная диагностика. В настоящее время приоритет в диагностике ФНР отдается позитивной диагностике. Однако негативная диагности-

* В настоящей статье мы использовали всё еще привычный для врача термин “истерия”.

ка – это первый и абсолютно необходимый этап диагностического процесса. На этом этапе врач с помощью клинических и параклинических методов **исключает органическую патологию** как причину предъявляемых симптомов либо устанавливает наличие органической патологии и определяет, какие клинические синдромы являются ее проявлением, а какие не могут быть объяснены, исходя из органического поражения нервной системы.

Позитивная диагностика

А. Анализ психогенного неврологического симптома:

- выявление характерных особенностей психогенного неврологического симптома;
- поиск полисиндромности;
- применение клинических тестов и провоцирующих методов.

Б. Анализ характерных сопутствующих симптомов и синдромов:

- экспрессивное поведение и экспрессивная выразительность речи.

В. Анализ динамических факторов:

- динамичность симптома;
- особенности течения болезни.

Г. Анализ психогенных факторов:

- личностные особенности.

Анализ психогенного неврологического синдрома

Выявление характерных особенностей психогенного неврологического синдрома. Практически все основные клинические неврологические симптомы, наблюдаемые в практике органической неврологии (параличи и парезы, дисбазии, дискинезии, пароксизмальные расстройства, чувствительные нарушения, зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения речи и голоса, когнитивные расстройства и пр.), могут иметь психогенные аналоги, однако в последнем варианте каждый из симптомов имеет свои специфические особенности. На этапе первичного



осмотра больного врач обращает внимание на характерные для истерии проявления, фиксирует их особенности и в дальнейшем уточняет их феноменологию. Поиск этих особенностей является главной задачей невролога на первом этапе позитивной диагностики неврологической истерии. Ниже суммированы некоторые характерные признаки ФНР, позволяющие предполагать психогенное происхождение синдрома (симптомы-маркеры).

Парезы и пlegии:

- “метущая” стопа.

Пароксизмальные расстройства:

- длительная утрата сознания;
- повороты головы и тела из стороны в сторону (латерофлексии);
- выгибание тела (истерическая дуга) и толчки тазом;
- характерная экспрессивная вокализация (стоны, плач, “мычание”).

Нарушения походки:

- лисья, или метущая походка;
- “плетение косы”;
- “подгибание” ног в коленях.

Дискинезии:

- фиксированная дистония;
- пароксизмы тремора.

Зрительные и глазодвигательные расстройства:

- центрическое сужение полей зрения.

Монокулярная диплопия:

- “птоз” в сочетании с блефароспазмом;
- спазм конвергенции.

Координаторные расстройства:

- миопопадание в пальценосовой пробе.

Сенсорные расстройства:

- отсутствие вибрационной чувствительности на половине черепа и грудины.

Поиск полисиндромности. В подавляющем большинстве случаев врач имеет дело с полисимптомной истерией — у 93% больных обнаруживается сочетание 2–3 и более функциональных неврологических симптомов [4]. Таким образом, диагностика истерии при наличии моносимптома требует большой осторожности и ответственности врача.

Применение клинических проб, тестов и методов провокации. Позитивную диагностику ФНР существенно облегчает использование набора клинических тестов, дифференцирующих психогенные и органические синдромы [5]. Боль-

ной не может воспроизвести те неврологические паттерны, которые характерны для органических больных. В частности, больной с функциональными расстройствами не может предъявить парез отдельных групп мышц, не развиваются локальные атрофии, отсутствуют патологические синкинезии, при этом сохраняются автоматизированные движения, что проявляется в характерных диссоциациях между “невозможностью” выполнения произвольных движений и сохранностью непроизвольных (опорных, экспрессивных, оборонительных) движений в этих же конечностях. Поскольку больной незнаком с законами топической неврологии, то предъявляет симптомы, необъяснимые с позиции законов неврологической топической диагностики и не наблюдающиеся у “органических” больных, например симптом Бабинского, вызываемый с уровня грудной клетки, отсутствие вибрационной чувствительности на половине черепа и т.д.

Одним из наиболее известных и часто применяемых тестов, направленных на выявление психогенных парезов в ногах, является тест Хувера [6]. Тест основан на феномене физиологических синкинезий, т.е. непроизвольно возникающих содружественных движений в одной конечности, сопровождающих выполнение активных движений в другой. Его модификации позволяют использовать тест на амбулаторном приеме и количественно оценить показатели с помощью бытовых весов [7, 8].

Для выявления психогенных парезов в руке используют тест контралатеральной кивательной (sternocleidomastoideus, SCM) мышцы (SCM-тест) [9]. Тест основан на том известном факте, что повороты головы в стороны осуществляются преимущественно с помощью SCM-мышц, каждая из которых получает центральную иннервацию из обоих полушарий мозга. В связи с этим латерализованные церебральные поражения (инсульты, опухоли, очаги демиелинизации и пр.) не приводят к слабости этой мышцы и, соответственно, несмотря на грубый односторонний органический дефицит в мышцах лица и конечностей, движения головы в стороны практически не нарушаются. В противоположность этому больные истерией с латерализованными псевдопарезами предъявляют слабость мышц, поворачивающих голову в сторону, противоположную псевдопарезу.

Тест девиации руки в пробе Барре: при опускании псевдопаретичной руки отсутствуют флексия в локтевом суставе и пронация кисти.

Тест Вартенберга (тест “игры сухожилий” стопы): у больного, предъявляющего психогенный парез стопы, обнаруживается “игра сухожилий” при его толчке или стоянии на одной ноге. Сухожилия тыльных сгибателей стоп при органическом парезе слабо или совсем не участвуют в этой “игре”.

Провоцирование припадка является процедурой, реально позволяющей уточнить его психогенный или эпилептический генез. Речь идет о провокации припадка в момент записи видео-ЭЭГ.

Анализ динамических факторов

Динамичность симптома и течения болезни является одной из ключевых характеристик ФНР. Некоторые авторы предлагают считать этот показатель ключевым диагностическим критерием. Проявления динамичности симптома – это его возникновение при наличии зрителей и исчезновение в их отсутствие; уход симптома при отвлечении внимания, при гипнотическом воздействии, во сне; трансформация симптома (смена симптома, его локализации или латерализации) или замена одного симптома на другой при воздействии самых незначительных и безобидных процедур, например при введении плацебо. Как дебют, так и ремиссии заболевания нередко носят острый, внезапный характер. Однако это положение не является абсолютным. Так, хорошо известна динамичность симптомов при демиелинизирующих заболеваниях, а симптомы экстрапирамидных заболеваний могут динамично проявляться в зависимости от окружающих обстоятельств и отвечать на гипнотические воздействия. Не случайно именно эти заболевания наиболее часто вызывают диагностические затруднения.

Анализ характерных сопутствующих симптомов и синдромов

Экспрессивное поведение и экспрессивная выразительность речи. Психогенный истерический симптом прежде всего является способом невербальных коммуникаций больного с окружающим миром. В связи с этим обстоятельством его предъявление сопровождается экспрессивным поведением, которое также может быть предметом анализа и аргументом в пользу позитивной диагно-

стики неврологической истерии. В качестве примера можно привести следующие феномены:

- гримасы усилия и страдания, демонстрация избыточного мышечного усилия при неврологическом осмотре;
- появление жалоб или демонстрация других симптомов при неврологическом осмотре больного;
- в момент осмотра больного часто можно наблюдать появление вегетативных симптомов, в частности выраженную гипервентиляцию при минимальных физических усилиях, позывы на рвоту, покраснение лица.

Личностные особенности. Личностные характеристики больных с ФНР могут быть суммированы в виде следующего списка:

- внушаемость;
- героическая поза сопротивления болезни;
- “прекрасное равнодушие” или “толерантность к симптому”;
- склонность к фантазированию вплоть до патологической лживости (“pseudologia fantastica”);
- стремление привлечь к себе внимание значимого “другого”;
- симуляция, притворство, артифициальные расстройства;
- манипулятивность по отношению к близким, значимым лицам, врачу;
- склонность к актерству, подражанию, копированию симптомов;
- тенденция к инвализации, социальной нетрудоспособности.

Представленные выше черты могут встречаться в разных сочетаниях, однако выявление хотя бы нескольких из них у больного с подозрением на психогенные неврологические расстройства может существенно повысить достоверность диагноза.

Терапия больных с ФНР

Предварительная беседа с больным до начала терапии

Как и о чем говорить с больным?

- Неконфронтационная, искренняя и позитивная позиция врача.
- Обсуждение негативного диагноза.
- Обсуждение позитивного диагноза ФНР (с предъявлением результатов тестов, проб и специальных исследований).
- Создание у больного уверенности в компетенции врача в отношении ФНР.



- Обсуждение предыдущих контактов с врачами и диагнозов.
- Использование соответствующей терминологии (“функциональные нарушения связей”, метафоры).
- Совместная выработка стратегии и тактики лечения.

Важно, чтобы больной понял следующие положения.

1. Лечащие врачи считают его заболевание истинной проблемой, а не придуманной и не симулированной.

2. Такие расстройства нередки в медицинской практике.

3. Врач хорошо знаком с подобными расстройствами и знает, как их лечить.

4. Имеющиеся проблемы потенциально обратимы.

5. Заболевание связано не с повреждением нервной системы, а с нарушением ее функций.

6. Именно поэтому его симптомы поддаются терапии, в частности физиотерапии.

7. Толчком к появлению симптомов могут стать разнообразные причины, в том числе травмы, физическое заболевание, а также такие психологические факторы, как тревога, депрессия или стрессовые события.

Дальнейшее ведение пациента подразумевает мультимодальную терапию с включением образовательных программ, фармако- и психотерапии, а также специальной физиотерапии.

Образовательные программы — это методики лечения, которые предназначены для самообразования, они дают возможность самому пациенту познакомиться с характером своего заболевания, его проявлениями, причинами, течением, способами лечения и их эффективностью. С соответствующей информацией (в том числе на русском языке) можно ознакомиться на сайте <https://functionalsymptoms.org>. Сайт предназначен для пациентов с ФНР и создан неврологом, профессором Эдинбургского университета J. Stone (переведен на русский язык докторами Э.В. Новак, Г.И. Гаврилейко, С.А. Макаровым под редакцией проф. Г.М. Дюковой).

Медикаментозное и немедикаментозное лечение

Амитал-кофеиновое растормаживание (нарко-терапия). Синонимы амитал-кофеинового растормаживания: отреагирование, амиталовое ин-

тервью, лекарственное интервью, внутривенная седация, наркотерапия, наркоанализ, наркосинтез, наркокатарсис, наркосуггестия. Это один из методов как диагностики, так и лечения ФНР.

Во время наркотерапии под влиянием препарата пациент становится спокойным и расслабленным, но не сонливым. В этом состоянии больные с ФНР становятся более внушаемыми и отвечают на вербальную инструкцию, направленную на разрешение их симптомов. Эта процедура также может быть триггером эмоциональной экспрессии, т.е. катарсиса, который служит важнейшим фактором успеха.

Гипноз как лечебная процедура у больных с ФНР. Гипноз был одним из первых методов, использовавшихся для лечения функциональных неврологических расстройств. Именно в гипнотическом состоянии З. Фрейд обнаружил у пациентов факт детских травм, которые и стали в последующем основой развития концепции психоанализа. Сегодня сходство механизмов формирования конверсионных симптомов и гипнотических феноменов рассматривается в качестве основания для использования гипноза в терапии истерических расстройств [10].

Применяются следующие техники гипноза:

- гипнотическое внушение, фокусированное на симптоме, — дизайн, построенный на снятии симптома;
- реактивация (оживление) или возрастная регрессия — для исследования событий, связанных с появлением симптомов;
- внушение общей релаксации и снижения напряжения.

Показано, что применение гипноза лучше, чем отсутствие любого лечения, но не совсем ясно, выше ли его эффективность в сравнении с другими методиками той же интенсивности и продолжительности.

Лечение методом парадоксальной интенции подразумевает объяснение пациенту механизма конверсии, затем больному предлагается мысленно воссоздать стрессовую ситуацию и постараться вызвать основной симптом (например, психогенные припадки). Вместе с лечащим врачом больной переосмысливает и ситуацию, и вызываемый ею симптом и тренируется ослаблять эту связь.

Психотерапия включает как когнитивно-поведенческие методы, так и психодинамические интервенции.

Фармакотерапия конверсионных расстройств. Психофармакологическую терапию у больных с функциональными расстройствами применяют с конца XX века. С появлением четких критериев диагностики отдельных форм конверсионных расстройств, в частности психогенных припадков и психогенных двигательных расстройств, появились рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности психотропной терапии, а именно антидепрессантов. Обоснованием применения антидепрессантов в этих ситуациях было частое сочетание как психогенных припадков, так и психогенных двигательных расстройств с эмоциональными и поведенческими расстройствами – депрессией, тревогой, импульсивностью.

Кроме того, показано, что антидепрессанты могут быть эффективны в ситуациях, в которых функциональные симптомы не сопровождаются очевидными эмоциональными расстройствами, например, при хронических болевых синдромах, при астении, нарушениях пищевого поведения, сна и т.п.

При назначении фармакотерапии необходимо учитывать функциональные соматические симптомы, ассоциированные с ФНР, среди которых хроническая боль, полисистемные вегетативные расстройства, нарушения сна, астения и др.

Физиотерапия. Применяемые в настоящее время методы физиотерапии у больных с ФНР основаны на нижеследующих принципах [11].

- Физиотерапия ФНР прежде всего подразумевает отвлечение внимания от неработающей части тела. Этот подход контрастирует с физиотерапией неврологических симптомов, возникающих в результате органических заболеваний (инсульт, травма позвоночника или рассеянный склероз и т.п.), которая требует сосредоточения внимания на плохо функционирующей части тела. При ФНР задача физиотерапевта – продемонстрировать нормальное движение. В этом плане отвлекающая ситуация должна быть ориентирована на моторную активность, например, постукивание пальцем, подбрасывание воздушного шара и т.п., а не на когнитивную (разговор, музыка, арифметические задачи).
- Рекомендуются игнорирование симптома с акцентом на активность и независимость, напри-

мер, символическая поддержка при выполнении упражнений, ранний отказ от поддерживающих аппаратов, создание ситуаций, в которых “паретичная” конечность непроизвольно вовлекается в действия, не ассоциированные с симптомом (работа с планшетом), нестандартные способы передвижения и действий (ходьба на четвереньках с постепенным переходом на вертикальную ходьбу, обучение произвольно-му изменению амплитуды и частоты тремора и т.д.).

- Поддерживающая роль отводится образовательной базе, сосредоточенной на признании несоответствия между представлениями пациента и реальной ситуацией (например, при предъявлении больным “слабости” в ноге – доказательство силы в ней с помощью теста Хувера). Полезны утверждения, что симптомы реальны, а не воображаемы, что они относительно распространены среди населения и хорошо известны врачу, объяснения того, что эти симптомы могут ослабевать и часто обратимы, что роль физиотерапевта – помочь пациентам “восстановить контроль” над их нервной системой и произвольными движениями.
- Необходимо создавать ожидание улучшения (например, ставить ежедневные или еженедельные цели и записывать их в “дневник реабилитации” или рабочую тетрадь). Это возможно с помощью целенаправленной физической реабилитации, ориентированной на функциональность и автоматические движения, а не на нарушения функций (например, слабость).

Заключение

За последние десятилетия накопился большой клинический и экспериментальный материал, позволивший обоснованно ставить позитивный диагноз ФНР и разрабатывать принципиально новые методы лечения, включающие неконфронтационность, искренность и специфические методы физиотерапии.

Список литературы

1. Perkin GD. An analysis of 7836 successive new outpatient referrals. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1989;52(4):447-8.
2. Keane IR. Hysterical gait disorders: 60 cases. Neurology. 1989;39(4):586-9.
3. Lempert T et al. Psychogenic disorders in neurology: frequency and clinical spectrum. Acta Neurol. Scand. 1990;82(5):335-40.



-
4. Хватов Б.И. Психофизиологические исследования функциональных неврологических расстройств в состоянии бодрствования и в гипнозе: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.
 5. Hoover CF. A new sign for the detection of malingering and functional paresis of the lower extremities. *JAMA* 1908;LI(9):746-7.
 6. Diukova GM et al. Simple quantitative analysis of Hoover's test in patients with psychogenic and organic limb pareses. *J. Psychosom. Res.* 2013;74(4):361-4.
 7. Diukova GM et al. Sternocleidomastoid (SCM) muscle test in patients with hysterical and organic paresis. *J. Neurol. Sci.* 2001;187(Suppl 1):S108.
 8. Daum C et al. The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014;85(2):180-90.
 9. Stone J, Aysbek S. Functional limb weakness and paralysis. In: *Functional neurologic disorders. Handbook of clinical neurology.* Vol. 139 (3rd series). Hallett M et al. eds. 2016: 213-28.
 10. Oakley DA. Hypnosis and conversion hysteria: a unifying model. *Cognit. Neuropsychiatry.* 1999;4(3):243-65.
 11. Nielsen G et al. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015;86(10):1113-9.

Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога

А.Н. Евдокименко¹, П.Л. Ануфриев¹, А.А. Каниболоцкий², Е.И. Келли³

¹ ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва

² ГБУЗ “НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского”
Департамента здравоохранения города Москвы

³ ГБУЗ “Инфекционная клиническая больница № 1”
Департамента здравоохранения города Москвы

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), впервые отмеченная в декабре 2019 г., молниеносно распространилась по всему миру, инфицировав за 2,5 года более 520 млн. человек, в том числе с летальным исходом – более 6,2 млн. человек (Всемирная организация здравоохранения, 2021 (<https://covid19.who.int/>)). Исходно предполагалось, что поражение ограничено главным образом дыхательной системой, однако в настоящее время не вызывает сомнений системный характер COVID-19, который также затрагивает нервную систему. Частота выявления симптомов со стороны нервной системы, по разным данным, составляет до 88% [1, 2]. Среди них описаны неспецифические симптомы вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) в патологический процесс (головная боль, головокружение, тошнота, нарушение сознания, тревога, депрессия, бессонница, нарушение когнитивных функций и памяти, психоз, делирий, нарушение сознания), гипосмия и гипогевзия, цереброваскулярные нарушения (ишемический и геморрагический инсульт, тромбоз венозного синуса), острая некротизирующая энцефалопатия, менингит и энцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена–Барре и др. При этом указанные симптомы возникают как в остром и подостром периодах, так и в долгосрочной перспективе [3].

Несмотря на высокую распространенность неврологических и нейропсихиатрических проявлений, единства мнений в отношении нейронинвазивного потенциала, нейротропности и латентного персистирования SARS-CoV-2 в нервной системе до сих пор нет, хотя в ряде исследований вирус обнаруживался в мозге (в нейронах,

астроцитах, эндотелиоцитах) методами иммуногистохимии с использованием моно- или поликлональных антител к S- или N-белку вируса, количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, гибридизации *in situ* и электронной микроскопии [4]. Кроме того, зафиксированы единичные случаи SARS-CoV-2-ассоциированного энцефалита с выявлением вируса в цереброспинальной жидкости [1].

Посмертные систематические neuropathological исследования пациентов с COVID-19 ограничены: в литературе описаны результаты исследования мозга в <300 случаях на >6 млн. летальных исходов [4]. Эти сообщения часто включали небольшие группы пациентов или описания отдельных случаев с разными критериями включения и объемом исследования, а также с разнообразной, часто неполной клинической информацией. Вошедшие в исследование пациенты различались по степени тяжести, спектру сопутствующих заболеваний, включая нейродегенеративную патологию, часто находились на искусственной вентиляции легких в терминальном периоде. Таким образом, описанные патологические изменения ЦНС представляли собой комбинацию возможных прямых эффектов вируса и опосредованных эффектов генерализованного или локального воспалительного ответа, гиперкоагуляции, полиорганной недостаточности и индивидуальных осложнений или предсуществовавшей патологии нервной системы.

При макроскопическом исследовании головного мозга умерших пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, как правило, выявлялся отек и полнокровие сосудов, редко – по-



вреждения сосудистого генеза различной степени по геморрагическому или ишемическому типу. Наиболее часто выявляемые микроскопические изменения включали ишемические и гипоксические повреждения нейронов, микроглиальную реакцию умеренной или выраженной степени с активацией микроглии (МГ) и формированием микроглиальных узелков, астроглиоз, слабую воспалительную реакцию в виде небольших периваскулярных скоплений или отдельных паренхиматозных цитотоксических Т-лимфоцитов. Реже описывались микроциркуляторные нарушения в виде небольших кровоизлияний и тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, в отдельных случаях указывалось на многочисленные скопления амилоидоподобных (крахмалистых) телец, аксональные сфероиды [4]. Нами был проведен детальный анализ головного мозга в 15 летальных случаях COVID-19 без очаговых изменений мозга или неврологической патологии в анамнезе, подтвердивший вышеописанную нейropатологическую картину и отсутствие каких-либо четких отличительных морфологических признаков новой коронавирусной инфекции.

Как известно, COVID-19 сопровождается повышенной продукцией воспалительных цитокинов и развитием, особенно в тяжелых случаях, так называемого цитокинового шторма – хорошо охарактеризованного состояния при многих вирусных инфекциях [5]. Цитокиновый шторм приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера, дисфункции астроцитов и активации МГ, что может проявляться энцефалопатией [4]. При этом может наблюдаться активация 2 разных типов МГ – МГ1 и МГ2. Микроглия-1 вовлечена в воспалительные процессы в ЦНС, а МГ2 ответственна за противовоспалительные реакции. Таким образом, активация МГ1 приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов в мозге, а МГ2 активирует астроглиоз для защиты ЦНС [6]. В этой связи комплекс наблюдаемых морфологических изменений головного мозга вполне может быть следствием тяжелой гипоксии и системной воспалительной реакции/цитокинового шторма, характерных для COVID-19, особенно при тяжелом течении инфекции, а также следствием системной токсемии, метаболических и электролитных расстройств и других нарушений, часто встречающихся при критических/терминальных состоя-

ниях и тяжелых системных инфекциях. Так, в одной из работ сравнивали морфологические изменения головного мозга пациентов с COVID-19 и без него, и было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в выраженности микроглиальной реакции у пациентов с COVID-19 и пациентов с сепсисом (SARS-CoV-2 “минус”) [7]. Мы оценили изменения головного мозга в нескольких летальных случаях панкреонекроза, для которого в том числе характерны токсемия и массивная воспалительная реакция с развитием цитокинового шторма, и отметили сходную морфологическую картину с таковой у пациентов, умерших от COVID-19, что является косвенным подтверждением вовлечения ЦНС в патологический процесс в рамках системной воспалительной реакции.

Тем не менее различные неврологические нарушения, особенно когнитивные нарушения, снижение памяти, головная боль, тревога и депрессия и др., часто выявлялись также при легком и среднетяжелом течении заболевания и сохранялись на протяжении нескольких месяцев после разрешения острой инфекции, во многом определяя клиническую картину так называемого пост-COVID-19-синдрома [3]. Данные по экспрессии в ЦНС рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), основного рецептора SARS-CoV-2, неоднозначны. Согласно данным анализа протеома человека, он слабо экспрессирован в ЦНС (<https://www.proteinatlas.org>). Тем не менее в нейронах, глиальных клетках и эндотелиоцитах в большей степени экспрессируются другие рецепторы, вовлеченные в инвазию SARS-CoV-2 и повышающие сродство вируса к ACE2, облегчая его проникновение в клетки, – базигин, нейропиплин-1, а также протеазы, осуществляющие прайминг (активацию) S-белков, в том числе сериновая протеаза TMPRSS2, фурилин и катепсин (<https://www.proteinatlas.org>) [4, 8]; это делает различные клеточные популяции нервной ткани потенциальными мишенями COVID-19. Кроме того, в аутопсийных и экспериментальных исследованиях SARS-CoV-2 обнаруживался в нейронах, глиальных клетках и эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла мозга, хотя и в небольшом количестве по сравнению с другими органами и тканями [4, 8–13]. При этом в экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что SARS-CoV-2

обуславливает гиперметаболическое состояние клеток мозга в условиях локальной гипоксической среды, а также отмечен тот факт, что глиальные клетки и нейроны способны секретировать провоспалительные цитокины после коронавирусной инфекции [13, 14]. Таким образом, непосредственная инвазия SARS-CoV-2 в ЦНС также может лежать в основе наблюдаемой морфологической картины, и поражение головного мозга при COVID-19, вероятно, носит комплексный характер.

Ограниченные морфологические данные по масштабам инвазии SARS-CoV-2 в мозг, а также недостаточное количество экспериментальных исследований в области путей распространения инфекции в организме затрудняют выделение основного пути проникновения вируса в ЦНС. Широко обсуждаются 3 основных потенциальных пути инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС, возможность реализации каждого из которых продемонстрирована в отдельных экспериментальных исследованиях на животных и клеточных моделях [15]:

1) гематогенный – с током крови при нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также через взаимодействие вируса с рецептором ACE2 на эндотелиальных клетках с последующим проникновением в мозг, минуя ГЭБ, трансэндотелиальным путем;

2) нейрональный – из периферической нервной системы в ЦНС посредством обонятельного, лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов;

3) иммунологический – вирус инфицирует резидентные иммунные клетки слизистых оболочек, которые впоследствии распространяются по различным органам и тканям.

Также обсуждается ряд других возможных путей проникновения вируса в ЦНС, в том числе посредством энтероцитов, кишечного сплетения, симпатических нервов и дендритных клеток по аналогии с вирусом герпеса, гриппа и энтеровирусных энтеритов [15], однако наиболее широкое распространение и пристальное внимание получили гипотезы о нейрональном и гематогенном механизмах инвазии.

Гематогенный путь распространения SARS-CoV-2 является весьма вероятным по нескольким причинам. При COVID-19 часто описывают чрезмерный и неконтролируемый воспалительный ответ, приводящий к цитокиновому

шторму. При этом иммунные клетки секретируют большое количество провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли α , что может приводить к нарушению ГЭБ [16]. О повышении проницаемости ГЭБ свидетельствуют результаты многих морфологических исследований, в которых указывается на выраженный периваскулярный отек и периваскулярные кровоизлияния [4], также отмеченные в проведенном нами исследовании. В многочисленных исследованиях подтверждалась вирусемия и вирус или вирусные белки обнаруживались в эндотелиальных клетках [13, 17]. При этом продемонстрирован ряд механизмов, посредством которых SARS-CoV-2 приводит к гибели эндотелиальных клеток, тем самым усугубляя повреждение ГЭБ. В частности, в одном из исследований у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и на животных моделях отмечено повышение количества капилляров, лишенных эндотелиальной выстилки. Авторы продемонстрировали гибель эндотелиальных клеток, связав это с инактивацией белка NEMO, критичного для выживаемости эндотелиальных клеток в мозге, протеазой M^{pro} коронавируса [11]. Гибель эндотелиальных клеток по механизму апоптоза под действием SARS-CoV-2 или S1-субъединицы S-белка вируса отмечена и в другом исследовании, в котором также была выявлена колокализация S1-белка коронавируса с каспазой-3 и комплексом C5b-9 комплемента [18]. Кроме того, в этом исследовании продемонстрировано, что S1-белок коронавируса может имитировать действие вируса, вызывая сходные реакции. Показана и активная репликация SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках с проникновением в ЦНС трансцеллюлярным путем при сохранных межклеточных плотных контактах [8].

При исследовании головного мозга пациентов, умерших от COVID-19, мы не отмечали значимого уменьшения количества капилляров или выраженной гибели эндотелиальных клеток/нарушения целостности эндотелиальной выстилки микрососудистого русла мозга. Систематически выявлялся отек с расширением периваскулярных пространств и различные расстройства кровообращения, прежде всего на уровне сосудов микроциркуляторного русла – полнокровие артериол, венул и особенно капилляров, а



также эритростаз и формирование тромбов в этих сосудах, свежие перивенулярные кровоизлияния. Выявленная нами экспрессия S-белка вируса (но не N-белка) только в отдельных эндотелиоцитах делает трансэндотелиальный путь проникновения в ЦНС в проанализированных нами случаях маловероятным в отличие от гематогенного, исключить который нельзя, учитывая повышение проницаемости ГЭБ.

Нейрональный путь является значимым и широко известным путем проникновения нейротропных вирусов в мозг. Вирусы могут мигрировать, заражая чувствительные или двигательные нервные окончания и используя антероградный или ретроградный нейрональный транспорт за счет моторных белков, динеина и кинезинов [19]. Ретроградный аксональный транспорт ранее был продемонстрирован для различных инфекционных агентов, включая коронавирусы, по черепным нервам, таким как обонятельные, тройничный, языкоглоточный и блуждающий. В частности, в исследованиях на трансгенных мышах, экспрессирующих человеческий ACE2 и инфицированных SARS-CoV, показано проникновение вируса из носоглотки/ротоглотки в мозг [20]. После инфицирования CoV клеток носовой полости мышей вирус достигал мозга и cerebrospinalной жидкости через обонятельный нерв в пределах 7 дней и вызывал воспаление и демиелинизацию. Удаление обонятельной луковицы у мышей приводило к ограниченной инвазии CoV в ЦНС [14]. С учетом высокого генетического сходства SARS-CoV и SARS-CoV-2 (последовательность SARS-CoV-2 примерно на 80% гомологична SARS-CoV), использования одного рецептора для проникновения в клетку, а также высокой распространенности нарушений обоняния и вкуса у инфицированных пациентов вне зависимости от тяжести инфекции (до 90% случаев, по некоторым данным) [19, 21], предложена гипотеза о том, что нарушения вкуса и обоняния могут служить показателями нейройнвазии SARS-CoV-2.

У хомяков пролиферация SARS-CoV-2 в обонятельном эпителии сопровождалась локальным воспалением, вызывала острую anosmia и агевзию, которые продолжались на протяжении сохранения вируса в обонятельном эпителии и луковице [22]. Сходные данные получены у людей – в пробах обонятельного эпителия выявлены транскрипты вируса и инфицированные

SARS-CoV-2 клетки. На аутопсийном материале 33 умерших от COVID-19 пациентов изучалась слизисто-нервная ниша носовой полости. Наличие РНК вируса было подтверждено методами ПЦР в режиме реального времени, иммуногистохимии и электронной микроскопии в носоглотке и мозге. Вирус распространялся в порядке следования нейроанатомических структур, смежных областей и стволовых сердечно-сосудистых регуляторных центров с сайтспецифичной локальной инфекцией ЦНС. Авторы выявили активацию HLA-DR на МГ/макрофагах с образованием микроглиальных узелков, относительно низкое количество вирусных частиц и отметили связь между продолжительностью заболевания и вирусной нагрузкой/локализацией [23].

У большинства пациентов anosmia/гипосмия и дисгевзия носят кратковременный характер. В многоцентровом европейском исследовании, включавшем 417 пациентов с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести, у которых нарушение обоняния и вкуса отмечалось в 86% случаев (80% – anosmia, 20% – гипосмия) и в 88% случаев соответственно, у 70% больных обоняние восстановилось в пределах 8 дней после его нарушения [24]. При ретроспективном анализе данных 3737 пациентов, предъявлявших жалобы на anosmia или дисгевзию во время острой фазы COVID-19, восстановление обоняния и вкуса в течение 6 нед отмечалось у 68 и 73% человек соответственно [3].

В норме замещение обонятельных нейронов осуществляется из пула базальных стволовых клеток и клеток-предшественников базальной герминативной зоны обонятельного эпителия, которая является активной нейрогенной нишей, и ее повреждение может приводить к стойкой anosmia [25]. Этиология поствирусных обонятельных расстройств не ясна, но примерно у 1/3 пациентов полного восстановления функции не происходит. При биопсии выявляется периферическое повреждение обонятельного эпителия с нарушением регенерации, и в качестве одного из возможных объяснений в литературе приводится повреждение под действием цитокинов чувствительных нейронов и регенеративного ответа базальных клеток [4], что также может иметь место и в случае COVID-19.

Еще одним возможным примером нейронального пути инвазии SARS-CoV-2 является миграция коронавируса от механорецепторов и хемо-

рецепторов легких в ствол мозга и соответствующий сердечно-легочный центр транссинаптическим путем. Вирусные антигены были обнаружены в стволе мозга, где инфицированные области включали ядро одиночного тракта и двойное ядро – центры координации и регуляции вдоха и выдоха; на основании этого авторы предположили, что смерть инфицированных животных или пациентов вследствие респираторного дистресс-синдрома могла быть вызвана дисфункцией дыхательного центра ствола мозга [26]. Кроме того, в начале пандемии был отмечен случай с потерей рефлекторного контроля дыхания, и в экспериментальном исследовании прямая инвазия коронавируса в ствол мозга приводила к повышению летальности вследствие дыхательной недостаточности [27].

При анализе различных отделов головного мозга пациентов, умерших от COVID-19, мы в ряде случаев наблюдали наиболее выраженные изменения именно в различных отделах центральной части обонятельного анализатора, особенно в обонятельном тракте, луковице и треугольнике, а также в продолговатом мозге, о чем также сообщалось в ряде других исследований [4]. В этих отделах отмечались резко выраженный отек с формированием зачастую крупночешуйчатой структуры мозга (спонгиозные изменения), дистрофические изменения и выпадения нейронов, глиоз, скопления крахмалистых телец. Это может свидетельствовать о вовлечении данных отделов в патологический процесс на ранних этапах поражения головного мозга, что согласуется с возможностью инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС нейрональным путем. Что касается выявления вируса в мозге, в том числе в обонятельной системе и продолговатом мозге, то мы систематически наблюдали положительную иммуногистохимическую реакцию в этих отделах на S-белок вируса при использовании антител как к S1-субъединице, так и к S2-субъединице S-белка. Тем не менее результат иммуногистохимической реакции с антителами к N-белку вируса был сомнительным (очень слабая положительная реакция в единичных нейронах) и нуждается в подтверждении другими методами. Во многих работах с подтвержденным присутствием SARS-CoV-2 в мозге иммуногистохимическим методом использовались антитела именно к S-белку коронавируса, тогда как попытки выявить N-белок зачастую были безуспешными,

несмотря на подтверждение присутствия вируса в тех же образцах, хоть и в очень низких титрах, другими методами, в частности ПЦР в режиме реального времени. Обнаружение N-белка в ткани свидетельствует об активной репликации вируса в клетке, поскольку он является ключевым фактором данного процесса [28]. В 3D-модели органоидов мозга исследователи наблюдали преимущественное поражение вирусом нейронов с результирующей гибелью клетки, однако указывали на отсутствие активной репликации вируса в нейроне [9], чем могут отчасти объясняться столь противоречивые данные по обнаружению N-белка вируса в мозге наряду с очень низкой вирусной нагрузкой и, следовательно, низкой концентрацией N-белка.

Особое внимание обращает на себя наличие многочисленных амилоидоподобных (крахмалистых) телец во всех исследованных отделах центральной части обонятельного анализатора – обонятельных луковице, тракте и треугольнике, а также в крючке гиппокампа, где они располагались часто в области микрососудов. Известно, что амилоидоподобные тельца медленно элиминируются из нервной ткани и, скапливаясь в области ГЭБ, могут нарушать его проницаемость и трофику вещества мозга [29]. Нарушение трофики нервной ткани, связанное с накоплением амилоидоподобных телец, может в том числе служить одним из объяснений длительно существующих расстройств обоняния у пациентов с перенесенным COVID-19.

О долгосрочных последствиях COVID-19 со стороны нервной системы, наблюдаемых через 6 мес и более от момента острой инфекции, пишут многие авторы, обозначая это состояние (наряду с прочими неневрологическими симптомами) как “длительный” (long haul) COVID-19 или пост-COVID-19-синдром [3]. По некоторым данным, более чем у половины пациентов, перенесших COVID-19, неврологические и/или нейропсихологические симптомы сохранялись на протяжении нескольких месяцев после выздоровления [30]. В метаанализе данных более 11 000 пациентов, описанных в 19 опубликованных исследованиях, наиболее распространенными симптомами неврологического/нейропсихиатрического пост-COVID-19-синдрома являлись усталость, когнитивные нарушения (“туман в голове”, нарушения памяти и расстройства внимания) и нарушения сна, которые почти у 1/3 паци-



ентов выявлялись через 3 мес после перенесенной инфекции и сохранялись до 6 мес и более. При этом частота выявления депрессии, тревоги, “тумана в голове”, усталости и бессонницы даже увеличивалась со временем [3]. Среди возможных механизмов развития пост-COVID-19-синдрома рассматриваются продолжающееся нейровоспаление, аутоиммунные реакции, латентная вирусная инфекция и стимуляция нейродегенерации.

При обычных условиях церебральные сосуды являются непроницаемыми и служат барьером для инвазии вирусов, но в то же время барьером для элиминации вирусов в случае уже произошедшей инвазии в мозг. С учетом отсутствия антигена основного комплекса гистосовместимости в нервных клетках, элиминация вирусов ограничена и зависит от роли цитотоксических Т-клеток, а также от апоптоза инфицированных нейронов [19]. Данные особенности нервной ткани способствуют хронической персистенции вирусов. В исследованиях *in vitro* показано, что коронавирусы способны длительно персистировать в ЦНС, даже спустя 1 год после выздоровления от острого энцефалита [27, 31]. Дополнительным фактором, способствующим персистенции вируса в ЦНС, является отмеченное при COVID-19 подавление иммунного ответа и его дисрегуляция [2, 32].

Мы проанализировали изменения в головном мозге 3 пациентов, умерших в период до 6 мес после перенесенного COVID-19, и обнаружили отек, дистрофические изменения нейронов, сателлитоз, нейрофагию, пролиферацию и активацию МГ, астроглиоз, многочисленные скопления амилоидоподобных телец, немногочисленные Т-лимфоциты и расстройства кровообращения (эритростазы, тромбозы в отдельных сосудах микроциркуляторного русла) – картина, сходная с таковой у пациентов в остром периоде COVID-19. Выявленные изменения свидетельствуют о продолжающемся нейровоспалении и нейродегенеративных изменениях головного мозга.

При иммуногистохимической окраске на различные белки SARS-CoV-2 в головном мозге мы обнаружили S-белок (S1- и S2-субъединицы с преобладанием S1-субъединицы), но не N-белок. Как было указано выше, S-белок вируса, особенно его S1-субъединица с доменсвязывающим участком, может запускать каскад SARS-CoV-2-связанных патогенетических реакций в отсут-

ствие самого вируса, в том числе опосредуемую каспазой-3 гибель клетки, активацию компонента с результирующим повышением продукции цитокинов/белков, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, включая фактор некроза опухоли α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и р38 [18]. При введении S1-белка в гиппокамп у мышей развивались когнитивные расстройства и повышение тревожности, при этом отмечалась гибель нейронов и активация глиальных клеток (астроцитов и микроглиоцитов) с повышением экспрессии ИЛ-1 [33]. Кроме того, в различных экспериментальных исследованиях показана возможность связывания S1-белка с амилоидогенными белками нейронов, включая амилоид- β 1, α -синуклеин, тау-белок, прион и TDP-43, с последующей их агрегацией, а также способность пептида из S-белка образовывать токсические агрегаты в клетках [9, 34]. В совокупности отмеченные эффекты S-белка могут приводить к долгосрочным неврологическим последствиям COVID-19, особенно у предрасположенных к развитию нейродегенеративных заболеваний лиц.

В экспериментальном исследовании продемонстрирована возможность накопления S1-белка в мозге после его внутривенного и интраназального введения [35]. Белок проходил через ГЭБ путем трансцитоза, связываясь с гликопротеинами на поверхности клеток, содержащими сиаловую кислоту и N-ацетилгликозамин. Спайковые белки коронавируса, как правило, отделяются от вируса протеазами клетки-хозяина, после чего S1- и S2-субъединицы теряют ковалентную связь с вирионами и могут попасть в системный кровоток [35]. Так, при аутопсийном исследовании 26 участков головного мозга от 13 пациентов, умерших от COVID-19, РНК вируса обнаружена в 2 из 26 участков, тогда как S-белок – во всех исследованных областях [18].

Таким образом, вопрос нейроинвазивного потенциала и латентной персистенции SARS-CoV-2 в ЦНС остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении. Высокая частота выявления S-белка по сравнению с РНК вируса, а также данные, свидетельствующие о возможности запуска S1-субъединицей S-белка сходных с вирусом реакций, склоняют в пользу ведущей роли “псевдовирионов” в патологии ЦНС при COVID-19, а не вируса как такового. Наиболее вероятными путями проникновения вируса или

“псевдовиральных” частиц являются гематогенный и, в меньшей степени, нейрональный. При этом особое значение с точки зрения неврологических проявлений как в остром, так и в отдаленном периоде приобретают вирусная нагрузка в острой фазе инфекции, тяжесть системных проявлений, состояние иммунитета, предрасположенность к различным нейродегенеративным и демиелинизирующим заболеваниям ЦНС, а также регенеративный потенциал пациента по удалению продуктов распада и различных метаболитов (включая агрегированные белки и амилоидоподобные тельца) из ЦНС.

Список литературы

1. Abboud H et al. COVID-19 and SARS-Cov-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World Neurosurg.* 2020;140:49-53.
2. Korallnik II, Tyler KL. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann. Neurol.* 2020;88(1):1-11.
3. Premraj L et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2022;434:120162.
4. Sieracka J et al. COVID-19 – neuropathological point of view, pathobiology, and dilemmas after the first year of the pandemic struggle. *Folia Neuropathol.* 2021;59(1):1-16.
5. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathol.* 2021;191(1):4-17.
6. Meneses G et al. Sepsis: developing new alternatives to reduce neuroinflammation and attenuate brain injury. *Ann. NY Acad. Sci.* 2019;1437(1):43-56.
7. Deigendesch N et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140(4):583-6.
8. Krasemann S et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Reports.* 2022;17(2):307-20.
9. Ramani A et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020;39(20):e106230.
10. Crunfli F et al. Morphological, cellular and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. *MedRxiv.* Posted 2022 Jan 20. <https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464> Preprint.
11. Wenzel J et al. The SARS-CoV-2 main protease M^{pro} causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat. Neurosci.* 2021;24(11):1522-33.
12. Paniz-Mondolfi A et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020;92(7):699-702.
13. Song E et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J. Exp. Med.* 2021;218(3):e20202135.
14. Bohmwald K et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front. Cell Neurosci.* 2018;12:386.
15. Sarubbo F et al. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: a new challenge for neuroscience. *Brain Behav. Immun. Health.* 2022;19:100399.
16. Tay MZ et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):363-74.
17. Andersson MI et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res.* 2020;5:181.
18. Nuovo GJ et al. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. *Ann. Diagn. Pathol.* 2021;51:151682.
19. Wu Y et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:18-22.
20. Netland J et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008;82(15):7264-75.
21. Beltrán-Corbellini Á et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(9):1738-41.
22. de Melo GD et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci. Transl. Med.* 2021;13(596):eabf8396.
23. Meinhardt J et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 2021;24(2):168-75.
24. Lechien JR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61.
25. Choi R, Goldstein BJ. Olfactory epithelium: cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2018;3(1):35-42.
26. Machado-Curbelo C. Severe COVID-19 cases: is respiratory distress partially explained by central nervous system involvement? *MEDICC Rev.* 2020;22(2):38-9.
27. Boziki MK et al. COVID-19 immunopathology and the central nervous system: implication for multiple sclerosis and other autoimmune diseases with associated demyelination. *Brain Sci.* 2020;10(6):345.
28. Cascarina SM, Ross ED. Phase separation by the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein: consensus and open questions. *J. Biol. Chem.* 2022;298(3):101677.
29. Riba M et al. *Corpora amyloacea* act as containers that remove waste products from the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(51):26038-48.
30. Lu Y et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100484.
31. Arbour N et al. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 2000;74(19):8913-21.
32. Diao B et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:827.
33. Oh J et al. SARS-CoV-2 spike protein induces cognitive deficit and anxiety-like behavior in mouse via non-cell autonomous hippocampal neuronal death. *Sci. Rep.* 2022;12(1):5496.
34. Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: potential clues to neurodegeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;554:94-8.
35. Rhea EM et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* 2021;24(3):368-78.



Нейротоксическая СВЕ/МРТР модель паркинсонизма на мышцах для оценки вклада дисфункции лизосом в патогенез болезни Паркинсона

А.К. Емельянов^{1,2}, М.М. Руденок³, А.С. Журавлев^{1,2}, Г.В. Байдакова⁴,
П.В. Баранова⁴, И.Н. Рыболовлев³, М.А. Николаев^{1,2}, М.И. Шадрин³,
Е.Ю. Захарова⁴, П.А. Сломинский, С.Н. Пчелина^{1,2}

¹ ФГБУ “Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова”
НИЦ “Курчатовский институт”, Гатчина

² ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова” Минздрава России

³ ФГБУ “Институт молекулярной генетики” НИЦ “Курчатовский институт”, Москва

⁴ ФГБНУ “Медико-генетический научный центр им акад. Н.П. Бочкова”, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) – распространенное нейродегенеративное заболевание, при котором гибель нейронов обусловлена агрегацией белка α -синуклеина, а наиболее уязвимой популяцией клеток являются дофаминергические нейроны черной субстанции ствола мозга. Мутации в гене лизосомного фермента глюкоцереброзидазы (GCase) являются наиболее распространенным генетическим фактором высокого риска развития БП, повышая риск заболевания в 7–8 раз во всех популяциях. В гомозиготном, а также в компаунд-гетерозиготном состоянии мутации в гене GCase (*GBA*) приводят к развитию наследственного заболевания, относящегося к классу лизосомных болезней накопления, – болезни Гоше (БГ). В норме GCase расщепляет глюкозилцерамид на церамид и глюкозу. При дисфункции фермента в клетках накапливаются глюкозилцерамид и его производная лизосфинголипид – глюкозилсфингозин. Наиболее распространенными мутациями в гене *GBA* являются замены L444P и N370S, отвечающие за 70% мутантных аллелей [1, 2]. В этом гене также описаны полиморфные варианты (E326K, T369M), которые не приводят к развитию БГ, однако ассоциированы с повышением риска развития БП в 2 раза [1, 3, 4]. Если при наличии мутаций остаточная ферментативная активность GCase составляет 5–17%, то полиморфные варианты ассоциированы со снижением ее активности порядка 50% [5, 6]. Молекулярный механизм

развития *GBA*-ассоциированной БП остается неизвестным, однако предполагается, что дисфункция лизосом может нарушать в клетках катаболизм α -синуклеина, включая его модифицированные формы. Изучение взаимосвязи накопления α -синуклеина и нарушения функции GCase является важным шагом в понимании патогенеза БП [7–9].

Изучение патогенеза как БП, так и БГ с помощью токсининдуцированных моделей является мощным инструментом для понимания молекулярных механизмов развития этих заболеваний. Многие годы “золотым стандартом” в моделировании БП служит специфический нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР), тогда как для моделирования БГ используется ковалентный селективный ингибитор GCase кондуритол- β -эпоксид (СВЕ) [10–14]. Последний является прямым конкурентным и необратимым ингибитором GCase, который при введении обладает дозозависимым эффектом, при высоких концентрациях способен вызывать симптомы, подобные БГ 2-го типа, а при инъекциях с низкими дозами и долгосрочным курсом – вызывать симптомы паркинсонизма у животных [15, 16].

Целью настоящего исследования являлась оценка сочетанного эффекта МРТР и СВЕ на степень нейродегенерации, уровень активности GCase, лизосфинголипидов (HexSph), а также на уровень олигомерных и фосфорилированных

форм α -синуклеина в тканях различных отделов мозга экспериментальных животных (мышей).

В ходе проведенного исследования нами были созданы 3 животных модели (СВЕ, МРТР, СВЕ/МРТР) с введением умеренной дозы нейротоксина МРТР [17] для выяснения степени его действия на фоне дисфункции лизосом, вызванной введением СВЕ. Для работы использовали самцов мыши линии C57BL/6 в возрасте 5–6 нед, массой 22–26 г. Животные были разделены на 4 группы: контрольная группа (n = 5) с подкожным и внутрибрюшинным введением хлорида натрия (NaCl); группа с подкожным введением МРТР и внутрибрюшинным введением NaCl (n = 5); группа с внутрибрюшинным введением СВЕ и подкожным введением NaCl (n = 5); группа с внутрибрюшинным введением СВЕ и подкожным введением МРТР (n = 5).

Для содержания мышей использовался виварий со свободным доступом к пище, воде и естественной сменой освещения. Экспериментальная работа с лабораторными животными осуществлялась в соответствии с принятыми протоколами по содержанию лабораторных животных и была одобрена этическим комитетом учреждения.

Животным в контрольной группе для каждой модели вводился 0,9% раствор NaCl. В экспериментальных группах, включавших инъекции МРТР, токсин вводили подкожно в дозе 12 мг/кг дважды с интервалом 2 ч. Инъекции СВЕ производились внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг однократно одновременно со вторым введением МРТР. Вывод животных из эксперимента осуществляли через 5 и 14 дней после инъекций путем цервикальной дислокации с последующим извлечением лобной коры, стриатума, черной субстанции.

Для подтверждения того, что нами получены модели животных с МРТР-индуцированным паркинсонизмом, а также дисфункцией лизосом, была проведена оценка ферментативной активности GCase в различных отделах мозга экспериментальных животных и уровня дофамина в стриатуме с использованием методов масс-спектрометрии, проведены иммуногистохимические исследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что СВЕ способствовал снижению активности GCase в гомогенатах различных отделов мозга модельных животных более чем на 50% (рис. 1), а МРТР – снижению

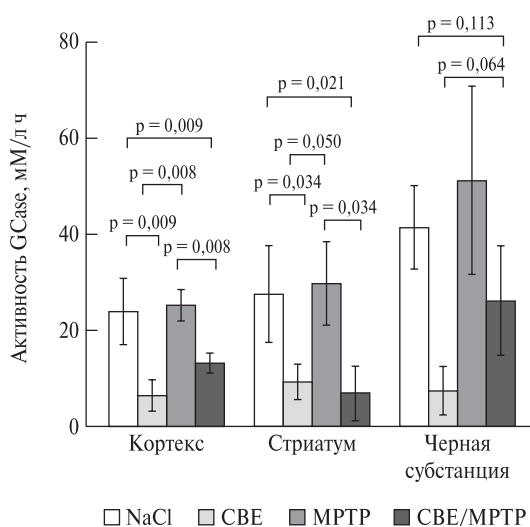


Рис. 1. Активность GCase в различных отделах мозга экспериментальных животных при введении NaCl (контроль), СВЕ, МРТР и одновременном введении СВЕ и МРТР.

количества дофамина (таблица) в стриатуме животных на 5-й день после инъекций.

В результате проведенного исследования был отмечен потенцирующий эффект СВЕ и МРТР на снижение концентрации дофамина в стриатуме модельных животных (см. таблицу), а именно: при введении нейротоксина модельным животным на фоне дисфункции GCase (группа СВЕ/МРТР) показано, что одновременное введение указанных соединений на 5-й день приводило к снижению концентрации дофамина в стриатуме мозга мышей на 14-й день по

Уровень дофамина в стриатуме мозга мышей при введении МРТР, СВЕ и одновременном введении СВЕ/МРТР

Группа	Относительный уровень дофамина (отношение к уровню дофамина у мышей контрольной группы)	
	5 дней после инъекций	14 дней после инъекций
МРТР	0,61	1,14
p	0,016	0,423
СВЕ	0,90	0,97
p	0,076	0,749
СВЕ/МРТР	0,61	0,52
p	0,047	0,004

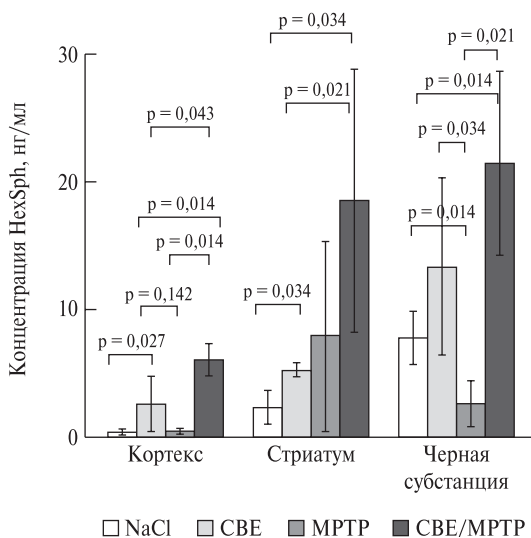


Рис. 2. Концентрация лизосфинголипидов (HexSph) в различных отделах мозга экспериментальных животных при введении NaCl (контроль), CBE, MPTP и одновременном введении CBE и MPTP.

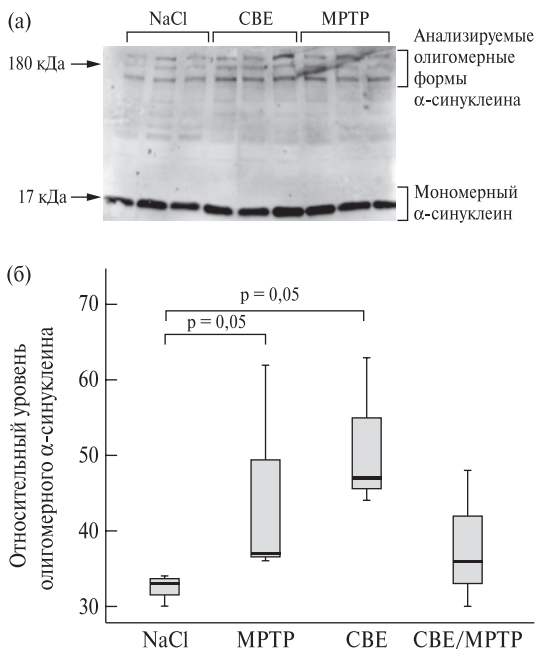


Рис. 3. Уровень олигомерного α -синуклеина в лизатах ткани стриатума экспериментальных животных при введении NaCl (контроль), CBE, MPTP и одновременном введении CBE и MPTP: а – пример результатов вестерн-блоттинга; б – сравнительный график.

сравнению с введением MPTP, а также к выраженному разрушению дофаминергических нейронов на 14-й день после инъекции при окрашивании нейронов черной субстанции с использованием антител на тирозингидроксилазу. Оценка уровня дофамина проводилась при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным времяпролетным детектором высокого разрешения (ВЭЖХ-МС).

В то же время при проведении поведенческих тестов “Сила хватки” (GRIP-test) и “Открытое поле” [18, 19] как через 5 дней, так и через 14 дней не было выявлено моторных нарушений. Можно предположить, что для выявления подобных изменений требуется более длительный период наблюдения.

Также в настоящем исследовании с использованием ВЭЖХ-МС по разработанному нами ранее протоколу [20, 21] была проведена оценка ферментативной активности GCase и лизосфинголипидов (HexSph) в различных отделах мозга экспериментальных животных (лобная кора, стриатум, черная субстанция).

Было отмечено статистически значимое снижение активности GCase в лобной коре, стриатуме и черной субстанции мозга мышей в группах CBE и CBE/MPTP по сравнению с контрольной группой ($p = 0,009$; $p = 0,034$; $p = 0,013$ и $p = 0,009$; $p = 0,021$; $p = 0,113$ соответственно). Был выявлен повышенный уровень HexSph в лобной коре, стриатуме и черной субстанции мозга мышей в группах CBE и CBE/MPTP по отношению к контрольной группе ($p = 0,027$; $p = 0,034$ и $p = 0,014$; $p = 0,034$; $p = 0,014$ соответственно). При этом уровень HexSph в лобной коре и стриатуме мозга мышей в группе CBE/MPTP был выше, чем в группе CBE ($p = 0,043$ и $p = 0,034$ соответственно) (рис. 2).

В настоящем исследовании с использованием метода вестерн-блоттинга было также оценено влияние MPTP и CBE на уровень олигомерных и фосфорилированных по сайту Ser129 форм α -синуклеина в клетках стриатума животных на 14-й день после инъекций. Обнаружено статистически значимое повышение уровня олигомерного α -синуклеина в лизатах ткани стриатума мозга мышей в группах как CBE, так и MPTP по сравнению с контрольной группой ($p = 0,05$) (рис. 3). Нормировка полученных результатов проводилась на общий белок.

В то же время не было выявлено изменений уровня олигомерного α -синуклеина как при сравнении группы СВЕ/МРТР с группой контроля, так и при сравнении групп СВЕ, МРТР и СВЕ/МРТР между собой ($p > 0,05$). Не было обнаружено изменений в уровне мономерного α -синуклеина, а также его фосфорилированных форм ($p > 0,05$).

Следует отметить, что к настоящему времени во многих исследованиях на культурах клеток, обработанных ингибитором GCase, на дофаминергических нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, на ткани мозга пациентов с БГ и *GBA*-ассоциированной БП, а также на генетически модифицированных с мутациями *GBA* мышах показана связь между снижением активности GCase, повышением уровня лизосфинголипидов и агрегацией α -синуклеина [22, 23]. Исходя из этих данных, всё больше исследователей склоняются к тому, что в основе развития БП у носителей мутаций в гене *GBA* лежит механизм прямой обратной связи, по которому снижение активности GCase и накопление ее субстратов могут способствовать олигомеризации α -синуклеина, в то время как сами по себе агрегированные формы этого белка могут приводить к снижению активности фермента [24]. В настоящем исследовании на модельных животных нами впервые показано влияние ингибирования функции GCase на накопление олигомерных форм α -синуклеина. Ранее в подобном исследовании было выявлено снижение активности GCase в кортексе, а также отсутствие изменений в стриатуме уровня общего α -синуклеина при инъекции мышам СВЕ или СВЕ/МРТР; также было выявлено усиление нейродегенерации при одновременном введении нейротоксинов [25]. В другом исследовании авторами показано отсутствие влияния снижения функции лизосом в культивируемых нейронах кортекса мыши на накопление в них нерастворимых и фосфорилированных форм α -синуклеина [26].

В настоящем исследовании на модельных животных мы показали повышение уровня лизосфинголипидов (HexSph) в различных отделах мозга при дисфункции лизосом. Следует отметить, что снижение активности GCase может способствовать накоплению в клетке не только ее субстратов глюкозилцерамида и глюкозилсфингозина, но и галактозилцерамида, который

данный фермент способен расщеплять до галактозы и церамида [24]. Кроме того, GCase может участвовать в переносе глюкозы от глюкозилцерамида к холестерину с образованием гликозиллированного холестерина [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что дисфункция GCase может приводить к накоплению в клетках различных липидов, конъюгированных с глюкозой, нарушая их работу. В последние годы обсуждается прямое влияние лизосфинголипидов на стабилизацию олигомерных форм α -синуклеина [22–24].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что инъекция МРТР модельным животным с дисфункцией лизосом усиливает накопление лизосфинголипидов в тканях лобной коры и стриатуме мозга мышей, приводит к более выраженному снижению дофамина в стриатуме и развитию у животных ускоренной нейродегенерации.

Исследование поддержано грантом РФФ 20-15-00262.

Список литературы

1. Emelyanov AK et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set. *Neurobiol. Aging*. 2018;71:267.e7-10.
2. Sidransky E, Lopez G. The link between the *GBA* gene and parkinsonism. *Lancet. Neurol.* 2012;11(11):986-98.
3. Duran R et al. The glucocerebrosidase E326K variant predisposes to Parkinson's disease, but does not cause Gaucher's disease. *Mov. Disord.* 2013;28(2):232-6.
4. Mallett V et al. *GBA* p.T369M substitution in Parkinson disease: polymorphism or association? A meta-analysis. *Neurol. Genet.* 2016;2(5):e104.
5. Grace ME et al. Analysis of human acid beta-glucosidase by site-directed mutagenesis and heterologous expression. *J. Biol. Chem.* 1994;269(3):2283-91.
6. Horowitz M et al. The enigma of the E326K mutation in acid β -glucocerebrosidase. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104(1-2):35-8.
7. Migdalska-Richards A et al. Oral ambroxol increases brain glucocerebrosidase activity in a nonhuman primate. *Synapse.* 2017;71(7):e21967.
8. Pchelina SN et al. Increased plasma oligomeric alpha-synuclein in patients with lysosomal storage diseases. *Neurosci. Lett.* 2014;583:188-93.
9. Nuzhnyi E et al. Plasma oligomeric alpha-synuclein is associated with glucocerebrosidase activity in Gaucher disease. *Mov. Disord.* 2015;30(7):989-91.
10. Bezdard E, Przedborski S. A tale on animal models of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011;26(6):993-1002.
11. Rudenok M et al. Expression analysis of genes involved in mitochondrial biogenesis in mice with MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2020;23:100584.
12. Alieva AKh et al. Transcriptome profile changes in mice with MPTP-induced early stages of Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.* 2017;54(9):6775-84.



13. Mingazov ER et al. MPTP mouse model of preclinical and clinical Parkinson's disease as an instrument for translational medicine. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(4):2991-3006.
14. Farfel-Becker T et al. Animal models for Gaucher disease research. *Dis. Model. Mech.* 2011;4(6):746-52.
15. Manning-Boğ A et al. Alpha-synuclein-glucocerebrosidase interactions in pharmacological Gaucher models: a biological link between Gaucher disease and parkinsonism. *Neurotoxicology.* 2009;30(6):1127-32.
16. Rocha EM et al. Sustained systemic glucocerebrosidase inhibition induces brain α -synuclein aggregation, microglia and complement C1q activation in mice. *Antioxid. Redox. Signal.* 2015;23(6):550-64.
17. Tanila H et al. Cognitive changes in mice following moderate MPTP exposure. *Brain Res. Bull.* 1998;45(6):577-82.
18. Lenihan JA et al. Decreased anxiety-related behaviour but apparently unperturbed NUMB function in ligand of NUMB protein-X (LNx) 1/2 double knockout mice. *Mol. Neurobiol.* 2017;54(10):8090-109.
19. Ковалев Г.И. и др. Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразных лабиринтов с помощью факторного анализа. *Журн. высш. нервн. деят. им И.П. Павлова.* 2019;69(1):123-30.
20. Pchelina S et al. Oligomeric α -synuclein and glucocerebrosidase activity levels in *GBA*-associated Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2017;636:70-6.
21. Pchelina S et al. Blood lysosphingolipids accumulation in patients with Parkinson's disease with glucocerebrosidase 1 mutations. *Mov. Disord.* 2018;33(8):1325-30.
22. Galvagnion C et al. Sphingolipid changes in Parkinson L444P *GBA* mutation fibroblasts promote α -synuclein aggregation. *Brain.* 2022;145(3):1038-51.
23. Zunke F et al. Reversible conformational conversion of α -synuclein into toxic assemblies by glucosylceramide. *Neuron.* 2018;97(1):92-107.e10.
24. Do J et al. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol. Neurodegener.* 2019;14(1):36.
25. Mus L et al. Development and biochemical characterization of a mouse model of Parkinson's disease bearing defective glucocerebrosidase activity. *Neurobiol. Dis.* 2019;124:289-96.
26. Gegg ME et al. Glucocerebrosidase deficiency promotes release of α -synuclein fibrils from cultured neurons. *Hum. Mol. Genet.* 2020;29(10):1716-28.
27. Marques ARA et al. Glucosylated cholesterol in mammalian cells and tissues: formation and degradation by multiple cellular beta-glucosidases. *J. Lipid. Res.* 2016;57(3):451-63.

Границы произвольности тикозных гиперкинезов

З.А. Залялова

*ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России,
Консультативно-диагностический центр экстрапиримидной патологии
и ботулинотерапии Республики Татарстан (Казань)*

Одно из определений гласит, что тик – это полупроизвольный, пароксизмальный, неритмичный, отрывистый гиперкинез, вовлекающий отдельные мышцы или группы мышц, напоминающий естественные жесты, части целенаправленных движений или части естественных звуков, который возникает в ответ на императивный позыв [1].

Отдельно взятый тикозный гиперкинез неотличим от быстрого произвольного движения. Любое биомеханически возможное движение с параметрами активации мышц в пределах тех, которые доступны для нормального произвольного, может воспроизводиться при тиках. Эти же параметры характерны и для функционального (конверсионного) тикоподобного движения. Таким образом, на основе исключительно быстрого фокусированного движения (например, рывка головы или моргания) в отсутствие временного контекста невозможно клинически классифицировать его как добровольное действие, тик или функциональный тик. Возникает вопрос: насколько тик **неестественный? произвольный? нефизиологический?** (как, например, дистония или миоклонус). Поскольку тики находятся в диапазоне кинематики волевого движения и мышечной синергии, можно сделать вывод, что нарушение находится на уровне контроля движения, а не его выполнения.

В 5-й редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5; APA, 2013) и в 11-й редакции Международной классификации болезней (МКБ-11; ВОЗ, 2019) появились значительные изменения в классификации тикозных расстройств. В DSM-5 тикозные расстройства классифицируются как “моторные расстройства” в категории нарушений развития нервной системы, которая также включает умственную отсталость, коммуникативные расстройства, рас-

стройства аутистического спектра (РАС) и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В категории двигательных расстройств тикозные расстройства сгруппированы вместе с нарушением развития координации и стереотипным двигательным расстройством. Диагностические категории тиков включают синдром Туретта (СТ) (307.21), стойкие (хронические) моторные или вокальные тики (307.22) (с распространенностью 3–9%), временное тикозное расстройство (307.21), неуточненное тикозное расстройство (307.20) и другое уточненное тикозное расстройство (307.20). Важно отметить, что совсем недавно было высказано предположение, что все эти расстройства относятся к одному спектру, наиболее тяжелым из которых является СТ [2].

По сравнению с предыдущими классификациями в последней версии DSM определение тиков было уточнено, а термин “стереотипный” для различения стереотипий и тиков был удален. Для хронических тикозных расстройств был опущен критерий продолжительности периода без тиков менее 3 мес подряд. “Временное тикозное расстройство” заменяет “транзиторное”, так как транзиторный характер тиков можно определить только ретроспективно. Определена категория персистирующих тикозных расстройств, т.е. должен присутствовать по крайней мере 1 вокальный или 2 моторных тика. Были дополнительно введены категории неуточненных и других уточненных тикозных расстройств для тиков, начинающихся во взрослом возрасте, или тиков, вызванных другими заболеваниями или приемом лекарств и наркотиков. Такая причина, как прием стимуляторов, отдельно не обособляется.

В МКБ-11 СТ исключен из категории эмоциональных расстройств и отнесен к категории двигательных расстройств. С одной стороны, теперь тикозные гиперкинезы могут лечить и неврологи, но с другой – растущее количество дан-



Таблица 1. Клинические различия тикозных гиперкинезов и компульсивных расстройств

Тики	Компульсивное расстройство
Внезапный, короткий (рывок)	Ритуальное действие
Фрагментированные движения	Целенаправленное поведение (для уменьшения стресса и/или предотвращения страха)
Сенсомоторные побуждения	Мысли/фантазии (навязчивые идеи)
Непроизвольный (кластерная последовательность)	Добровольный (циклический)
Дебют в начальной школе (один пик)	Дебют в дошкольном возрасте и после школьного образования (два пика)
Нарастающие и убывающие (от секунд до месяцев)	Небольшие изменения со временем
Может возникнуть во сне	Никогда во время сна
Коморбидны с СДВГ, обсессивно-компульсивным расстройством, депрессией	Коморбидно с тревожными расстройствами, расстройствами пищевого поведения, СТ, депрессией

ных указывает на тики как на комплекс неврологического, психического и эмоционального расстройств.

Потребность в частом пересмотре классификации, неоднозначность трактовки феномена тиков, размытость границ между клиническими проявлениями неврологических и психических расстройств, сопровождающихся “тикоподобными” движениями, обусловили попытку специалистов установить природу расстройства.

Тикозные гиперкинезы занимают уникальное место среди гиперкинетических расстройств движения в силу ряда особенностей: 1) тикозные расстройства появляются в детском возрасте, нарастают в подростковом и практически не встречаются у взрослых; 2) тикозные гиперкинезы мигрируют по туловищу с течением времени (чаще рострокаудальный тип распространения); 3) они могут иметь сложный феноменологический рисунок, представляя собой двигательные акты, вовлекающие большие группы мышц, целенаправленные по характеру (например, почесывание, жевание); 4) вокальные тики могут представлять необычные фонетические конструкции в виде слогов, слов, фраз, странных

моделей речи, эхолалии, палилалии и копролалии; 5) тикозным гиперкинезам предшествует побуждение, императивный позыв (premonitory urges), приводящий к потребности совершения движения; 6) способность временного подавления, часто сопровождающегося внутренним напряжением; 7) тикозный гиперкинез ассоциирован с определенными поведенческими, психическими и аффективными расстройствами; 8) тикозные гиперкинезы не исчезают во сне; 9) выжидательная тактика и немедикаментозные методы лечения относятся к рекомендациям уровня А в курации пациентов. Всё вышперечисленное не позволяет отнести тикозные гиперкинезы к чисто двигательным расстройствам, заставляет усомниться в их непроизвольности и требует большего понимания механизмов, продуцирующих тик.

Клиническая классификация тикозных гиперкинезов указывает на значительную гетерогенность расстройства и варьирует в широких пределах: от примитивных движений с вовлечением отдельных мышечных групп до сложных двигательных актов (подчас неотличимых от компульсии и стереотипии) (табл. 1) [3]. Разнообразны они и по условиям возникновения. Большинство тикозных гиперкинезов провоцируются стимулом, но есть и блокирующие тики, которые прерывают произвольное действие (табл. 2) [4].

Загадочным представляется наличие императивного позыва к тикам. Императивные позывы, сенсорные явления, предвещающее побуждение, позыв (premonitory urges) – неприятные ощущения или другие ощущения, предшествующие тикам, которые обычно облегчаются определенным движением. Пациенты с тиками могут иметь генерализованное или локализованное ощущение напряжения, которое снимается тиком [5, 6]. Побуждающие феномены при тикозных расстройствах включают телесные ощущения, умственные побуждения и чувство внутреннего напряжения, чувство незавершенности и потребность в том, чтобы всё было “в самый раз”. Телесные ощущения включают локальные или распространенные и делятся на сенсорные (обычно тактильные, мышечно-скелетные/висцеральные или и то и другое) и ментальные ощущения – побуждение, высвобождение энергии (умственная энергия, которая накапливается и нуждается в разрядке) [7]. Предвещающее побуждение имеет место в 73% случаев. Предвещающее

побуждение чаще встречается при сложных тиках (78,6%) по сравнению с простыми тиками (68,9%) [8]. В литературе обсуждается роль несостоятельности центрального сенсорного анализатора у пациентов с тиками, при этом императивный позыв предсказывает тяжесть тика при СТ [9]. Авторы предполагают, что чем сложнее двигательный феномен, тем значимее чувствительные нарушения высшего порядка по отношению к телесным ощущениям. Возникает “центральная сенсбилизация восприятия афферентных телесных сигналов” [10].

У пациентов с СТ выявлено нарушение ольфакторной функции. При нормальном восприятии периферических обонятельных стимулов 25% субъектов с тиками соответствовали критериям функциональной anosмии по сравнению с 7% в контрольной группе [11]. Это подтверждает сенсомоторную дезинтеграцию высшего порядка у пациентов с тиками.

Клиническая картина СТ обогащается рядом специфических явлений, связанных с тиками и нехарактерных для других расстройств движения. Они широко изучались в последние годы из-за их влияния на повседневное функционирование. К ним относятся навязчивые тики/тикоподобное поведение и импульсивные тики, самоповреждающее поведение, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), СДВГ, тревога, нарушения контроля над гневом, РАС и др. [12].

Сложные моторные тики часто носят навязчивый характер и могут быть неотличимы от направленного поведения или поведения, подобного ОКР, например, когда тик повторяется до тех пор, пока не будет достигнуто “нужное” чувство. Обычные компульсивные тики такого рода включают повторяющиеся прикосновения, постукивания и выравнивание (например, касание чего-либо с одной стороны, а затем с другой). У некоторых пациентов компульсивные тики/тикоподобное поведение повторяются определенное количество раз и/или направлены на нейтрализацию беспокойства, вызванного тревогой (часто на предотвращение вреда). Однако для большинства людей они не связаны с беспокойством, а выполняются для удовлетворения чувства сенсорного дискомфорта до тех пор, пока не будет достигнуто “нужное” чувство [13]. Самоповреждающее поведение тесно связано со сложными моторными тиками и копрофеноменами и может возникать в ответ на провокацион-

Таблица 2. Различные виды тиков и их характеристики

Вид тиков	Характеристика
Моторные	Возникают в произвольной мускулатуре и вовлекают отдельные мышцы или группы мышц
Вокальные	Звуки представляют собой любые шумы, возникающие при движении воздуха через нос, рот или глотку
Связанные со стимулом	Возникают в ответ на внутренние или внешние раздражители (визуальные, звуковые, тактильные или психические)
Блокирующие	Моторные или вокальные тики, прерывающие произвольное действие без изменения сознания (нарушение речи или походки)
Простые	Ограничены одной мышцей или одной группой мышц (например, моргание глаз, подергивание носа, высовывание языка), простые, бессмысленные звуки (например, хрюканье, прочищение горла, кашель, сопение и лай)
Сложные	Вовлечение большого количества групп мышц (например, повторяющиеся прикосновения к предметам или людям, повторяющиеся непристойные движения (копропраксия), подражание другим (эхопраксия). Сложные вокальные тики – это слова или фразы, выражающие непристойности (копролалия), повторение других (эхолалия) или повторение себя (палилалия)
Клонические	Длятся менее 100 мс
Дистонические	Длятся более 300 мс. Повторяющиеся патологические позы, которые можно наблюдать при дистонии
Тонические	Длятся более 300 мс

ные внешние стимулы [14]. Однако самоповреждения у больных СТ связаны не только с тиками, но и с рядом других сопутствующих проявлений. К ним относятся гиперактивность, приступы ярости, чрезмерное мытье или уход за собой, приводящие к повреждениям кожи у пациентов с сопутствующим ОКР [4].

Обсессии и компульсии встречаются у 22–66% пациентов с клиническим СТ и вместе с СДВГ (встречаются у 55–60%) являются наиболее распространенными сопутствующими расстройствами у пациентов с СТ [15, 16]. В частности, при СТ широко распространены такие характеристики ОКР, как стремление к симметрии, оп-



позиционное поведение, навязчивая проверка и контроль, упорядочение и мытье [17]. У пациентов с СТ и сопутствующим СДВГ трудно отличить тики от суетливости и гиперактивности. Коморбидный СДВГ связан с повышенным уровнем ОКР, тревоги, снижением контроля над гневом, а также с расстройствами личности и настроения [4]. Расстройства аутистического спектра также ассоциированы с тиковыми гиперкинезами. В целом, до 22,8% детей с СТ и 8,7% взрослых соответствуют пороговым критериям РАС (22,8%). Эпизодические нарушения контроля импульсов и проблемы с контролем гнева (“приступы ярости”) отмечаются у 25–75% пациентов. Эпизоды описываются как внезапные вспышки вербальной или физической агрессии, обычно направленные на людей, находящихся поблизости от пациента. Эпизоды рассматриваются как превышающие ответ, требуемый от вызывающего стимула [18, 19]. Приступы ярости часто связаны с коморбидными расстройствами, такими как СДВГ, РАС, эмоциональная лабильность, аффективная дисрегуляция, характерными для деструктивного расстройства настроения и ОКР [20], но также встречаются у части пациентов “только с СТ”, без каких-либо сопутствующих заболеваний [21].

Считается, что интеллект людей с СТ находится в пределах среднего диапазона. Были сообщения о более низкой невербальной и общей интеллектуальной эффективности (<1 стандартного отклонения) по сравнению с контрольной группой, что коррелировало с длительностью заболевания и наличием сопутствующих состояний [22]. Сообщается также о трудностях с моторными навыками [23] и способностями зрительного восприятия [24]. Также известно, что у детей с СТ часто встречаются специфические расстройства обучения, особенно трудности с математикой и почерком [4]. Хотя данные литературы противоречивы, есть некоторые указания на то, что исполнительная дисфункция при СТ связана со снижением тормозного контроля и когнитивной гибкостью [25, 26]. Также при СТ обнаруживаются нарушения устойчивого внимания, рабочей памяти, привычек/процедурного обучения и социального познания; дефицит часто сильнее при наличии сопутствующего СДВГ или ОКР [27]. У взрослых исполнительная дисфункция была обнаружена у лиц “только с СТ” даже при отсутствии сопутствующих состоя-

ний [28]. Гипотетически взрослая клиническая группа представляет собой более тяжелую группу пациентов с персистирующими тиками.

В некоторых исследованиях у пациентов с СТ обнаружены повышенные способности к тормозному контролю, процедурной памяти и формированию привычек [23, 29, 30]. Ингибиторный контроль, по-видимому, со временем улучшается и становится менее инвалидирующим во взрослом возрасте параллельно с уменьшением тяжести тиков [31].

Медикаментозное лечение занимает далеко не первое место в методах коррекции СТ, что кардинально отличает тики от всех остальных расстройств движения. Клиницисты должны информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о естественном течении тиковых расстройств и считать их приемлемыми, если тики не вызывают функциональных нарушений.

В заключение отметим, что тиковые гиперкинезы находятся в “серой зоне” произвольных и непроизвольных движений. Сложные и разнообразные по двигательному рисунку, динамичные во времени, ассоциированные с сенсорными, психическими, поведенческими и аффективными проявлениями, они требуют пристального внимания неврологов и психотерапевтов детского и взрослого возраста. Детальное и всестороннее изучение прольет свет на многие необъяснимые на сегодняшний день механизмы развития тиковых гиперкинезов.

Список литературы

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5®). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. 992 p.
2. Eddy CM, Cavanna AE. Premonitory urges in adults with complicated and uncomplicated Tourette syndrome. *Behav. Modif.* 2014;38(2):264-75.
3. Ong MT et al. Fifteen minute consultation: tics and Tourette syndrome. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2016;101(2):87-94.
4. Szejko N et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders – version 2.0. Part I: assessment. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2022;31(3):383-402.
5. Singer HS. Tics and Tourette syndrome. *Continuum.* 2019;25(4):936-58.
6. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2020;120(5):116-24.
7. Singer H.S. Tics and Tourette syndrome. In: Singer HS et al. *Movement disorders in childhood.* 2nd ed. London: Elsevier; 2016: 81-109.

8. Jakubovski E et al. Premonitory urges revisited: new insights into the location and quality of premonitory urges. *European Society for the Study of Tourette Syndrome*, 2018.
9. Khalsa SS et al. Interoception and mental health: a road-map. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2018;3(6):501-13.
10. Rae CL et al. Dimensions of interoception predict premonitory urges and tic severity in Tourette syndrome. *Psychiatry Res*. 2019;271:469-75.
11. Kronenbueger M et al. Olfactory functioning in adults with Tourette syndrome. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197598.
12. Мунасипова С.Э. и др. Коморбидность тикозных гиперкинезов с импульсивными расстройствами. *Практ. мед.* 2020;5:84-8.
13. Martino D et al. Tourette syndrome and chronic tic disorders: the clinical spectrum beyond tics. *Int. Rev. Neurobiol*. 2017;134:1461-90.
14. Sambrani T et al. New insights into clinical characteristics of Gilles de la Tourette syndrome: findings in 1032 patients from a single German center. *Front. Neurosci*. 2016;10:415.
15. Hirschtritt ME et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):325-33.
16. Freeman RD et al. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev. Med. Child Neurol*. 2000;42(7):436-47.
17. Worbe Y et al. Repetitive behaviours in patients with Gilles de la Tourette syndrome: tics, compulsions, or both? *PLoS One*. 2010;5(9):e12959.
18. Чутко Л.С. Тики и синдром Туретта. М.: МИА; 2016. 176 с.
19. Chen K et al. Prevalence and clinical correlates of explosive outbursts in Tourette syndrome. *Psychiatry Res*. 2013;205(3):269-75.
20. Kumar A et al. Tourette syndrome and comorbid neuropsychiatric conditions. *Curr. Disord. Rep*. 2016;3(4):217-21.
21. Müller-Vahl KR et al. The Rage Attack Questionnaire-Revised (RAQ-R): assessing rage attacks in adults with Tourette syndrome. *Front. Psychiatry*. 2020;10:956.
22. Debes NM et al. Performance on Wechsler intelligence scales in children with Tourette syndrome. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2011;15(2):146-54.
23. Kalsi N et al. Are motor skills and motor inhibitions impaired in Tourette syndrome? A review. *J. Exp. Neurosci*. 2015;9:57-65.
24. Khalifa N et al. Tourette syndrome in the general child population: cognitive functioning and self-perception. *Nord. J. Psychiatry*. 2010;64(1):11-8.
25. Morand-Beaulieu S et al. The puzzling question of inhibitory control in Tourette syndrome: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017;80:240-62.
26. Lange F et al. Cognitive flexibility and its electrophysiological correlates in Gilles de la Tourette syndrome. *Dev. Cogn. Neurosci*. 2017;27:78-90.
27. Openneer TJC et al. Executive function in children with Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: cross-disorder or unique impairments? *Cortex*. 2020;124:176-87.
28. Eddy CM et al. Executive functions in uncomplicated Tourette syndrome. *Psychiatry Res*. 2012;200(1):46-8.
29. Takács Á et al. Is procedural memory enhanced in Tourette syndrome? Evidence from a sequence learning task. *Cortex*. 2018;100:4-94.
30. Delorme C et al. Enhanced habit formation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*. 2016;139(Pt 2):605-15.
31. Yaniv A et al. Executive control development in Tourette syndrome and its role in tic reduction. *Psychiatry Res*. 2018;262:527-35.



Болезнь Паркинсона и COVID-19: новая роль амантадинов. Результаты собственного сравнительного исследования

З.А. Залялова, С.Э. Мунасипова, Д.М. Хасанова, Г.Р. Ильина,
З.Г. Хаятова, Н.И. Багданова, М.М. Ермакова

*ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России,
Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии
и ботулинотерапии Республики Татарстан (Казань)*

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 [1]. Вскоре для борьбы с тяжелыми клиническими проявлениями болезни были одобрены препараты ремдесивир и дексаметазон [2–6]. В качестве возможной альтернативы для смягчения последствий COVID-19 начали использовать амантадин. Исследования показали, что у людей с болезнью Паркинсона (БП), получавших лечение амантадином и имевших положительный результат теста на коронавирус, не было клинических проявлений коронавирусной инфекции [7]. Механизм действия заключается в том, что амантадин, будучи липофильной молекулой, может проникать через мембрану лизосомы, действуя как подщелачивающий агент [8], который предотвращает высвобождение вирусной РНК в клетку. Амантадин ранее использовался в качестве противовирусной терапии гриппа А. Молекула амантадина блокирует раннюю стадию вирусной репликации. Когда вирусная частица попадает в клетку, образуется эндосома, которая имеет кислый pH 5. В свою очередь, канал, образованный белком M2, переносит протоны внутрь вириона. Амантадин по своей липофильной природе способен проникать через мембрану эндосомы и прерывать высвобождение вириона в клетку. Аналогичным образом амантадин может проникать в E-канал коронавируса, предотвращая высвобождение вирусного ядра в клетку. Сравнительные исследования показывают, как амантадин, взаимодействуя с аминокислотами ALA22 и PHE26, блокирует протонный канал [9].

Амантадин представляет собой препарат, который показал свой терапевтический потенциал в 2002 г. во время эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory

syndrome, SARS) [10, 11]. Амантадин можно считать препаратом, способным помочь уменьшить симптомы и смягчить последствия, вызванные коронавирусом, в частности у пациентов с БП с высоким риском летальности. Считается, что БП сама по себе может быть фактором риска развития COVID-19. В пользу этого свидетельствуют факты повышенного риска развития дыхательной недостаточности и пневмонии у пациентов с БП без COVID-19 [12]. Повышенный уровень стресса может привести к манифестации скрытого акинетико-ригидного синдрома, происходящего, возможно, за счет истощения компенсаторных механизмов [13, 14]. Среди факторов риска развития COVID-19 во всех популяциях описаны ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких. Эти заболевания чаще встречаются у пациентов с БП и COVID-19, чем у относительно здоровых добровольцев с COVID-19 [15].

В связи с этим нами было проведено сравнительное исследование клинического течения COVID-19 у пациентов с БП, принимавших и не принимавших амантадина сульфат (АС), путем ретроспективного интервьюирования.

Материал и методы

В проспективном сплошном исследовании участвовали 142 человека (средний возраст $67,1 \pm 8,21$ года) с БП, которые обратились в Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан (далее Центр) в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Пациентам было предложено заполнить разработанный нами опросник-анкету. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения MS Excel 2022. В качестве основных описатель-

ных статистик использовались средняя, стандартная ошибка среднего, процентное соотношение качественных данных; для сравнительного анализа для количественных величин с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента с оценкой статистической значимости, в остальных случаях – критерий χ^2 с составлением 4-польных или многопольных таблиц; графический анализ также был произведен с помощью MS Excel 2022.

Результаты исследования

Группа включала 85 женщин (59,86%) и 57 мужчин (40,14%). У 7 пациентов (4,93%) регистрировали 1-ю стадию, у 25 (17,61%) – 2-ю стадию, у 62 (43,66%) – 3-ю стадию, у 36 (25,35%) – 4-ю стадию и у 12 (8,45%) – 5-ю стадию БП. Средний стаж болезни составил $7,29 \pm 5,17$ года (разброс от 1 до 25 лет); средняя доза леводопы, которую принимали 113 пациентов (79,58%), составила $579,43 \pm 322,8$ мг (разброс от 200 до 3000 мг). Пациенты также принимали АС – 48 человек (33,8%), мемантин – 12 человек (8,45%), прамипексол – 45 человек (31,69%) и другие противопаркинсонические препараты (ропинирол, пирибедил) – 50 человек (35,21%).

Всего клинически манифестной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) переболели 77 человек (54,23%), из которых у 47 пациентов (61,04%) была вирусная пневмония: у 24 пациентов (51,06%) наблюдали признаки пневмонии КТ-1, у 15 (31,91%) – КТ-2, у 3 (6,38%) – КТ-3, у 5 (10,64%) не удалось узнать степень тяжести. В стационар были госпитализированы 25 человек (17,61% из всех пациентов, 32,47% из всех, кто болел клинически). Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 40 пациентов (51,95%), средней тяжести – у 30 (38,96%), тяжелое – у 2 (2,60%), не установлено – у 5 (6,49%). Из данной когорты были привиты 47 пациентов (33,1%), не привиты 94 (66,2%).

Субъективное ухудшение состояния после перенесенной COVID-19 отмечали 29 из 77 пациентов (36,36%). Среди выявленных признаков ухудшения БП пациенты отмечали появление или усиление моторных флуктуаций ($n = 12$; 41,38%), усиление тремора, скованности или замедленности ($n = 9$; 31,03%), появление истощения однократной дозы леводопы ($n = 3$; 13,79%), появление или усиление дискинезий ($n = 7$; 20,69%), галлюцинаций ($n = 1$; 3,45%). У некоторых паци-

Сравнительная характеристика групп пациентов, принимавших (группа 1) и не принимавших (группа 2) АС

Характеристика	Группа 1 (n = 48)	Группа 2 (n = 94)
Средний возраст, годы	$67,39 \pm 8,96$	$67,54 \pm 9,71$
Стаж болезни, годы	$11,5 \pm 5,62$	$5,12 \pm 3,24^*$
Прием леводопы		
количество больных, n (%)	44 (91,67)	69 (73,4)
доза, мг	$721,59 \pm 432,46$	$488,77 \pm 178,72^*$
Прием АС		
количество больных, n (%)	48 (100)	0 (0)
доза, мг	$325 \pm 52,59$	–
Прием других препаратов, n (%)	37 (77,1)	93 (98,93)
Болели COVID-19, n (%)	23 (47,92)	54 (57,45)
Пневмония, n (% от заболевших)	15 (65,22)	32 (59,26)
Госпитализации, n (% от заболевших)	7 (14,58)	18 (33,33)**
Степень тяжести COVID-19, n (%)		
легкая	14 (60,87)	26 (48,15)**
средняя	6 (26,09)	24 (44,44)
тяжелая	1 (4,35)	1 (1,85)
Ухудшение состояния, n (% от заболевших)	7 (30,43)	21 (38,89)
Симптомы ухудшения состояния (появление или усиление), n (% от тех, кто отметил ухудшение состояния)		
моторных флуктуаций	6 (85,71)	6 (28,57)**
тремора или скованности	1 (14,29)	9 (42,86)**
дискинезий	2 (28,57)	4 (19,05)
галлюцинаций	0 (0,00)	1 (4,76)
истощения однократной дозы	0 (0,00)	4 (19,05)**

* Различие значимо (согласно критерию Стьюдента).

** Различие статистически значимо (согласно критерию χ^2).

ентов встречались несколько симптомов ухудшения БП.

Гендерный анализ показал, что частота заболеваемости COVID-19 не различалась у мужчин и женщин и составила 54,12% ($n = 46$) и 54,39% ($n = 31$) соответственно. Статистически значимое различие было обнаружено в частоте встре-



чаемости различных симптомов ухудшения состояния: мужчины статистически значимо чаще жаловались на появление или усиление скованности и/или тремора, а женщины – на появление или усиление моторных флуктуаций. В остальном данные группы были сопоставимы.

Все пациенты были разделены на 2 группы согласно приему АС: группа 1 – пациенты, принимавшие препарат АС ($n = 48$); группа 2 – пациенты, не принимавшие АС ($n = 94$). Клинические характеристики групп представлены в таблице.

Пациенты данных групп имели статистически значимую разницу в стаже заболевания: пациенты группы 1 (принимавшие АС) значительно дольше болели БП – $11,5 \pm 5,62$ года, в то время как пациенты группы 2 (без АС) – $5,12 \pm 3,24$ года ($t = 0,000$; $p = 0,05$). Медианная стадия БП по шкале Хен–Яра у пациентов из групп 1 и 2 также различалась – стадии 3 и 4 соответственно. Учитывая данное обстоятельство, можно было ожидать более тяжелого течения COVID-19 у пациентов группы 1. Однако легкое течение COVID-19 статистически значимо чаще наблюдалось у пациентов группы 1 (в 60,87% случаев) в отличие от пациентов группы 2 (48,15% случаев). При этом значимых межгрупповых различий в распределении степени поражений легких согласно компьютерной томографии не было.

Количество пациентов, которые отмечали ухудшение состояния после перенесенного COVID-19, было сопоставимым в обеих группах, однако профиль данных ухудшений разительно различался: пациенты группы 1 чаще отмечали появление или усиление моторных флуктуаций (85,71%) или лекарственных дискинезий (28,57%), а пациенты группы 2 – усиление тремора и/или скованности (42,86%), истощения однократной дозы (19,05%).

Все пациенты были разделены на 2 группы согласно приему леводопы: группа А – пациенты, принимавшие препараты леводопы ($n = 114$); группа Б – пациенты, не принимавшие препараты леводопы ($n = 28$). Пациенты данных групп имели статистически значимую разницу в стаже заболевания: пациенты группы А значительно дольше болели БП – $8,2 \pm 5,19$ года, в то время как пациенты группы Б – $3,63 \pm 3,03$ года ($t = 0,000$; $p = 0,05$). Амантадины принимали 38,59% пациентов группы А и лишь 14,28% пациентов группы Б, что позволило разделить их на подгруппы и провести сравнительный анализ.

Несмотря на более короткий стаж БП, пациенты группы Б болели COVID-19 чаще (71,43% пациентов) в отличие от пациентов, принимавших леводопу (50%). Не выявлено зависимости тяжести течения COVID-19 от приема леводопы. Также было выявлено, что частота госпитализаций у пациентов с продвинутыми стадиями БП, принимавших амантадины, была в 2 раза ниже, чем у пациентов с начальными стадиями, не принимавших амантадины: 25,86 и 52,38% соответственно.

Обсуждение

В настоящее время появляются всё больше свидетельств ассоциации COVID-19 у пожилых, ослабленных пациентов с несколькими заболеваниями [15, 16]. В этой связи пациенты с БП, вероятно, могут относиться к группе повышенного риска с более тяжелым течением коронавирусной инфекции и возникающими осложнениями в виде пневмонии и дыхательной недостаточности [17]. Кроме того, антиковидные меры, такие как самоизоляция и карантин, усиливают депрессию и тревогу, ограничивают пациентов в занятиях лечебной физкультурой [18].

Есть и полярное мнение: БП может являться фактором снижения риска развития COVID-19, что связано как с особенностями патогенеза заболевания, так и с используемыми противопаркинсоническими препаратами [19]. Основной морфологический субстрат нейродегенерации при БП – α -синуклеин – может иметь защитные свойства, предотвращая инвазию вируса SARS-CoV-2, он также способен ограничивать его репликацию в головном мозге [20]. Участие данного белка в рекрутировании иммунных клеток и защите от провоспалительных реакций показано в ряде исследований роли физиологического α -синуклеина при вирусных инфекциях желудочно-кишечного тракта [21]. В доклинических исследованиях продемонстрировано, что мыши с выключенным геном α -синуклеина имеют дефицит иммунных В- и Т-клеток [22]. Учитывая это, было высказано предположение, что избыточная экспрессия α -синуклеина при БП может предотвращать инвазию вируса SARS-CoV-2 в центральную нервную систему [23]. Однако предположение о том, что роль физиологического α -синуклеина будет усилена у пациентов с БП, имеющих избыток агрегированного синуклеина, требует изучения [24]. Неко-

торые исследования показали, что в патогенез COVID-19 вовлечен дофамин. В зависимости от активации или ослабления того или иного подтипа дофаминовых рецепторов (D-рецепторов) этот нейромедиатор может способствовать или препятствовать нейроинвазии. N.V. Vone et al. показали, что применение фенолдопама (агониста D-рецепторов подтипа 1) *in vivo* снижало тяжесть лекарственно-индуцированного острого повреждения легких, включая развитие отека легких и выработку воспалительных цитокинов. Эти результаты свидетельствуют о том, что дофамин связан с активацией протеинкиназы, обеспечивающей существенное противовоспалительное действие и снижающей тяжесть острого респираторного синдрома [25]. Так, и по данным нашего исследования, из 142 пациентов с БП COVID-19 переболели лишь 77 человек (54,23%), из которых у 51,95% пациентов наблюдалось легкое течение, у 38,96% – среднее, у 2,60% – тяжелое, у 6,49% – не установлено.

Субъективное ухудшение состояния после перенесенного COVID-19 отмечали 36% наших пациентов. Инфекции являются частой причиной обострений симптомов паркинсонизма [26–28]. Тяжелая инфекция, такая как COVID-19, оказывает прямое пагубное влияние на моторные симптомы БП. Одно из исследований показало, что симптомы БП ухудшились у всех 8 пациентов с COVID-19 – либо остро, либо в ранний период после инфицирования [29]. Кроме того, косвенные причины, такие как последствия стресса, тревоги и социальной изоляции, также могут оказывать негативное влияние на симптомы паркинсонизма, приводя к вторичному ухудшению двигательных симптомов, таких как тремор, застывание походки или дискинезии, и даже к снижению эффективности дофаминергических препаратов [30–32]. Исследование случай–контроль 12 пациентов с БП с COVID-19 (средний возраст 36 лет) показало ухудшение двигательной активности, реагирующей на леводопу, увеличение периода “выключения” в течение дня в группе пациентов с COVID-19. У половины COVID-позитивных пациентов наблюдались диарея, ухудшение моторики и увеличение времени периодов “выключения” в течение дня. При этом активность в повседневной жизни пациентов была прежней. Таким образом, измененная фармакодинамика дофаминергических препаратов у пациентов может объяснить увели-

чение моторных флуктуаций [33]. В 1/3 случаев при ухудшении симптомов БП при COVID-19 требуется коррекция медикаментозного лечения. О потребности в медикаментозной коррекции от 1/3 до 1/2 случаев сообщалось и в других исследованиях и источниках, публикуемых Международным обществом двигательных расстройств и болезни Паркинсона [33, 34]. Еще в одном исследовании изучались запросы и корреспонденция от пациентов с БП в Риме во время пандемии [35]. Большинство запросов (46%) касались запланированной деятельности (посещение клиники, выписка рецептов и т.д.). Также было обнаружено, что 28% пациентов сообщили об остром клиническом ухудшении. Хотя ни один из них не пострадал от COVID-19, 50% из них сообщили об ухудшении двигательных симптомов (потребовавшем усиления дофаминергической терапии у 1/3 пациентов), а 25% сообщили о повышенной тревожности. Хронический стресс ускоряет потерю дофаминергических клеток в экспериментальных моделях БП, что может усугубить нейропатоморфологические изменения, приводящие к БП. Действительно ли может хронический стресс необратимо ухудшить течение БП, остается неизвестным [36–39]. В то же время аэробные упражнения защищают от прогрессирования симптомов паркинсонизма и могут повышать нейропластичность [40]. Точный механизм ухудшения симптомов паркинсонизма, связанного с SARS-CoV-2, пока остается неясным, и предложенные варианты нейродегенерации остаются гипотетическими.

В настоящее время встречаются попытки исследования течения и изучения прогнозов COVID-19 у пациентов в зависимости от пола, возраста. Пожилой возраст и большое количество сопутствующих заболеваний ассоциировались с более выраженной тяжестью и высокой смертностью у пациентов с COVID-19. По данным проведенного ретроспективного исследования госпитализаций пациентов с COVID-19, заболевшие мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, отмечалась одинаковая распространенность, но мужчины с COVID-19 в 2,4 раза чаще были подвержены риску тяжелых исходов и смерти [24, 41]. Гендерный анализ нашей выборки также показал, что частота заболеваемости COVID-19 и возраст не различались у мужчин и женщин. Статистически значимое различие было обнаружено в частоте встречаемости симп-



томов ухудшения состояния: мужчины значительно чаще жаловались на появление и/или усиление скованности, а женщины – на появление и/или усиление моторных флуктуаций.

Нами было выявлено более легкое течение COVID-19 у пациентов, принимавших АС. Также было выявлено, что частота госпитализаций у пациентов с продвинутыми стадиями БП, принимавших АС, была в 2 раза ниже, чем у пациентов с начальными стадиями, не принимавших АС. Опубликован ряд наблюдений, свидетельствующих о возможном защитном эффекте амантадина в отношении COVID-19 [11]. В исследование, проведенное К. Rejdak, P. Grieb, было включено 22 пациента (10 – с рассеянным склерозом, 5 – с БП, 7 – с когнитивными нарушениями), которые получали препараты в стабильной дозе не менее 3 мес. У всех был выявлен положительный тест на COVID-19 после контакта с заболевшими, но клиническая картина COVID-19 не развилась ни у одного пациента [7]. A. Cortés Borra представил наблюдение за 75-летней женщиной, страдавшей БП на протяжении 16 лет, получавшей леводопу, прамипексол, а также амантадин. В анамнезе у нее был рак желудка, по поводу чего она была прооперирована и получала курсы химиотерапии. Муж пациентки, у которого был диагностирован COVID-19, скончался на фоне двусторонней пневмонии. Несмотря на непосредственный контакт в течение 2 нед с заболевшим мужем, у пациентки тест на COVID-19 был отрицательным в течение 45 дней наблюдения и симптомы заболевания не развились [42]. G.E. Aranda-Abreu et al. опубликовали клинический случай терапевтического применения АС у 57-летнего пациента с сахарным диабетом и клинически манифестным COVID-19 и профилактического применения АС у серопозитивных в отношении вируса SARS-CoV-2 членов его семьи (жена и дочь) [43]. Препарат применялся у всех описываемых пациентов в дозе 100 мг 2 раза в день. У членов семьи, бывших в контакте, не развились симптомы COVID-19, а пациент к 6-му дню терапии отказался от маски с кислородом и был выписан на 14-й день. Подобные наблюдения позволили ряду авторов рекомендовать амантадины для профилактики COVID-19 в дозе 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней после контакта с заболевшим или получения положительного анализа на COVID-19 [43]. Безусловно, для под-

тверждения защитного эффекта амантадинов требуются специальные клинические исследования. Будет полезно и ретроспективное обобщение результатов на большей когорте больных БП.

Список литературы

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60.
2. RECOVERY Collaborative Group; Horby P et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(21):2030-40.
3. Sharun K et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2020;19(1):23.
4. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020;582(7813):469.
5. Choi SW et al. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020;184:104955.
6. Kim AY, Gandhi RT. COVID-19: management in hospitalized adults. *UpToDate.* 2020. Last updated: 2022 May 22.
7. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;42:102163.
8. Smieszek SP et al. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: a hypothesis for COVID-19 treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020 Jun;55(6):106004.
9. Abreu GEA et al. Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020;140:109755.
10. McKimm-Breschkin JL et al. Meeting report: 4th ISIRV antiviral group conference: novel antiviral therapies for influenza and other respiratory viruses. *Antiviral Res.* 2016;129:21-38.
11. Катунина Е.А. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2021;121(4):101-6.
12. Helmich RC, Bloem BR. The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: hidden sorrows and emerging opportunities. *J. Parkinsons Dis.* 2020;10(2):351-4.
13. Djamshidian A, Lees AJ. Can stress trigger Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2014;85(8):878-81.
14. Snyder AM et al. Stress-induced neurological impairments in an animal model of parkinsonism. *Ann. Neurol.* 1985;18(5):544-51.
15. Залялова З.А., Хасанова Д.М. Риск развития и течение COVID-19 у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2021;121(9):152-6.
16. Meng L et al. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience. *Anesthesiology.* 2020;132(6):1317-32.
17. Bhidayasiri R et al. COVID-19: an early review of its global impact and considerations for Parkinson's disease patient care. *J. Mov. Disord.* 2020 May;13(2):105-14.
18. Antonini A et al. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. *Mov. Disord.* 2020;35(6):905-8.

19. Ямшикова Н.Г. и др. Некоторые аспекты развития нейродегенеративных заболеваний. *Асимметрия*. 2018;12(4):631-8.
20. Massey AR, Beckham JD. Alpha-synuclein, a novel viral restriction factor hiding in plain sight. *DNA Cell Biol*. 2016;35(11):643-5.
21. Labrie V, Brundin P. Alpha-synuclein to the rescue: immune cell recruitment by alpha-synuclein during gastrointestinal infection. *J. Innate Immun*. 2017;9:437-40.
22. Xiao W et al. Late stages of hematopoiesis and B cell lymphopoiesis are regulated by α -synuclein, a key player in Parkinson's disease. *Immunobiology*. 2014;219(11):836-44.
23. Ait Wahmane S et al. The possible protective role of α -synuclein against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2020;35(8):1293-4.
24. Fearon C, Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 pandemic. *J. Parkinsons Dis*. 2021;11:431-44.
25. Bone NB et al. Frontline science: D₁ dopaminergic receptor signaling activates the AMPK-bioenergetic pathway in macrophages and alveolar epithelial cells and reduces endotoxin-induced ALI. *J. Leukoc. Biol*. 2017;101(2):357-65.
26. Zheng KS et al. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *Neurologist*. 2012;18(3):120-4.
27. Brugger et al. Why is there motor deterioration in Parkinson's disease during systemic infections – a hypothetical view. *NPJ Parkinsons Dis*. 2015;1:15014.
28. Umemura A et al. Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease: a nested case–control study. *PLoS One* 2014;9(6):e94944.
29. Artusi CA et al. COVID-19 in Parkinson's disease: report on prevalence and outcome. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2020;80:7-9.
30. Zach H et al. Cognitive stress reduces the effect of Levodopa on Parkinson's resting tremor. *CNS Neurosci. Ther*. 2017;23(3):209-15.
31. Macht M et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov. Disord*. 2007;22(7):953-6.
32. Ehgoetz Martens KA et al. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain*. 2018;141(4):1145-60.
33. Cilia R et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: a community-based case–control study. *Mov. Disord*. 2020;35(8):1287-92.
34. Santos-García D et al. Impact of COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: a cross-sectional survey of 568 Spanish patients. *Mov. Disord*. 2020;35(10):1712-6.
35. Schirinzi T et al. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurol. Sci*. 2020;41(6):1373-5.
36. Salari M et al. Incidence of anxiety in Parkinson's disease during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Mov. Disord*. 2020;35(7):1095-6.
37. Prasad S et al. Parkinson's disease and COVID-19: perceptions and implications in patients and caregivers. *Mov. Disord*. 2020;35(6):912-4.
38. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/> Accessed 2022 May 30.
39. Shalash A et al. Mental health, physical activity, and quality of life in Parkinson's disease during COVID-19 pandemic. *Mov. Disord*. 2020;35(7):1097-9.
40. Kintz N et al. Treadmill exercise modifies dopamine receptor expression in the prefrontal cortex of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *NeuroReport*. 2017;28(15):987-95.
41. Jin JM et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front. Public Health*. 2020;8:152.
42. Cortés Borra A. Does amantadine have a protective effect against COVID-19? *Polish J. Neurol. Neurosurg*. 2020;54(3):284-5.
43. Aranda-Abreu GE et al. Use of amantadine in a patient with SARS-CoV-2. *J. Med. Virol*. 2020;93(1):110-1.



Эволюция предикторов ранней болезни Паркинсона

З.А. Залялова, Д.М. Хасанова

*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии
и ботулиноterapiи Республики Татарстан (Казань)*

На сегодняшний день болезнь Паркинсона (БП) понимается как прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, начинающееся с пресимптоматического периода, когда клинически видимых признаков заболевания нет. Таким образом, патогенез заболевания позволяет предсказать наступление БП до начала двигательных симптомов. Однако важно понять, зачем необходима ранняя или преклиническая диагностика БП. Является ли само прогнозирование возможного наступления нейродегенеративного заболевания достаточной мотивацией для попыток использования данных прогностических вероятностных инструментов? Конечно, теоретически знание о возможном наступлении такого значимого события может быть полезно в планировании семьи, решении о выходе на пенсию и формировании окружающего быта. Тем не менее человек может быть не готов к этому, и извеще о возможном заболевании может вызвать психологический стресс, страх дискриминации на рабочем месте и другие непреднамеренные последствия. Так, например, пациенты с высокой вероятностью болезни Гентингтона (БГ) в странах Западной Европы, Канаде и Австралии хотят провести доманифестное генетическое тестирование только в 4–24% случаев [1]. Учитывая значительные различия в эффективности лечения этих двух заболеваний (несомненно, в пользу гораздо более эффективной симптоматической терапии БП), можно сделать вывод о том, что знание о болезни само по себе является недостаточным мотиватором. В то же время если существует эффективное нейропротективное или патогенетическое средство, то ситуация может измениться. Вероятно, так произошло с появлением патогенетической терапии при БГ. L. Pierron et al. опубликовали исследование об изменении мнения о пресимптоматическом тес-

тировании при подозрении на БГ, в ходе которого всё больше пациентов относятся положительно к генетическому тесту в 2019 г. (46% респондентов) по сравнению с 2000 г. (32% респондентов) [2]. Такое нейропротективное средство при БП на данный момент не найдено, однако, согласно экспертному мнению М.В. Угрюмова, в 80% случаев нейропротективная терапия может предотвратить прогрессирование заболевания до клинической фазы в течение 30 лет после вмешательства [3]. Это приведет к значительному снижению экономических издержек и увеличению общих лет продуктивной жизни. Согласно расчетам И.А. Денисовой и соавт., на 1 случай БП прямые экономические издержки составляют 2,26 млн. руб., а косвенные – 7,9 млн. руб. При появлении нового надежного метода доклинической диагностики, который будет эффективен в ситуации, когда вероятность выявления лиц повышенного риска БП в тестируемой группе выше 0,14%, прямые и косвенные издержки значительно снизятся – до 880 тыс. руб. за 30 лет, согласно экспертным оценкам [4].

Отдельным вопросом является определение группы лиц с высоким риском развития БП. Болезнь Паркинсона является преимущественно спорадическим заболеванием и встречается относительно редко, с распространенностью среди населения от 0,4 до 4% в различных возрастных группах [5]. Согласно факторам риска развития БП, в первую очередь необходимо обследовать пациентов с наличием критериев, определенных Международным обществом по изучению БП и расстройств движений (International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS): это пациенты с нарушением обоняния, нарушением движений в быструю фазу сна, депрессией и запорами, а также имеющие родственников с БП [5].

Говорить о преклинической диагностике БП начали в конце 1980-х годов [6–9]. В то время

проводились постмортальные исследования [7, 8] и ПЭТ-исследования (ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография) [6], в ходе которых у пожилых людей с возрастом наблюдалось увеличение частоты нахождения телец Леви, особенно в группе людей с неврологическими или психиатрическими симптомами. Однако, вероятно, в связи с небольшим количеством участников исследований, неравномерной выборкой, малой повторяемостью исследований все авторы предполагают небольшой преклинический период развития болезни. W. Roeve рассматривал развитие БП через призму психоанализа и преморбидных изменений личности [9]. Следующее десятилетие (до начала 2000-х годов) ознаменовалось выраженным повышением интереса к преклинической диагностике нейродегенеративного процесса. Так, за 1990–1999 годы появилось около 80 оригинальных и обзорных статей, касавшихся вопросов ранней диагностики БП. Большинство из них (30 из 76 найденных оригинальных) посвящены исследованию нейровизуализационных характеристик БП и возможностей ранней диагностики нейродегенерации, преимущественно с помощью ПЭТ [10–14]. M. Hutchinson, U. Raff впервые предприняли попытку оценки нейродегенеративных изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15]. В 1995 г. G. Becker предложил эффективную методику оценки наличия БП согласно результатам ультразвукового исследования черной субстанции через височное окно [16]. В это же время была предпринята первая попытка оценки возможности нейропротективной терапии [17].

Следующее десятилетие ознаменовалось прорывом в понимании развития БП. H. Braak et al. весь накопленный опыт изложили в теории развития БП, устанавливая стадийность и разделяя БП на преклиническую, продромальную и клиническую стадии [18]. На данный момент индекс цитируемости этой статьи превышает 10 000. Параллельно развивались различные предсказательные модели эволюции БП и формировались профили факторов риска и антириска БП [19–23]. Также была сформулирована идея биомаркеров ранней (в идеале преклинической) стадии БП, в том числе для дальнейшей оценки эффективности возможного лечения [24], появились различные исследования показателей крови, спинномозговой жидкости и других тканей человека [25–27]. R.A. Menke et al. предложили

способ МРТ-диагностики БП с помощью специальных режимов, которые позволяют визуализировать черную субстанцию [28]. В 2010-х годах MDS разрабатывает отдельные рекомендации по диагностике продромальной стадии БП [5, 29] и ранней установленной стадии БП [30], а в 2021 г. появляется калькулятор расчета вероятности развития БП, которым любой член MDS может воспользоваться (<https://www.movementdisorders.org/MDS/Members-Only/Prodromal-PD-Calculator.htm>).

На сегодняшний день все биомаркеры БП можно условно разделить на 4 большие группы: клинические, биохимические, нейровизуальные и генетические, а также статистически значимые факторы риска. Многие из них включены в последние рекомендации MDS по оценке вероятности развития продромальной стадии БП [5]. Среди факторов риска и антириска выделяют пол (мужчины чаще имеют БП), употребление кофеина (является фактором антириска в общей популяции), курение (является фактором антириска в общей популяции), регулярный контакт с пестицидами или растворителями (повышают риск развития БП), физическая активность (снижает риск БП). К генетическим факторам риска относят известную генетическую мутацию (GBA, LRRK2 или общую оценку полигенного риска), наличие сиблинга с БП, которая началась ранее 50 лет, или родственника первой линии с БП. К клинически значимым признакам для диагностики продромальной стадии БП относят нарушение поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, запоры, нарушение обоняния, избыточную дневную сонливость, ортостатическую гипотензию, эректильную дисфункцию, нарушения мочеиспускания, депрессию, глобальный когнитивный дефицит. Наличие каждого из немоторных симптомов повышает риск развития БП. К нейровизуальным биомаркерам относят гиперэхогенность черной субстанции согласно ультразвуковому исследованию и очевидное нарушение дофаминергической функции согласно ПЭТ/одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии. Вес каждого из перечисленных факторов был рассчитан согласно анализу больших данных и метаанализу с помощью вероятностных отношений [5].

В новейшее время постинформационного общества парадигма развития медицины непременно будет сдвигаться в сторону большего взаи-



модействия медицины и информационных технологий, которые уже стали неотъемлемыми инструментами в диагностике заболеваний, в том числе БП: от носимых гаджетов [31, 32] и нейровизуализации со сложным софтом оценки дифференциальной диагностики нормы и патологии [33–35] до систем принятия решений и использования искусственного интеллекта (машинного обучения). На данный момент существует более 30 способов предиктивной диагностики БП, основанных на оценке голоса [36–41], движений, генетического полиморфизма [42, 43], и различных гибридных способов [44–48]. Идея использования анализа больших данных уже находит свое применение для глобальных исследовательских целей, а машинное обучение на примере качественно собранных данных может значительно продвинуть общее понимание патогенеза заболеваний и обладать отличной предиктивной способностью при выборе хорошей модели. Применение искусственного интеллекта в медицине — это перспективная область, которая может повысить качество диагностики БП и сделать ее значительно более персонализированной [49].

На данный момент количество пациентов с клинически установленной БП во всем мире составляет от 7 до 10 млн., и оно увеличится вдвое в ближайшие 10 лет [50, 51]. Возможность точной оценки риска развития нейродегенеративного процесса является критически значимой для дальнейшего развития нейропротективной терапии.

Список литературы

1. Tibben A. Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res. Bull.* 2007;72(2-3):165-71.
2. Pierron L et al. Informing about genetic risk in families with Huntington disease: comparison of attitudes across two decades. *Eur. J. Hum. Genet.* 2021;29(4):672-9.
3. Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: illusion or reality? *CNS Neurosci. Ther.* 2020;26(10):997-1009.
4. Denisova IA et al. Estimating economic efficiency of preclinical diagnostics of Parkinson's disease with cost-utility approach. *Population Economics.* 2020;4(3):111-27.
5. Berg D et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1600-11.
6. Sawle GV et al. Striatal function in normal aging: implications for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1990;28(6):799-804.
7. Pappolla MA et al. Colloid (hyaline) inclusion bodies in the central nervous system: their presence in the substantia nigra is diagnostic of Parkinson's disease. *Hum. Pathol.* 1988;19(1):27-31.

8. Perry RH et al. Lewy body prevalence in the aging brain: relationship to neuropsychiatric disorders, Alzheimer-type pathology and catecholaminergic nuclei. *J. Neurol. Sci.* 1990;100(1-2):223-33.
9. Poewe W. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease. In: *Early markers in Parkinson's and Alzheimer's diseases.* Dostert P, eds. Vienna: Springer; 1990: 23-30.
10. Maraganore DM et al. Detection of preclinical Parkinson disease in at-risk family members with use of [123I] β -CIT and SPECT: an exploratory study. *Mayo Clin. Proc.* 1999;74(7):681-5.
11. Sawle GV. The detection of preclinical Parkinson's disease: what is the role of positron emission tomography? *Mov. Disord.* 1993;8(3):271-7.
12. Sawle GV et al. Separating Parkinson's disease from normality. Discriminant function analysis of fluorodopa F 18 positron emission tomography data. *Arch. Neurol.* 1994;51(3):237-43.
13. Brooks DJ. Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. *Neurology.* 1991;41(5 Suppl 2):24-7, discussion 28.
14. Morrish PK et al. Regional changes in [18F] dopa metabolism in the striatum in Parkinson's disease. *Brain.* 1996;119(6):2097-103.
15. Hutchinson M, Raff U. Parkinson's disease: a novel MRI method for determining structural changes in the substantia nigra. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999;67(6):815-8.
16. Becker G. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology.* 1995;45(1):182-4.
17. Simon DK, Standaert DG. Neuroprotective therapies. *Med. Clin. North Am.* 1999;83(2):509-23, viii.
18. Braak H et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* 2003;24(2):197-211.
19. Frigerio R et al. Comparison of risk factor profiles in incidental Lewy body disease and Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009;66(9):1114-9.
20. Truong L et al. Developing a preclinical model of Parkinson's disease: a study of behaviour in rats with graded 6-OHDA lesions. *Behav. Brain Res.* 2006;169(1):1-9.
21. Dickson DW et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet. Neurol.* 2009;8(12):1150-7.
22. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of α -synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1792(7):730-40.
23. Becker G et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2002;249(Suppl 3):III/40-8.
24. Berg D. Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *J. Neural Transm. Suppl.* 2006;71:123-32.
25. Залялова З.А. и др. Катехоламины плазмы крови у пациентов с ранними нелевыми стадиями болезни Паркинсона. *Альм. клин. мед.* 2018;46(8):792-801.
26. Kwon EH et al. Update on CSF biomarkers in Parkinson's disease. *Biomolecules.* 2022;12(2):329.
27. Gao L et al. Fluorescent probes for bioimaging of potential biomarkers in Parkinson's disease. *Chem. Soc. Rev.* 2021;50(2):1219-50.
28. Menke RA et al. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *Neuroimage.* 2009;47(2):435-41.

29. Heinzel S et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019;34(10):1464-70.
30. Berg D et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2018;33(10):1643-6.
31. Juutinen M et al. Parkinson's disease detection from 20-step walking tests using inertial sensors of a smartphone: machine learning approach based on an observational case-control study. *PLoS One.* 2020;15(7):e0236258.
32. Pereira CR et al. A step towards the automated diagnosis of Parkinson's disease: analyzing handwriting movements. In: *Proceedings of the 2015 IEEE 28th International Symposium on Computer-Based Medical Systems*: 171-6. doi: 10.1109/CBMS.2015.34
33. Adeli E et al. Joint feature-sample selection and robust diagnosis of Parkinson's disease from MRI data. *Neuroimage.* 2016;141:206-19.
34. Rubbert C et al. Machine-learning identifies Parkinson's disease patients based on resting-state between-network functional connectivity. *Br. J. Radiol.* 2019;92(1101):20180886.
35. Chen Y et al. Discriminative analysis of Parkinson's disease based on whole-brain functional connectivity. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124153.
36. Xiong Y, Lu Y. Deep feature extraction from the vocal vectors using sparse autoencoders for Parkinson's classification. *IEEE Access.* 2020;8:27821-30.
37. Sakar CO et al. A comparative analysis of speech signal processing algorithms for Parkinson's disease classification and the use of the tunable Q-factor wavelet transform. *Appl. Soft Comput.* 2019;74:255-63.
38. Smekal Z et al. Analysis of phonation in patients with Parkinson's disease using empirical mode decomposition. In: *Proceedings of the 2015 International Symposium on Signals, Circuits and Systems (ISSCS)*. doi: 10.1109/ISSCS.2015.7203931
39. Hariharan M et al. A new hybrid intelligent system for accurate detection of Parkinson's disease. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2014;113(3):904-13.
40. Almeida JS et al. Detecting Parkinson's disease with sustained phonation and speech signals using machine learning techniques. *Pattern Recognit. Lett.* 2019;125:55-62.
41. Karabayir I et al. Gradient boosting for Parkinson's disease diagnosis from voice recordings. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2020;20(1):228.
42. Avci D, Dogantekin A. An expert diagnosis system for Parkinson disease based on genetic algorithm-wavelet kernel-extreme learning machine. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:5264743.
43. Абрамычева Н.Ю. и др. Высокопроизводительные технологии мутационного скрининга при нейродегенеративных заболеваниях: опыт таргетного секвенирования. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)*. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М., 2017: 105-8.
44. Zhao A et al. A hybrid spatio-temporal model for detection and severity rating of Parkinson's disease from gait data. *Neurocomputing.* 2018;315:1-8.
45. Bhosale MPG, Patil S. Classification of EMG signals using wavelet transform and hybrid classifier for Parkinson's disease detection. *Int. J. Eng. Res. Technol.* 2013;2(1):106-12.
46. Sharma P et al. Multiclass diagnosis of neurodegenerative diseases: a neuroimaging machine-learning-based approach. *NeuroImage Clin.* 2019;7:21710-45.
47. Peng B et al. A multilevel-ROI-features-based machine learning method for detection of morphometric biomarkers in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2017;651:88-94.
48. Sateesh Babu G et al. A novel PBL-McRBFN-RFE approach for identification of critical brain regions responsible for Parkinson's disease. *Expert Syst. Appl.* 2014;41(2):478-88.
49. Gagliano M et al. Applications of machine learning in medical diagnosis. *Machine Learning.* 2017.
50. Залялова З.А. и др. Паркинсонизм в Республике Татарстан по данным работы республиканского клинико-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии. *Неврол. вестник.* 2011;43(2):92-6.
51. Lamba R et al. A hybrid system for Parkinson's disease diagnosis using machine learning techniques. *Int. J. Speech Tech.* 2021. doi: 10.1007/s10772-021-09837-9



Вестибулярные нарушения при болезни Паркинсона

М.В. Замерград, А.А. Кашежева, О.С. Левин

ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России (Москва)

Головокружение – частая жалоба пациентов с болезнью Паркинсона. Оно появляется у 48–68% пациентов на разных стадиях заболевания [1]. Во многих случаях такое головокружение возникает из-за ортостатической гипотензии, однако зачастую его отмечают пациенты и без ортостатической гипотензии или признаков атаксии. Более того, ощущение головокружения может быть предвестником болезни Паркинсона, появляясь по меньшей мере за 5 лет до возникновения первых симптомов заболевания [2].

Еще одним частым симптомом болезни Паркинсона бывает постуральная неустойчивость. Она появляется уже на ранних стадиях заболевания и лишь нарастает по мере прогрессирования болезни.

Поскольку в ощущении головокружения, а также в обеспечении постуральной устойчивости важная роль принадлежит вестибулярной системе, предполагается, что ее повреждение может отчасти становиться причиной этих симптомов болезни Паркинсона. Известно, что вестибулярная система совместно со зрительной и проприоцептивной системами обеспечивает афферентную информацию о движении и расположении тела в пространстве, что необходимо для поддержания равновесия и постурального контроля. Более того, есть данные о тесной связи вестибулярной системы и базальных ганглиев: вестибулярные сигналы поступают, в частности, и в стриатум, а именно он одним из первых страдает при болезни Паркинсона. Косвенным подтверждением участия вестибулярной системы в развитии болезни Паркинсона могут служить данные о временном уменьшении симптомов заболевания под влиянием калорической и гальванической вестибулярной стимуляции [3–5].

Методы исследования вестибулярной функции при болезни Паркинсона

Современные методы исследования вестибулярной системы позволяют оценить состояние

практически всех компонентов вестибулярной системы. Так, битермальный калорический тест оценивает сохранность горизонтального вестибулоокулярного рефлекса (ВОР), т.е. горизонтального полукружного канала. Видеоимпульсный тест позволяет оценить сохранность ампулярных рецепторов всех 3 полукружных каналов с каждой стороны – переднего, заднего и горизонтального, тем самым дополняя и расширяя возможности калорического теста. Функция отолитовой системы оценивается при помощи вестибулярных вызванных миогенных потенциалов (ВВМП) и исследования субъективной зрительной вертикали. При этом различают цервикальные и окулярные ВВМП. Считается, что первые главным образом оценивают состояние сферического мешочка, тогда как вторые – эллиптического. Субъективная зрительная вертикаль представляет собой чувствительный метод оценки состояния эллиптического мешочка и всё шире применяется в клинической практике для исследований как периферического, так и центрального отделов вестибулярной системы.

Вестибулоокулярный рефлекс при болезни Паркинсона

Данные о нарушении ВОР при болезни Паркинсона довольно многочисленны. Вестибулоокулярный рефлекс оценивался при помощи битермальной калорической пробы и видеоимпульсного теста. Вне зависимости от способа исследования были выявлены признаки значимого нарушения ВОР при болезни Паркинсона по сравнению с группой контроля. При этом результаты зачастую оказывались весьма противоречивыми. Так, калорический тест выявлял одно- или двустороннее снижение ВОР вплоть до степени вестибулярной арефлексии, тогда как при видеоимпульсном тесте были выявлены признаки вестибулярной гиперрефлексии [6, 7].

Так или иначе, проведенные исследования свидетельствуют о нарушениях ВОР при болезни

Паркинсона и служат подтверждением возможного участия вестибулярной системы в появлении постуральной неустойчивости и ощущения головокружения у пациентов с данным заболеванием.

Отолитовая функция при болезни Паркинсона

Отолитовая функция оценивалась при помощи ВВМП и субъективной зрительной вертикали. Признаки нарушения функции эллиптического или сферического мешочка по данным ВВМП были выявлены практически во всех исследованиях [8, 9]. Однако зависимости между результатами ВВМП, стадией заболевания и падениями не выявлялось. Аномальные ответы при ВВМП чаще отмечались у пациентов с болезнью Паркинсона и аффективными расстройствами. При этом проведенные исследования не позволяют говорить об уровне поражения отолитовой системы при болезни Паркинсона, а также о преимущественной заинтересованности эллиптического или сферического мешочка.

Данные о нарушении субъективной зрительной вертикали у пациентов с болезнью Паркинсона довольно противоречивы. Главным образом расстройства восприятия вертикали регистрировались у пациентов с боковым наклоном туловища (синдром пизанской башни). Кроме того, отклонения субъективной зрительной вертикали отмечались у пациентов с болезнью Паркинсона в период “выключения”. Причем в этих случаях они сочетались с возникновением зрительной зависимости, т.е. переоценкой зрительной информации при поддержании равновесия [10, 11].

Нарушения субъективной зрительной вертикали также выявлялись у пациентов с асимметричной симптоматикой заболевания, у которых отмечались преимущественно левосторонние моторные симптомы [12].

В нашем исследовании помимо традиционных методов оценки вестибулярной системы при болезни Паркинсона анализировались центральные механизмы управления взглядом, в осуществлении которых важную роль играет вестибулярная система, а также зрительно-пространственные нарушения.

В исследование было включено 60 пациентов с болезнью Паркинсона, предъявлявших жалобы на головокружение. Диагноз болезни Паркинсона устанавливался в соответствии с критериями Международного общества болезни Паркинсона

Вестибулярные и метавестибулярные нарушения при болезни Паркинсона

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Нарушения центральных механизмов управления взглядом	35	78
Нарушение субъективной зрительной вертикали	16	35
Зрительно-пространственные нарушения	15	33
Тревожное расстройство	15	33

и расстройств движений (The International Parkinson and Movement Disorder Society, 2015). Нейровестибулярное исследование проводилось с помощью видеоокулографии и включало оценку спонтанного и установочного нистагма, скрытого и позиционного нистагма, оптокинетического нистагма, плавного зрительного слежения, рандомизированных зрительных саккад. Также оценивался ВОР и проводился шаговый тест Фукуды. С целью оценки отолитовой функции использовался тест на отклонение субъективной зрительной вертикали. Зрительно-пространственные и зрительно-конструктивные функции оценивались с помощью теста комплексной фигуры Рея–Остеррига, а также теста на ориентацию линий Бентона.

Исследование показало, что у пациентов с болезнью Паркинсона, предъявлявших жалобы на головокружение, часто выявляются различные вестибулярные и метавестибулярные расстройства (таблица).

Учитывая предполагаемую роль вестибулярной системы в развитии ощущения головокружения при болезни Паркинсона, был проведен анализ эффективности вестибулярной реабилитации у 30 случайно отобранных пациентов с болезнью Паркинсона и жалобами на головокружение. Комплекс вестибулярных упражнений подбирался индивидуально с учетом выявленных при нейровестибулярном обследовании нарушений. Упражнения включали в себя тренировку зрительных саккад и плавного зрительного слежения, а также постуральной устойчивости и ВОР. Длительность вестибулярной реабилитации составила 8 нед, в течение которых пациенты выполняли упражнения ежедневно. Результаты были оценены по шкале равновесия



Берга, шкале оценки головокружения и тесту Time-Up And Go до и спустя 8 нед после начала курса вестибулярной реабилитации. Было отмечено, что после проведенного курса вестибулярной реабилитации статистически значимо уменьшилась выраженность головокружения, улучшились показатели равновесия и ходьбы, снизился риск падений.

Таким образом, различные вестибулярные и метавестибулярные нарушения – частый спутник болезни Паркинсона. Среди них – различные расстройства ВОР, отолитовой функции, центральные вестибулоглазодвигательные расстройства, а также зрительно-пространственные нарушения. Патофизиологическая взаимосвязь этих нарушений с болезнью Паркинсона требует дальнейших исследований. В качестве методов коррекции вестибулярных нарушений при болезни Паркинсона могут быть использованы гальваническая и калорическая вестибулярная стимуляция, а также вестибулярная реабилитация. Своевременное выявление и эффективная коррекция вестибулярных нарушений при болезни Паркинсона способствуют уменьшению ощущения головокружения, улучшению постральной устойчивости, профилактике падений и повышению качества жизни пациентов с этим хроническим и прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием.

Список литературы

1. Kwon KY et al. Dizziness in patients with early stages of Parkinson's disease: prevalence, clinical characteristics and implications. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;20(5):443-7.
2. Schrag A et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet. Neurol.* 2015;14(1):57-64.
3. Yamamoto Y et al. Noisy vestibular stimulation improves autonomic and motor responsiveness in central neurodegenerative disorders. *Ann. Neurol.* 2005;58(2):175-81.
4. Wilkinson D et al. A durable gain in motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease following repeated caloric vestibular stimulation: a single-case study. *NeuroRehabilitation.* 2016;38(2):179-82.
5. Jagadeesan T et al. Vestibular stimulation: a noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease & its implications. *J. Complement. Integr. Med.* 2021;18(4):657-65.
6. Vitale C et al. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion. *Mov. Disord.* 2011;26(8):1458-63.
7. Lv W et al. Vestibulo-ocular reflex abnormality in Parkinson's disease detected by video head impulse test. *Neurosci. Lett.* 2017;657:211-4.
8. de Natale ER et al. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neurol. Sci.* 2015;36(6):995-1001.
9. Pollak L et al. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. *Neurophysiol. Clin.* 2009;39(4-5):235-40.
10. Gandor F et al. Subjective visual vertical in PD patients with lateral trunk flexion. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:7489105.
11. Scocco DH et al. Subjective visual vertical in Pisa syndrome. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20(8):878-83.
12. Barnett-Cowan M et al. Multisensory determinants of orientation perception in Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2010;167(4):1138-50.

Леводопа/карбидопа гель для интестинального введения в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона: мировой и собственный опыт

Г.Р. Ильина (Латыпова), З.А. Залялова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии
и ботулинотерапии Республики Татарстан (Казань)

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с дегенерацией преимущественно дофаминергических нейронов черной субстанции. Распространенность БП трудно оценить, однако болезнь чаще встречается у пожилых людей. По разным источникам, в США в среднем около 1 млн. человек живут с БП [1]. Уровень заболеваемости в США составляет примерно 13,4 на 100 000 населения [1, 2]. Метаанализ данных клинических исследований показал, что распространенность в разных европейских странах варьирует в пределах 108–257 на 100 000 человек. Если рассматривать только пожилых людей (>60 лет), этот показатель увеличивается до 1280–1500 на 100 000 человек.

Болезнь Паркинсона может дебютировать незаметно, при этом у 90% пациентов первые симптомы (как моторные, так и немоторные) проявляются исподволь [3]. В дебюте заболевания могут быть эффективны ингибиторы моноаминоксидазы, агонисты дофамина, а также препараты леводопы. Позже, во время развернутых стадий, возникает необходимость адекватного контроля моторных флуктуаций, а также применения инвазивных методов лечения. К эффективным инвазивным методам лечения относится препарат Дуодопа – леводопа/карбидопа интестинальный гель (ЛКИГ). Одна кассета ЛКИГ содержит 100 мл геля, 1 мл геля содержит леводопу (20 мг) и карбидопы моногидрат (5 мг). Гель доставляется при помощи специальной помпы через гастроэюнальный зонд непосредственно в тощую кишку за связку Трейтца (место всасывания леводопы) [4].

Леводопа/карбидопа интестинальный гель рекомендован для лечения пациентов с развернутыми стадиями леводопачувствительной БП с выраженными моторными флуктуациями и дискинезиями при недостаточной эффективности

других противопаркинсонических препаратов (уровень рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [5].

X.R. Zhang et al. провели метаанализ исследований сравнения эффективности и безопасности ЛКИГ в сравнении с таблетированной формой леводопы [6]. Первичной точкой измерения являлись баллы по унифицированной шкале оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), вторичной точкой – результаты видеозаписи, сумма баллов по опроснику качества жизни больных БП (The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39), продолжительность дезадаптирующих дискинезий периода “включения” и продолжительность периода “включения” без дискинезий. Первоначальный поиск в 3 базах данных выявил 1352 публикации, далее авторы отобрали 153 исследования, в которых изучалась эффективность ЛКИГ по сравнению с пероральными препаратами, а для окончательного анализа были отобраны 5 исследований.

По данным проведенного анализа, ЛКИГ имел лучший лечебный эффект по сравнению с пероральными препаратами. Об этом свидетельствовало сокращение длительности дезадаптирующих дискинезий ($p = 0,02$), увеличение длительности периода “включения” без дезадаптирующих дискинезий ($p < 0,00001$) у пациентов с развернутой стадией БП. Анализ исследований показал, что эффективность ЛКИГ выше, чем пероральных препаратов, при оценке показателей по шкалам UPDRS и PDQ-39. Видеозаписи также свидетельствовали об уменьшении дискинезии и длительности “выключения” у пациентов, получавших ЛКИГ. Частота нежелательных явлений существенно не различалась между группами ЛКИГ и пероральных препаратов.

Целью еще одного значимого исследования – COSMOS было изучение влияния терапии ЛКИГ



на снижение полипрагмазии при лечении развернутых стадий БП. Все пациенты, включенные в исследование, использовали ЛКИГ в течение ≥ 12 мес, данные были собраны во время посещений в ходе исследования и ретроспективно. Первичная конечная точка: процент пациентов, использующих ЛКИГ в качестве монотерапии (без дополнительных препаратов для лечения БП), в начале и через 3, 6, 9 и 12 мес [7]. Всего было включено 409 пациентов из 14 стран, которые получали лечение ЛКИГ в среднем $35,8 \pm 23,2$ мес. 15,2% пациентов начали ЛКИГ в качестве монотерапии, а 31,7% получали монотерапию ЛКИГ через 12 мес после начала. Средняя продолжительность монотерапии ЛКИГ составила $39,3 \pm 25,6$ мес. Использование дополнительных препаратов со временем снижалось при использовании всех схем ЛКИГ. От начала ЛКИГ до визита пациента средняя продолжительность периода “выключения” уменьшилась на 3,8; 4,6 и 3,9 ч в день в группах монотерапии ЛКИГ, дневной монотерапии ЛКИГ и политерапии ЛКИГ соответственно, в то время как продолжительность дискинезии уменьшилась на 1,7; 2,0 и 1,9 ч/сут соответственно. Во время лечения ЛКИГ нежелательные явления, вероятно связанные с исследуемым лечением, имели место у 112 пациентов (27,4%).

Российский опыт был обобщен в проспективном открытом 54-недельном исследовании (48 пациентов, 3 центра) [8]. 46 больных завершили назолеональный этап, 43 пациента с развернутыми стадиями БП полностью завершили исследование, 2 пациента прекратили исследование по причине недостаточной эффективности ЛКИГ. Возраст больных составил 39–78 лет, средняя длительность заболевания – $10,2 \pm 4,8$ года [8]. На протяжении всего периода лечения ЛКИГ наблюдалось устойчивое укорочение периодов “выключения”. При каждом из визитов исследования (на 4-й, 12-й, 24-й, 36-й и 54-й недели) отмечалось достоверное снижение длительности времени “выключения” по сравнению с исходным ($p < 0,001$). К последнему визиту продолжительность периодов “выключения” по сравнению с исходной сократилась на $5,35 \pm 2,59$ ч/сут. Наряду с этим увеличилась длительность периодов “включения” без усиления дезадаптирующих дискинезий. Этот показатель к последнему визиту исследования вырос по сравнению с исходным на $5,74 \pm 3,91$ ч/сут ($p < 0,001$). Периоды “вклю-

чения” без дискинезий, которые входили в состав предыдущего показателя, также устойчиво удлинились в течение исследования. Это увеличение к концу наблюдения по сравнению с исходным уровнем составило $4,24 \pm 4,53$ ч ($p < 0,001$). Длительность периодов “включения” с выраженными дезадаптирующими дискинезиями имела тенденцию к снижению на протяжении всего исследования, однако достоверным это снижение оказалось только на 36-й неделе, составив $1,13 \pm 2,87$ ч/сут по сравнению с исходным ($p = 0,020$). Максимальный прирост периодов “включения” без дезадаптирующих дискинезий также был отмечен на 36-й неделе лечения. Анализ динамики показателей по шкале UPDRS выявил достоверное снижение суммарного балла частей I–III шкалы в течение всего исследования, которое к последнему визиту составило $21,91 \pm 15,92$ ($p < 0,01$). Аналогичные изменения были выявлены и при анализе ее разделов: части II, отражающей повседневную активность пациентов, – на $8,42 \pm 5,16$ балла ($p < 0,001$), части III, отражающей состояние двигательных симптомов, на $13,13 \pm 11,68$ балла ($p < 0,001$) и пунктов 32–34 части IV, отражающих характеристики дискинезий, – на $1,29 \pm 2,75$ балла ($p = 0,003$)

Достоверное снижение показателей по шкале PDQ-39, выявленное при всех визитах, отражает повышение качества жизни пациентов: к концу исследования снижение достигло $12,69 \pm 15,3$ балла ($p < 0,001$). По 4 из 8 подшкал PDQ-39 (“мобильность”, “повседневная активность”, “эмоции”, “стигма”) имело место устойчивое достоверное улучшение.

По результатам применения ЛКИГ-терапии были сделаны следующие выводы:

- отмечалось статистически значимое укорочение периодов “выключения” – на $5,35 \pm 2,59$ ч/сут;
- отмечалось статистически значимое удлинение периодов “включения” без усиления дезадаптирующих дискинезий – на $5,74 \pm 3,91$ ч/сут;
- периоды “включения” без дискинезий увеличились на $4,42 \pm 4,53$ ч/сут;
- отмечалась стабильная положительная динамика по шкале UPDRS;
- достигнуто устойчивое сокращение периодов “выключения” более чем на 70%;
- только 6,5% пациентов нуждались в дополнительной терапии.

В Консультативно-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан (Казань) наблюдались 20 пациентов с развернутыми стадиями БП, которые получали ЛКИГ [9]. Представляем один из наблюдаемых случаев.

Пациент Б., 1959 г.р., болен с 1998 г. (к 2009 г. длительность заболевания 11 лет). В 2002–2009 годах принимал леводопу 875 мг/сут. На момент начала лечения до 75% дня занимали выраженные дискинезии пика дозы и периоды “выключения”. На момент вступления в исследование пациент набирал 30 баллов по III части шкалы UPDRS в момент “включения”. Через 1 мес на фоне лечения ЛКИГ эти показатели уменьшились до 13 баллов, через 1 год – до 9 баллов; при обследовании пациента через 12 лет эти показатели не достигали исходного уровня до лечения ЛКИГ и составили 23 балла. При обследовании по IV части шкалы UPDRS исходная сумма баллов была 16, через 1 мес после использования ЛКИГ – 5. Интересен факт, что число баллов по IV части UPDRS не отличалось через 12 лет использования ЛКИГ от того, которое было через 1 мес после начала лечения ЛКИГ (5 баллов). Анализ шкалы PDQ-39 также выявил драматическое улучшение качества жизни пациента по общему баллу шкалы, а также в подшкалах “мобильность” (улучшение на 32% после 1 мес лечения ЛКИГ), “повседневная активность” (улучшение более чем на 50% через 1 мес применения ЛКИГ), “дискомфорт в теле” (сумма баллов уменьшилась через 1 мес после начала применения ЛКИГ на 50% и не вернулась на исходный уровень даже после 12 лет применения ЛКИГ и увеличения стажа болезни на эти 12 лет). Анализ дневников пациента, выполненных за несколько дней до установки системы ЛКИГ, выявил 8 ч периода “выключения” и 5,5 ч периода дискинезий, в том числе “причиняющих беспокойство”. Через 2 нед применения ЛКИГ (в тестовом назогастродуоденальном периоде) уменьшилась длительность периодов “выключения” до 0,5 ч, а дискинезий – до 3 ч. Время комфортного периода “включения” удлинилось с 2,5 до 13 ч в день. При исследовании дневника пациента через 12 лет использования ЛКИГ были выявлены следующие особенности: длительность периодов “выключения” составила 1/2 ч (как и в период тестирования системы ЛКИГ 12 лет назад), появились не причиняющие беспокойства дискинезии (около 9 ч), которые были оценены

исследователем и пациентом как “легкие, незначительные”. Периоды “включения” составили 5,5 ч, что больше на 3 ч по сравнению с исходным состоянием пациента на таблетированных формах леводопы 12 лет назад.

Таким образом, развернутые стадии БП с выраженными моторными флуктуациями являются показанием для назначения ЛКИГ, который обладает высокой эффективностью в отношении моторных симптомов, хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности на протяжении многолетнего периода наблюдения.

Список литературы

1. von Campenhausen S et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):473-90.
2. The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. Available from: <https://www.michaeljfox.org/> Accessed 2022 May 31.
3. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management. Part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Pharmacol. Ther.* 2015;40(8):504-32.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дуодоп®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> Ссылка активна на 31.05.2022.
5. Всероссийское общество неврологов; Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений; Межрегиональная общественная организация Общество специалистов по функциональной и стереотаксической нейрохирургии; Союз реабилитологов России; Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G20. G21.1. G21.2. G23.1-23.3. G23.8. Возрастная группа: Взрослые. М., 286 с. Доступно по: http://www.parkinsonizm.ru/files/KR_PD.pdf Ссылка активна на 31.05.2022.
6. Zhang XR et al. The advantages of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;14:845-54.
7. Fasano A et al. Concomitant medication usage with levodopa-carbidopa intestinal gel: results from the COSMOS study. *Mov. Disord.* 2021;36(8):1853-62.
8. Скоромец А.А. и др. Леводопы-карбидопы интестинальный гель в терапии больных с развернутыми стадиями болезни Паркинсона: результаты 12-месячного открытого исследования. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):22-31.
9. Залялова З.А., Латыпова Г.Р. Маршрутизация пациентов с болезнью Паркинсона, получающих лечение посредством инфузий леводопы/карбидопы интестинального геля (Дуодопы). В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием).* Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М., 2017: 195-6.



Оценка ранних клинико-биохимических маркеров болезни Паркинсона с помощью позитронно-эмиссионной томографии

Е.А. Катунина^{1, 2}, В.Е. Блохин³, М.Р. Нодель⁴, Э.Р. Москалец⁵, М.В. Угрюмов³

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва)

³ ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН (Москва)

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

⁵ АО «Европейский медицинский центр» (Москва)

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний. Неуклонное прогрессирование БП неизбежно приводит к потере трудоспособности и инвалидности, сопровождается значительными затратами на лечение и реабилитацию. Заболевание характеризуется длительным скрытым периодом, при котором происходит значительная гибель нейронов (снижение численности дофаминергических нейронов на 50–60% от нормы) и развивается стриарный дефицит дофамина (снижение выработки более чем на 80%) [1]. Только после этого, когда все компенсаторные механизмы истощены, появляются характерные клинические симптомы – брадикинезия, ригидность, тремор [2]. В совокупности это объясняет низкую эффективность существующего симптоматического лечения [3]. В связи с этим ранняя (доклиническая) диагностика БП является стратегически важным направлением.

Целью нашего исследования был поиск маркеров БП среди показателей крови у пациентов, имеющих ряд немоторных симптомов (расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), гипосмию, запоры, тревожно-депрессивные расстройства), которые на сегодняшний день рассматриваются как ранние, но неспецифические симптомы заболевания [4, 5].

Нами в эксперименте был отобран ряд маркеров, полученных при моделировании ранней клинической стадии (потеря не менее 50% дофаминергических нейронов в черной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме не менее чем на 70%) и доклинической стадии БП (потеря

не более 50% дофаминергических нейронов в черной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме не более чем на 70%) у животных с токсическим паркинсонизмом на фоне использования 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Сравнительный анализ изменений в крови у больных при БП (данные литературы) и у мышей на моделях доклинической и ранней клинической стадий БП (собственные данные) показал, что только 9 из отобранных показателей могут рассматриваться как кандидаты в диагностические маркеры доклинической стадии БП. На основании этого у пациентов из группы риска по развитию БП и в контрольной группе в плазме крови измеряли содержание моноаминов и их метаболитов, аминокислот, маркеров оксидативного стресса, уратов, сфинголипидов (церамидов и сфингомиелинов), а в лимфоцитах – общих и олигомерных форм α -синуклеина, экспрессию генов рецепторов D₃ и D₄. Валидность рассматриваемых маркеров крови предполагалось подтвердить с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с флюородопой.

В исследование отбирались пациенты в возрасте 55–70 лет, имеющие РПБДГ (двигательная активность, сноворение, соответствующее содержанию сновидений). Включались пациенты, которые имели подтверждающие изменения при полисомнографическом исследовании, а также набравшие более 5 баллов по опроснику для скрининга РПБДГ (REM sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire). Дополнительно у пациентов проводились: оценка обоняния с помощью коммерческой тест-системы Sniffin'Sticks (Burg-

hart Medizintechnik, Wedel, Германия), включающей 16 фламастеров с индивидуальными запахами (обоняние считалось нарушенным при 12 и более ошибках пациента); оценка нарушений перистальтики кишечника с использованием вопросов шкалы оценки вегетативных симптомов болезни Паркинсона (Scale for Outcomes in Parkinson disease); оценка состояния тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADRS). При наличии РПБДГ и дополнительно не менее 1 симптома (гипосмия, запоры, тревожно-депрессивное расстройство) пациент включался в исследование. Всех пациентов оценивали на наличие двигательных признаков БП с помощью моторной подшкалы унифицированной шкалы оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Легкая моторная симптоматика учитывалась при наличии более 2 баллов, при этом имеющаяся двигательная симптоматика не позволяла выставить диагноз синдрома паркинсонизма. Кроме того, не включались пациенты с тремором покоя. Наряду с основной группой (группа риска БП) была сформирована группа контроля, куда вошли пациенты того же возраста, но без нарушений сна по данным опросника РПБДГ, изменений по шкале UPDRS, а также имевшие не более 1 характерного дополнительного немоторного симптома (гипосмия, запоры, тревожно-депрессивное расстройство).

В группу риска БП вошло 26 человек (14 мужчин, 12 женщин), в группу контроля – 20 человек (12 мужчин, 8 женщин). Средний возраст пациентов группы риска составил $59 \pm 6,3$ года, группы контроля – $61 \pm 5,8$ года. Анализ немоторных симптомов показал, что нарушение идентификации запахов наблюдалось у 50% пациентов группы риска и ни у одного пациента в группе контроля. Следует отметить субъективность собственной оценки обоняния у опрошенных пациентов как основной группы, так и группы контроля. Более 70% всех включенных в исследование пациентов положительно ответили на вопрос о снижении обоняния (возможно, сказался фактор текущей пандемии и перенесенной коронавирусной инфекции у части пациентов). Среди 13 пациентов с нарушением идентификации запахов 5, наоборот, не замечали у себя подобных изменений.

У 75% пациентов группы риска и у 95% пациентов контрольной группы отмечались измене-

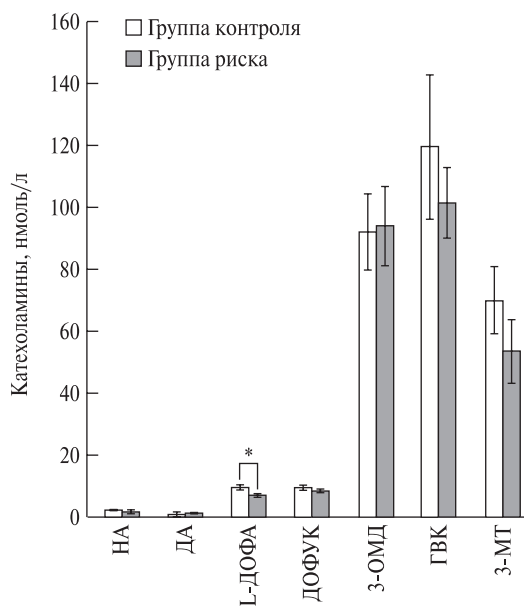


Рис. 1. Концентрация катехоламинов в плазме крови у испытуемых в группе контроля и в группе риска. ДА – дофамин. Здесь и на рис. 2: ГВК – гомованилиновая кислота, ДОФУК – диоксифенилукусная кислота, НА – норадреналин, 3-МТ – 3-метокситирамин, 3-ОМД – 3-О-метилдопа. Приведены средние значения и стандартная ошибка среднего. Здесь и на рис. 2, 3: * $p < 0,05$.

ния по шкале HADRS. Нарушения депрессивного спектра были выявлены у 16 пациентов группы риска (у 10 – субклинически значимая депрессия, у 6 – клинически значимая депрессия) и у 12 пациентов группы контроля. Тревожные расстройства определялись у 11 обследуемых группы риска (субклинически выраженная тревога – у 5 и клинически значимая тревога – у 6) и у 20 пациентов контрольной группы. Очевидно, что измененный эмоциональный фон, тревожность в группе контроля явились важным фактором, который обусловил интерес испытуемых к исследованию, так как набор осуществлялся на основе заинтересованности проблемой паркинсонизма. Нарушение перистальтики кишечника выявили у 55% обследуемых группы риска и у 18% пациентов контрольной группы. Наличие РПБДГ и более 1 дополнительного симптома отмечено у 30% пациентов. В группе риска БП у 28% была выявлена легкая моторная симптоматика (2–4 балла по моторной подшкале UPDRS).

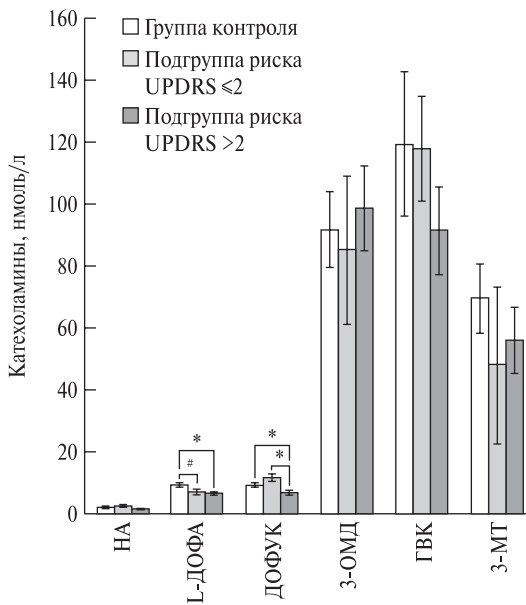


Рис. 2. Концентрация катехоламинов в плазме крови у испытуемых в группе контроля, в подгруппе риска у испытуемых с моторными нарушениями (>2 баллов по UPDRS) и в подгруппе риска у пациентов без моторных нарушений (≤2 баллов по UPDRS). Приведены средние значения и стандартная ошибка среднего. Здесь и на рис. 3: # – $p \leq 0,15$ – тенденция к различиям между группами.

При сравнении концентрации катехоламинов и метаболитов в плазме крови у пациентов в группе контроля и в группе риска было обнаружено различие только по 1 показателю – концентрации L-диоксифенилаланина (L-ДОФА), которая в контроле оказалась достоверно (примерно на 30%) выше (рис. 1). В работе получено дополнительное подтверждение того, что изменение концентрации только незначительной части катехоламинов и метаболитов в крови может служить маркером доклинической стадии БП. Ранее было показано, что имеются существенные различия между изменениями концентрации катехоламинов в крови у больных БП и на моделях доклинической стадии. Так, у больных было обнаружено снижение концентрации всех изученных катехоламинов и метаболитов – норадреналина, адреналина, дофамина, L-ДОФА и диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), тогда как на модели доклинической стадии было обнаружено снижение концентрации только L-ДОФА и ДОФУК [6]. Особый инте-

рес представляет сравнение концентраций катехоламинов и метаболитов у пациентов в группе контроля и у пациентов группы риска, у которых по шкале UPDRS выявлены (≥2 баллов) или не выявлены (<2 баллов) моторные нарушения. Так, концентрация L-ДОФА и ДОФУК у пациентов в подгруппе с моторными нарушениями была снижена по сравнению с контролем (рис. 2). Напротив, достоверные различия концентрации L-ДОФА и ДОФУК у пациентов в контроле и в подгруппе без моторных нарушений отсутствовали. Это означает, что среди 5 биомаркеров в виде изменения концентрации в крови катехоламинов и метаболитов, обнаруженных нами ранее у нелеченых больных на ранней клинической стадии БП [6], только один маркер – снижение концентрации ДОФУК – может служить для диагностики БП на продромальной стадии.

Концентрация измеренных в крови 12 молекулярных видов сфингомиелинов у пациентов в контроле и в группе риска варьирует (по средним значениям) от следовой величины. Достоверные различия были обнаружены в концентрации 4 из 12 сфингомиелинов. Концентрация сфингомиелинов, содержащих жирнокислотные цепи d18:1/20:0, d18:1/20:1, d18:1/22:0, d18:1/22:1, у пациентов в группе контроля была примерно вдвое меньше, чем у пациентов в группе риска (рис. 3). Наши данные недавно получили подтверждение в работе J. Fernández-Irigoyen et al., где выявлено повышение концентрации сфингомиелинов у пациентов группы риска в ликворе [7]. К неспецифическим маркерам нейродегенеративных процессов на продромальной стадии БП следует также отнести обнаруженное нами повышение в крови у пациентов в группе риска 2 из 3 анализируемых показателей оксидативного стресса – “общего оксидативного стресса” и “индекса оксидативного стресса”.

Концентрация измеренных 9 молекулярных видов церамидов в плазме у пациентов в группе контроля не отличалась от таковой у пациентов в группе риска. При этом в обеих группах пациентов концентрации (по средним значениям) варьировали от следовых в случае церамидов с жирными кислотами d18:1/18:0, d18:1/20:0, d18:1/22:1, d18:1/26:0, d18:1/26:1 до 2600 нг/мл. Только в случае церамида d18:1/22:1 отмечена тенденция ($p = 0,06$) к повышению его концентрации в плазме в группе риска по сравнению с группой контроля. Концентрация двух измерен-

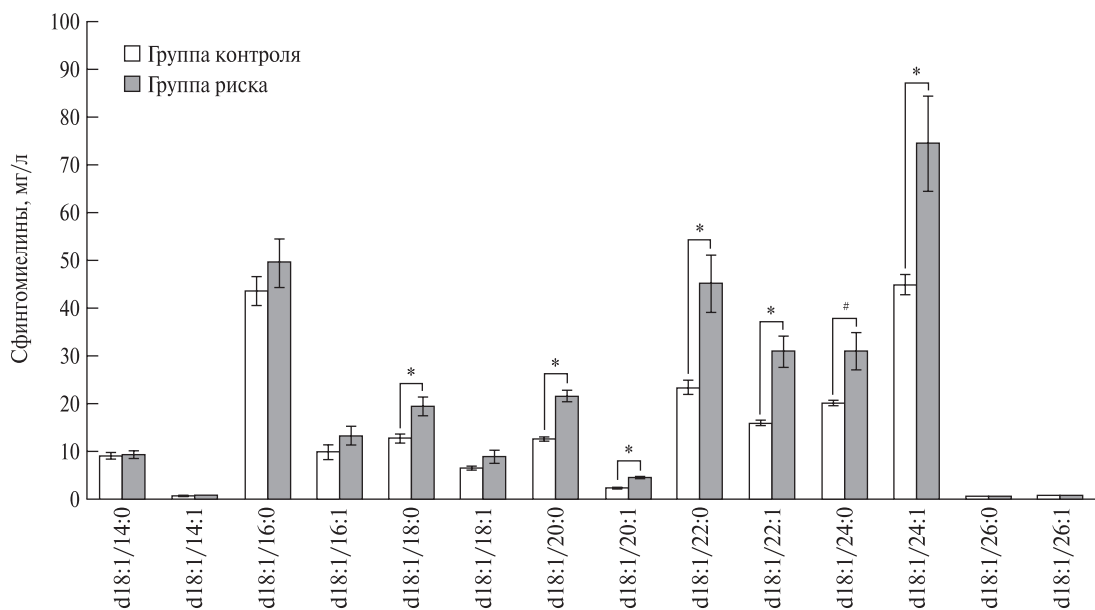


Рис. 3. Концентрация молекулярных видов сфингомиелинов в плазме крови у испытуемых в группе контроля и в группе риска.

ных сфингоидных оснований – сфинганина и сфингозина – в плазме у пациентов в группе контроля не отличалась от таковой у пациентов в группе риска. При этом в обеих группах пациентов концентрации сфинганина и сфингозина в плазме были низкими.

Достоверные различия были обнаружены в концентрации уратов в плазме крови со снижением в группе риска по сравнению с контролем. Эти различия не прослеживались, если сравнивать концентрацию уратов в плазме у пациентов в группе контроля отдельно с подгруппой пациентов с моторными нарушениями по шкале UPDRS ($p = 0,14$) и без моторных нарушений ($p = 0,27$). Ураты относят к маркерам репаративных процессов [8, 9]. Во многих работах убедительно показано, что на клинической стадии БП концентрация уратов в крови снижена по сравнению с возрастным контролем. Более того, концентрация уратов в крови постепенно снижается по мере прогрессирования БП [10].

Таким образом, в результате проведенной работы удалось выделить ряд маркеров, которые могут рассматриваться как маркеры продромальной стадии БП. К ним относятся: снижение содержания L-ДОФА, ДОФУК, снижение концентрации уратов, увеличение показателей индекса

оксидативного стресса, увеличение концентрации сфингомиелинов.

Пятнадцати пациентам из группы риска была выполнена ПЭТ с флюородопой. У 9 пациентов была выявлена асимметрия накопления радиоизотопа в базальных ганглиях, что подтверждало наличие ранней (доклинической) стадии БП (рис. 4, размещенный на 3-й обложке). Проведенный корреляционный анализ показал, что с изменениями на ПЭТ коррелировало сочетание РПБДГ с нарушениями обоняния ($r = -0,477$; $p = 0,01$), а также сочетание РПБДГ с нарушениями обоняния и легкой моторной симптоматикой по шкале UPDRS ($p = 0,027$). Достоверной также оказалась корреляция асимметрии накопления флюородопы и сочетания РПБДГ с нарушением обоняния и тревожно-депрессивным расстройством ($p = 0,034$). Корреляции между асимметрией накопления и сочетанием РПБДГ с запорами выявлено не было.

У 13 (86%) из 15 пациентов с асимметрией накопления флюородопы в базальных ганглиях было выявлено снижение концентрации L-ДОФА и ДОФУК.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что изменение содержания в крови у людей без моторных нарушений некото-

рых метаболитов катехоламинов, сфингомиелинов и уратов может рассматриваться в качестве кандидатных маркерных показателей продромальной стадии БП, что требует дополнительных исследований.

Список литературы

1. Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet*. 1991;337(8753):1321-4.
2. Угрюмов М.В. Разработка доклинической диагностики и превентивного лечения нейродегенеративных заболеваний. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):4-14.
3. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311(16):1670-83.
4. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol*. 2016;12(11):622-34.
5. Pont-Sunyer C et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov. Disord*. 2015;30(2):229-37.
6. Kim A et al. Upgraded methodology for the development of early diagnosis of Parkinson's disease based on searching blood markers in patients and experimental models. *Mol. Neurobiol*. 2019;56(5):3437-50.
7. Fernández-Irigoyen J et al. Alteration in the cerebrospinal fluid lipidome in Parkinson's disease: a post-mortem pilot study. *Biomedicine*. 2021;9(5):491.
8. Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: illusion or reality? *CNS Neurosci. Ther*. 2020;26(10):997-1009.
9. Cipriani S et al. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark. Med*. 2010;4(5):701-12.
10. Wen M et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173731.

Особенности течения COVID-19 у больных с болезнью Паркинсона (результаты собственных наблюдений)

Е.А. Катунина^{1,2}, А.Ю. Лебедева³, З.Р. Бекоева³, А.Р. Погорова^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы

К середине мая 2022 г. 530 млн. людей в мире переболели коронавирусной инфекцией, более 6 млн. умерли. И это только цифры официальной статистики, в реальности они намного больше. Сейчас уже очевидно, что нервная система является наиболее частой и значимой мишенью для вируса SARS-CoV-2. Неврологические проявления COVID-19 наблюдаются как в остром, так и в отдаленном периоде инфекции. Более 85% пациентов, перенесших заболевание, отмечают наличие «мозгового тумана», снижение концентрации внимания, быструю утомляемость, замедленность мышления, ухудшение памяти, нарушения сна, миалгии, тревожно-депрессивные расстройства [1]. Среди большой когорты людей, перенесших COVID-19, много больных с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе с болезнью Паркинсона (БП). Такие пациенты наиболее тяжело переносят инфекционные заболевания. Как показывают проведенные на сегодняшний день исследования, у большинства пациентов с БП коронавирусная инфекция сопровождалась появлением новых и ухудшением существующих моторных и немоторных симптомов. Негативное влияние COVID-19 на симптомы паркинсонизма связывают с несколькими факторами, такими как [2–6]:

- влияние общеинтоксикационных процессов, дыхательной недостаточности и гипоксии (гипоксической энцефалопатии) на метаболизм дофаминергических нейронов и синаптическую передачу;
- прямой токсический эффект эндотоксинов;
- нарушение всасывания и изменение фармакокинетики противопаркинсонических препаратов на фоне диареи;

- неблагоприятные лекарственные взаимодействия, снижающие эффективность терапии (ингибиторы моноаминоксидазы могут содержаться в препаратах для лечения простуды, кашля);
- снижение физической активности на фоне изоляции.

Ухудшение симптоматики также отмечают больные БП, не переболевшие COVID-19, но длительное время находившиеся на карантине. Как показывают исследования, изменения у них включали ухудшение походки, равновесия, нарастание тремора и замедленности движений, увеличение периода «выключения», а также усиление немоторных симптомов (когнитивных расстройств, тревожно-депрессивных нарушений, запоров, проблем с мочеиспусканием, нарушений сна, галлюцинаторных феноменов) [7]. В этом случае нарастание симптоматики связывают со снижением физической активности, прежде всего аэробных нагрузок, сокращением социальных контактов, влиянием хронического стресса на фоне пандемии, ухудшением возможностей получения медицинской помощи и своевременной коррекции терапии, проблемами лекарственного обеспечения [8].

На сегодняшний день имеется очень ограниченное количество публикаций, в которых оцениваются особенности и тяжесть течения коронавирусной инфекции у больных БП. Нами было проведено наблюдательное исследование, включавшее 144 пациентов с острой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка». В основную группу вошло 74 пациента с БП (54% мужчин, 46% женщин; средний возраст



Таблица 1. Характеристика пациентов с COVID-19, включенных в исследование

Параметр	Группа БП	Группа без БП	p
Количество, абс.	74	70	–
Мужчины, абс. (%)	40 (54,0)	28 (40,0)	0,0487
Женщины, абс. (%)	34 (46,0)	42 (60,0)	0,0487
Средний возраст, годы	75 ± 3	77 ± 3	0,0906
Вакцинация, абс. (%)	7 (9,5)	12 (17,1)	0,5398
Положительный мазок на COVID-19, абс. (%)	68 (91,9)	69 (98,6)	0,0008
Стадия по Хен–Яру, абс. (%)			
1-я	2 (3,0)	–	–
2-я	7 (10,6)	–	–
3-я	48 (63,6)	–	–
4-я	10 (15,2)	–	–
5-я	5 (7,5)	–	–

Таблица 2. Сопутствующая патология у пациентов с COVID-19 обеих групп (абс. (%))

Сопутствующая патология	Группа БП (n = 74)	Группа без БП (n = 70)	p
Гипертоническая болезнь	63 (85,0)	54 (77,0)	0,2169
ИБС	37 (50,0)	46 (65,7)	0,0529
ХБП	23 (31,8)	46 (65,7)	0,3140
СД	8 (10,0)	18 (25,0)	0,0124
Нарушения ритма сердца	17 (2,3)	20 (28,5)	0,3640
Инфаркт миокарда в анамнезе	11 (14,8)	9 (12,8)	0,9637
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	9 (12,1)	16 (22,9)	0,5525
Заболевания дыхательной системы	3 (4,1)	3 (4,3)	0,863
Заболевания щитовидной железы	6 (8,1)	5 (7,1)	0,8400
Онкология	9 (12,2)	15 (21,4)	0,2150
Системные и аутоиммунные заболевания	1 (1,4)	0 (0)	0,3463
Когнитивные нарушения	49 (66,2)	36 (51,4)	0,0015

75 лет, минимальный – 57 лет, максимальный – 93 года), в контрольную группу – 70 пациентов без БП (40% мужчин, 60% женщин; средний возраст 77 лет, минимальный – 53 года, максимальный – 91 год) (табл. 1).

Следует отметить, что только 12% пациентов (n = 7) из группы БП и 17% пациентов (n = 12) из

группы контроля были привиты. Эти данные еще раз свидетельствуют о высоком риске тяжелого течения коронавирусной инфекции у непривитых пациентов. Особенно низкий процент привитых был среди больных БП. Возможно, это объясняется более низкой мобильностью этих пациентов из-за двигательных нарушений, а также психологическими особенностями – предубеждением в отношении прививок и аргументацией в виде строгого соблюдения карантинных мероприятий. Вместе с тем опрос пациентов с БП показал, что 80% из них считают, что источником их заражения явились ближайшие родственники. Положительный мазок на COVID-19 был у 92% пациентов (n = 68) в группе БП и у 99% пациентов (n = 69) контрольной группы (см. табл. 1).

Проведенный анализ сопутствующей симптоматики показал, что соматическая патология имела у 100% больных обеих групп. Наиболее часто отмечались артериальная гипертония (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП). В основной группе было несколько больше больных АГ – 85% (в контрольной – 77%). Другие сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, ХБП, СД) чаще встречались в группе контроля. Сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, инсульт) в анамнезе в группе БП наблюдалась у 20 больных (27%) и в контрольной группе – у 25 (35%). Онкологические заболевания встречались у 9 человек (12%) основной группы и у 15 человек (21%) группы контроля. Таким образом, при сравнении 2 групп по сопутствующей патологии было отмечено, что в группе контроля чаще наблюдалась соматическая патология, но достоверных различий по преобладанию той или иной нозологии выявлено не было. Достоверные различия между группами были обнаружены только в отношении наличия когнитивных нарушений (p = 0,0015): когнитивные расстройства разной степени тяжести наблюдались у 66% пациентов (n = 49) основной группы и у 51% пациентов (n = 36) контрольной группы, при том что средний возраст пациентов контрольной группы был выше (табл. 2).

Среди больных БП преобладали пациенты с развернутыми стадиями заболевания – 3–4-й стадией по шкале Хен–Яра (76% пациентов), 1–2-ю стадию имело лишь 12% пациентов (n = 9). У больных с начальными стадиями заболевания

преобладали более легкие варианты течения коронавирусной инфекции (КТ-0–1 (КТ – компьютерная томография)). Только у 1 пациентки 70 лет со 2-й стадией БП по Хен–Яру и тяжелой почечной недостаточностью отмечалось крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции (КТ-4) и тромботические нарушения в виде острого инфаркта и инсульта, приведшие к смерти. Большинство больных получали леводопу (80%), остальные – различные сочетания других противопаркинсонических препаратов.

Симптомы коронавирусной инфекции были примерно схожими в обеих группах и включали повышение температуры тела, озноб, кашель, заложенность носа, боли в горле, диарею, болезненность в мышцах, головную боль. Различия между группами заключались в достоверном преобладании у больных БП количества случаев нарушений сна – 42% против 12% в группе контроля ($p < 0,0001$). Вирусная пневмония была выявлена у 32 пациентов (43%) с БП и у 53 больных (75%) контрольной группы. Если в группе БП преобладали пациенты с незначительным поражением легких (КТ-1), то в контрольной группе – пациенты с большей тяжестью поражения легких (КТ-2–3). Наиболее тяжелая вирусная пневмония (КТ-4) была выявлена у 2 пациентов с БП (2,7%) и у 2 лиц из группы контроля (2,9%). Несмотря на то что тяжелая вирусная пневмония у больных БП встречалась реже, вторичные бактериальные осложнения в этой группе отмечались достоверно чаще (34 случая против 11 случаев в группе контроля; $p = 0,001$) (табл. 3). Бактериальная пневмония в этой группе наблюдалась у 12% больных ($n = 9$), в группе контроля – у 3% ($n = 2$).

Общая степень тяжести состояния пациентов с коронавирусной инфекцией оценивалась по шкале NEWS2 (National Early Warning Score – протокол оценки тяжести состояния пациента). Средний показатель по шкале NEWS2 в группе БП составил 4,76 балла, в группе контроля – 5,56 балла. Низкий показатель по шкале NEWS2 (1–3 балла) имели 46% пациентов в группе БП и 29% – в группе контроля, высокий показатель (более 7 баллов) – 20 и 36% пациентов соответственно. В респираторной поддержке нуждалось 34 человека (46%) из группы БП и 41 человек (59%) из контрольной группы (см. табл. 3). Таким образом, группа контроля при сопоставимости по возрасту была не только более тяжелой по сопут-

Таблица 3. Осложнения COVID-19 у пациентов обеих групп

Клинические проявления	Группа БП (n = 74)	Группа без БП (n = 70)	p
Вирусная пневмония, абс. (%)	57 (77,0)	63 (90,0)	0,4560
Степень тяжести, абс. (%)			
КТ-0	8 (10,8)	5 (7,1)	–
КТ-1–2	25 (33,7)	52 (74,3)	–
КТ-3–4	7 (9,4)	11 (15,6)	–
Бактериальные осложнения, абс. (%)	34 (46,0)	11 (15,7)	0,0010
Острый инфаркт миокарда, абс. (%)	2 (2,7)	2 (2,8)	0,9451
Острое нарушение мозгового кровообращения, абс. (%)	8 (10,8)	3 (4,3)	0,0829
Периферические тромбозы, абс. (%)	3 (4,1)	17 (24,3)	0,0000
Нарушение сна, абс. (%)	31 (41,9)	12 (17,1)	0,0000
Средний балл по шкале NEWS2	4,76	5,56	0,0430
Респираторная поддержка, абс. (%)	34 (46,0)	41 (58,6)	0,0860
Летальность, абс. (%)	32 (43,2)	12 (17,1)	0,0010

ствующей патологии, но и характеризовалась более тяжелым поражением легких на фоне вирусной пневмонии и большей тяжести состояния. Несмотря на это, летальность в группе БП была достоверно выше – 43%, в группе контроля – 17% ($p = 0,001$). Проведенный корреляционный анализ показал, что летальность при COVID-19 была выше у больных с присоединившейся бактериальной инфекцией ($r = -0,381$; $p = 0,001$), высоким уровнем С-реактивного белка ($r = -0,477$; $p = 0,001$), ХБП ($r = -0,410$; $p = 0,001$), когнитивными расстройствами ($r = -0,441$; $p = 0,001$), наличием нарушений сна ($r = -0,431$; $p = 0,001$), а также у больных с более высокой суммой баллов по шкале NEWS2 ($r = -0,538$; $p = 0,001$). Среди больных БП достоверная сильная корреляция наблюдалась со степенью тяжести по шкале Хен–Яра, бактериальной инфекцией, уровнем С-реактивного белка; средний уровень корреляции выявлен с сосудистой патологией в анамнезе, ХБП, нарушением сна. В группе БП чаще встречались острые сосудистые эпизоды (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) – 17% (в контрольной группе – 7%).



Неожиданным стало различие между группами по количеству периферических тромбозов – 4,05% в группе БП и 24,3% в контрольной группе. Достоверных корреляций между развитием периферических тромбозов и возрастом, сопутствующей патологией, тяжестью коронавирусной инфекции, вирусной пневмонии, бактериальными осложнениями выявлено не было.

Обсуждение результатов

Анализ когорты пациентов с COVID-19 ($n = 144$) показал, что среди госпитализированных преобладали лица пожилого возраста – средний возраст составил $76,9 \pm 7,03$ года. Существенных различий по возрасту между группой БП и контрольной группой выявлено не было. Характерной особенностью пациентов обеих групп была частая сопутствующая патология – АГ, ИБС, ХБП, нарушения сердечного ритма, острая сосудистая патология в анамнезе. Реже встречались СД, заболевания легких, щитовидной железы, аутоиммунная патология, онкологические заболевания. В группе БП достоверно чаще встречались когнитивные нарушения. Особенностью группы БП было преобладание пациентов с развернутыми стадиями заболевания и получающих препараты леводопы. Среди госпитализированных пациентов обеих групп был крайне низок процент вакцинированных, особенно среди больных БП. Течение коронавирусной инфекции у больных БП не отличалось большей тяжестью. Тяжесть вирусной пневмонии, оценка по шкале NEWS2 были выше в группе контроля. Однако вторичные бактериальные осложнения достоверно чаще встречались у больных БП, возможно из-за имеющейся брадикардии и ригидности аксиальной мускулатуры, что ухудшало вентиляцию легких и способствовало развитию вторичной инфекции. Показатели летальности в группе БП были почти в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой, что соответствует данным литературы. Уровень летальности среди больных БП в нашем исследовании (43%) был несколько выше средних европейских показателей, но укладывался в диапазон, который встречается в обзорных публикациях, – 5,7–100% [9]. В итальянском исследовании среди пациентов с БП старше 50 лет летальность составила 9,5%, среди пациентов старше 70 лет – 12,8% [10]. По данным метаанализа, средний уровень летальности у больных БП с корона-

вирусной инфекцией составил 25,1% [11]. Причиной высокой летальности в нашем исследовании явились не столько сопутствующая соматическая патология и тяжесть вирусной пневмонии, сколько основное заболевание. Малоподвижность, ригидность, имеющиеся у больных на фоне основного заболевания рестриктивные и обструктивные нарушения дыхания, снижение иммунитета способствовали присоединению вторичной инфекции. Не следует забывать, что в условиях общего тяжелого состояния пациентов, пребывания их в реанимации, возможно, имело место прерывание или нарушение схемы противопаркинсонической терапии. Полученные нами данные свидетельствуют о строгой необходимости продолжения противопаркинсонической терапии у пациентов с БП и коронавирусной инфекцией любой тяжести, в том числе у больных, находящихся на респираторной поддержке, с использованием инфузионных препаратов (амантадина сульфат) или введения диспергированных форм леводопы через зонд.

Список литературы

1. Toniolo S et al; Management Group of the EAN Dementia and Cognitive Disorders Scientific Panel. Dementia and COVID-19, a bidirectional liaison: risk factors, biomarkers, and optimal health care. *J. Alzheimers Dis.* 2021;82(3):883-98.
2. Cilia R et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: a community-based case-control study. *Mov. Disord.* 2020;35(8):1287-92.
3. Brown EG et al. The effect of the COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1365-77.
4. Zheng KS et al. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *Neurologist.* 2012;18(3):120-4.
5. Brugger F et al. Why is there motor deterioration in Parkinson's disease during systemic infections – a hypothetical view. *NPJ Parkinsons Dis.* 2015;1:15014.
6. Chen G et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020;130(5):2620-9.
7. Baschi R et al. Changes in motor, cognitive, and behavioral symptoms in Parkinson's disease and mild cognitive impairment during the COVID-19 lockdown. *Front. Psychiatry.* 2020;11:590134.
8. Helmich RC, Bloem BR. The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease: hidden sorrows and emerging opportunities. *J. Parkinsons Dis.* 2020;10(2):351-4.
9. Fearon C, Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 pandemic. *J. Parkinsons Dis.* 2021;11(2):431-44.
10. Onder G et al. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6.
11. El-Qushayri AE et al. The impact of Parkinson's disease on manifestations and outcomes of Covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2022;32(2):e2278.

Клинико-генетический анализ наследственных атаксий: новые формы заболеваний в российских семьях

С.А. Ключников, Е.П. Нужный, Н.Ю. Абрамьчева, А.О. Протопопова,
Ю.А. Селивёрстов, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

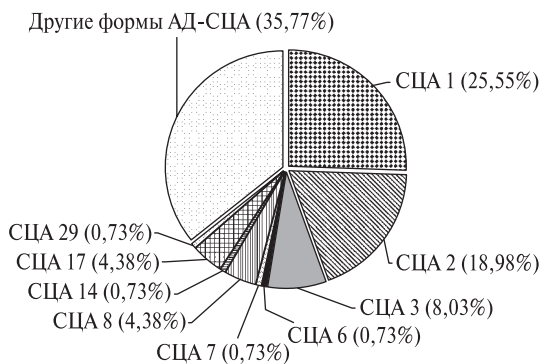
Наследственные атаксии (НА) представляют собой обширную группу заболеваний, характеризующихся, как правило, медленно прогрессирующими координаторными нарушениями, включающими расстройства ходьбы, движений рук, речи, движений глаз, нередко в сочетании с другими неврологическими или экстракраневральными симптомами. Эта группа наследственных заболеваний отличается крайней степенью клинической и генетической гетерогенности, что существенно осложняет задачу неврологов и медицинских генетиков при проведении клинической и молекулярно-генетической диагностики. Передача мутаций в генах, ответственных за развитие конкретных форм НА, возможна по ауто-сомно-доминантному, ауто-сомно-рецессивному, Х-сцепленному типам, а также по так называемому материнскому типу при атаксиях первичного митохондриального генеза. Учитывая широкое распространение атаксических синдромов в неврологии, в процессе проведения диагностики и дифференциальной диагностики НА неврологу необходимо исключить целый спектр заболеваний, не относящихся к гередитарным, таких как токсические (чаще алкогольные) атаксии, рассеянный склероз, сосудистые заболевания центральной нервной системы, паранеопластические синдромы и другие дизиммунные расстройства с поражением мозжечковых систем (глутеновая атаксия, синдромы, ассоциированные с антителами к глутаматдекарбоксилазе и др.), метаболические расстройства (например, витаминдефицитные состояния), нейродегенеративные заболевания с неизвестной или малоизученной этиологией (например, мультисистемная атрофия), инфекционные заболевания нервной системы, психогенные расстройства и целый ряд других заболеваний и клинических синдромов. Учитывая широкое распространение среди всех наследственных заболеваний нервной системы, НА по праву занимают особое место в

спектре расстройств движений и в последние годы привлекают пристальное внимание исследователей и клиницистов-неврологов.

Всестороннее изучение данной группы наследственных заболеваний нервной системы в течение многих лет является одним из приоритетов в работе специалистов 5-го неврологического (нейрогенетического) отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”. В процессе работы собран банк уникальных семей преимущественно из российской популяции,отягощенных различными формами наследственных и спорадических атаксий, сформирована коллекция образцов ДНК больных и их ближайших родственников из “группы риска”, что позволило всесторонне изучить генетическую структуру НА в российских семьях и провести широкие клинико-генетические сопоставления, выявить ряд уникальных форм атаксических синдромов наследственного генеза, а также приобрести богатый опыт проведения медико-генетического консультирования отягощенных семей, имеющего важнейшее профилактическое значение. Результаты этой многолетней работы отражены в большом количестве публикаций в отечественных и зарубежных журналах, диссертационных работах сотрудников, издании соответствующей монографии [1–15]. Изучение данной сложной группы наследственных заболеваний получило существенное ускорение в последние годы в связи с широким внедрением в практику современных методов молекулярно-генетического анализа, в первую очередь технологий массового параллельного секвенирования (МПС).

Традиционно большое внимание уделяется изучению ауто-сомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий (АД-СЦА), которые в эру, предшествующую генетическому типированию, рассматривались как клинические варианты гередитарного заболевания мозжечка, известного как “наследственная атаксия Пьера Мари” [16]. В настоящее время уже описано свыше 50 гене-





Спектр различных генетических форм АД-СЦА в российских семьях (n = 137).

тических форм АД-СЦА [17], наиболее частые из которых вызываются динамической мутацией – экспансией тринуклеотидных CAG-повторов, кодирующих аминокислоту глутамин, в соответствующих генах (АД-СЦА типов 1, 2, 3, 6, 7, 8 (частично), 17, дентаторубропаллидолюисова атрофия) и в большинстве случаев характеризуются уникальными клинико-генетическими особенностями – обратной корреляцией между количеством копий CAG-повторов и возрастом клинического дебюта, а также скоростью прогрессирования заболевания, феноменом антиципации и связанным с ним эффектом “отцовской передачи”. В нашей публикации 2017 г., посвященной генетической структуре аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных атаксий в российской популяции, приведена подробная характеристика этой подгруппы НА, включая современную генетическую классификацию, спектр идентифицированных генов, мутации в которых ответственны за развитие отдельных молекулярных форм АД-СЦА, а также данные о распространенности различных генетических форм АД-СЦА в большой выборке российских семей (n = 105) [18]. За последние 5 лет изучаемая выборка существенно увеличилась (до 137 семей), выявлены новые генетические формы спинocerebellарных атаксий (СЦА). Обновленные данные по спектру генетических форм АД-СЦА в российских семьях представлены на рисунке. Почти в 65% семей идентифицированы мутации в генах, соответствующих определенным молекулярным формам АД-СЦА, и, таким образом, верифицирован клинический диагноз. Как и было показано ранее [18], СЦА 1 и СЦА 2 составляют большинство (69,3%) среди всех семей с идентифи-

фицированными мутациями, СЦА 3, являющаяся самой частой формой АД-СЦА в мире, в России встречается реже. В то же время существенно выросла выборка семей,отягощенных СЦА 17, первые случаи которой в России описаны нами в 2016 г. [19]. Данная форма НА верифицирована в 6 семьях у 7 пациентов, степень экспансии комбинированных CAG/CAA-повторов в гене *TBP* составила от 43 до 57 копий. Возраст пациентов (4 мужчины и 3 женщины) на момент осмотра составил от 27 до 51 года, возраст дебюта заболевания колебался от 15 до 47 лет. Положительный семейный анамнез отмечался у 2 пациентов. У всех больных ведущим симптомом была мозжечковая атаксия разной степени выраженности, у 5 из 7 пациентов отмечались когнитивные расстройства и нейропсихиатрические нарушения. У пациента 32 лет, описанного нами ранее [19], в анамнезе отмечались эпилептические приступы, регрессировавшие на фоне антиконвульсантной терапии, когнитивный статус не нарушен, при этом мать пациента, являющаяся гетерозиготной носительницей такого же мутантного аллеля (45 CAG/CAA-повторов), клинически здорова. Помимо атаксии у большинства пациентов имели место различные экстрапирамидные симптомы (дистония, паркинсонизм), в 2 случаях наблюдались генерализованные хореические гиперкинезы, потребовавшие проведения дифференциальной диагностики СЦА 17 и болезни Гентингтона. У пациентки 51 года на фоне хореоформного синдрома, неглубокой генерализованной атаксии и когнитивных нарушений отмечались диффузные мышечные гипотрофии, при проведении электронейромиографии выявлен первично-мышечный паттерн поражения. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у всех пациентов выявлена атрофия червя и полушарий мозжечка различной степени выраженности, в ряде случаев – заинтересованность полушарий большого мозга. У пациента с максимальной степенью экспансии CAG/CAA-повторов (57 копий) и дебютом заболевания в возрасте 15 лет выявлена атрофия структур ствола мозга. В целом, данная форма АД-СЦА характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, в том числе внутрисемейным, и ассоциирована с неполной пенетрантностью мутантных аллелей гена *TBP*.

В течение последних 2 лет нами выявлены первые в России случаи АД-СЦА типа 8

(СЦА 8) – редкой формы НА, связанной с экспансией CAG- и СТА/СТG-повторов в генах, соответственно, *ATXN8* и *ATXN8OS* (локус 13q21, OMIM #608768). Считается, что на долю СЦА 8 приходится 2–5% случаев всех АД-СЦА [20]. По данным литературы, классический фенотип СЦА 8 представляет собой преимущественно изолированную, медленно прогрессирующую мозжечковую атаксию с дебютом в любом возрасте (в среднем на 3–5-м десятилетии жизни) в сочетании с дизартрией и окуломоторными расстройствами, характерными для НА (нистагм, нарушение следящих движений глазных яблок и саккад, офтальмопарез) [20]. Также могут наблюдаться пирамидный синдром, расстройства движений (тремор, дистония, паркинсонизм), снижение когнитивных функций, сенсорная невропатия. По данным МРТ обычно имеет место атрофия червя и полушарий мозжечка, в некоторых случаях отсутствующая даже на поздних стадиях заболевания [21]. Нами выявлено 6 неродственных пациентов с СЦА 8 из 6 различных семей, что позволило данной форме АД-СЦА разделить в нашей выборке российских семей 4–5-е место с СЦА 17, уступая СЦА 1, 2 и 3. Все случаи были спорадическими, что является характерным для СЦА 8 [22] и может быть связано с неполной пенетрантностью мутантных аллелей у одного из родителей пациента. Также не выявлено корреляции между длиной экспансии СТА/СТG-повторов и возрастом дебюта болезни. У всех пациентов с диагностированной СЦА 8 клинический фенотип состоял из сочетания легкой либо умеренной атаксии, дизартрии по типу скандированной речи и глазодвигательных расстройств, описанных выше, а также пирамидных знаков различной степени выраженности. У 2 пациентов выявлены легкие когнитивные расстройства, у 1 пациентки – ортостатическая гипотензия, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с мультисистемной атрофией. Течение заболевания было медленно прогрессирующим, все пациенты сохраняли способность к самостоятельному передвижению. Во всех случаях имели место МРТ-признаки атрофии червя и полушарий мозжечка, у 1 пациентки дополнительно отмечались признаки атрофии ствола мозга, что соответствовало картине оливопонтocerebellарной дегенерации. Несомненно, дальнейший диагностический поиск позволит выявлять новые случаи

СЦА 8 в российской популяции, что будет способствовать более точной оценке распространенности этой редкой формы НА в России.

Примером успешного практического применения оригинальной таргетной высокопроизводительной МПС-панели, разработанной нами для диагностики наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, включая 86 генетических форм НА, явилось обнаружение первого в России случая СЦА 14. Данная форма АД-СЦА (локус 19q13, OMIM #605361) связана с носительством гетерозиготных точковых мутаций в гене *PRKCG*, кодирующем протеинкиназу С-гамма, в норме экспрессирующуюся преимущественно в клетках Пуркинью [23]. Эта редкая форма атаксии составляет менее 1% среди всех АД-СЦА и 1–7% среди СЦА, не связанных с экспансией CAG-повторов [24]. Заболевание обычно представляет собой изолированную, медленно прогрессирующую мозжечковую атаксию с дебютом чаще всего на 3-м десятилетии жизни, реже наблюдаются двигательные расстройства (миоклонус, дистония, тремор, паркинсонизм), аффективные и когнитивные нарушения. Данная форма АД-СЦА характеризуется относительно доброкачественным течением, не влияющим на продолжительность жизни. При нейровизуализации практически у всех пациентов с СЦА 14 выявляется изолированная атрофия мозжечка, преимущественно червя. Клинический случай СЦА 14 из нашей выборки у женщины 77 лет характеризовался фенотипом медленно прогрессирующей изолированной мозжечковой атаксии с дебютом в возрасте 30 лет, причем пациентка сохранила способность к самостоятельному передвижению. По данным нейровизуализации выявлена атрофия преимущественно червя мозжечка. В семейном анамнезе сходная клиническая картина наблюдалась у матери пациентки, тети по линии матери и ее сына. Молекулярный диагноз поставлен после обнаружения миссенс-мутации с.155G>C (p.Cys52Ser) в экзоне 1 гена *PRKCG*.

Аутосомно-рецессивные СЦА (АР-СЦА) насчитывают более 60 самостоятельных нозологий, отличающихся крайней степенью клинической и генетической гетерогенности, различными патогенетическими механизмами, передаются по аутосомно-рецессивному типу. Их характерными клиническими особенностями являются ранний дебют, обычно на 1–2-м десятилетии жизни, частое сочетание дегенерации или нарушения раз-



Генетическая структура АР-СЦА у российских пациентов взрослого возраста по результатам мутационного скрининга 220 семей

Нозологическая форма	Ген	Число пациентов, абс.
CANVAS	<i>RFC1</i>	24
БФ	<i>FXN</i>	19
<i>POLG</i> -ассоциированные атаксии (SANDO и MEMSA)	<i>POLG</i>	16
Болезнь Ниманна–Пика типа С	<i>NPC1</i>	10
Атаксия–телеангиэктазия	<i>ATM</i>	6
<i>PNPLA6</i> -ассоциированные атаксии	<i>PNPLA6</i>	4
Спастическая атаксия, тип Шарлевуа–Сагенэ	<i>SACS</i>	2
АР-СЦА типа 10 (SCAR10)	<i>ANO10</i>	2
АОА типа 2 (SCAR1)	<i>SETX</i>	2
Наследственная спастическая параличия типа 7	<i>SPG7</i>	2
АОА типа 1	<i>APTX</i>	1
АР-СЦА типа 16 (SCAR16)	<i>STUB1</i>	1
АР-СЦА типа 8 (SCAR8)	<i>SYNE1</i>	1
Нейродегенерация с накоплением железа типа 2В	<i>PLA2G6</i>	1
Болезнь Краббе	<i>GALC</i>	1
Всего		92

вития мозжечка и поражения спинного мозга, а также периферической нервной системы, других неврологических проявлений (окуломоторные расстройства, экстрапирамидные двигательные нарушения, когнитивные расстройства, эпилептические приступы и др.), нередкие экстра-невральные проявления. Абсолютное большинство форм АР-СЦА характеризуется неуклонно прогрессирующим инвалидизирующим течением и плохим прогнозом в отношении как качества, так и продолжительности жизни пациентов. В изученных на сегодняшний день популяциях мира наиболее частыми являются болезнь Фридрейха (БФ), атаксия с окуломоторной апраксией типов 1 и 2, витамин-Е-дефицитная атаксия, атаксия–телеангиэктазия, спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ, гораздо реже встречаются атаксии, ассоциированные с мутациями в генах *SPG7*, *ADCK3*, *SYNE1*, *ANO10*. Наиболее изученной в данной группе заболеваний является БФ, вызываемая экспансией тринуклеотидных GAA-повторов в интронной области гена

фратаксина (*FXN*), что приводит к нарушению митохондриального транспорта железа [25]. Ранее нами было показано, что в российской популяции БФ встречается в 34,7% всех случаев АР-СЦА [8]. В банке данных Научного центра неврологии в настоящий момент имеется около 70 семей из России и стран постсоветского пространства, отягощенных БФ, клинические и генетические особенности которых освещены в ряде публикаций [6, 8, 9, 14, 26]. Учитывая широкую фенотипическую и генетическую гетерогенность данной группы НА, ДНК-диагностика с выявлением мутаций в конкретных генах при подавляющем большинстве АР-СЦА, за исключением БФ, крайне затруднена. С появлением и развитием технологий МПС-анализа и других современных методов мутационного скрининга, таких, например, как MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), появилась возможность одновременного поиска мутаций в большом количестве генов.

Ранее нами уже сообщалось о применении технологий МПС для идентификации отдельных случаев редких форм АР-СЦА, таких как атаксия с окуломоторной апраксией (АОА) типа 2, синдром SANDO, болезнь Тея–Сакса с поздним началом, болезнь Ниманна–Пика типа С [18]. В течение последних 5 лет нами проведена комплексная работа по изучению генетической структуры АР-СЦА в российских семьях у пациентов взрослого возраста с использованием современных методов мутационного скрининга – секвенирования по Сэнгеру, фрагментного анализа, таргетного МПС с использованием разработанной нами оригинальной мультигенной МПС-панели на платформе Illumina MiSeq для диагностики нейродегенеративных болезней. Проведен скрининг пациентов из 220 семей с атаксиями дегенеративного генеза и вероятным аутосомно-рецессивным наследованием заболеваний. Всего были идентифицированы мутации в 15 генах у 92 пробандов из неродственных семей (41,82% всех обследованных семей), что полностью соответствует данным мировой литературы. Результаты мутационного скрининга представлены в таблице.

По результатам скрининга в нашей выборке российских пациентов взрослого возраста с АР-СЦА наиболее часто встречались атаксии митохондриального генеза (БФ и *POLG*-ассоциированные атаксии [14, 15, 27] – в совокупности более 1/3 всех случаев АР-СЦА с идентифициро-

ванным генетическим дефектом), CANVAS (26,1%), а также болезнь Ниманна–Пика типа С, атаксия-телеангиэктазия, АОА и *PNPLA6*-ассоциированные атаксии [28–30]. Проведенное исследование позволило впервые выявить и подробно описать более 10 нозологических форм АР-СЦА у российских пациентов, таких как CANVAS, MEMSA, *PNPLA6*-ассоциированные атаксии (синдром Буше–Нойхаузера и синдром Гордона Холмса), SCAR10 (АТХ-*ANO10*), SCAR16 (АТХ-*STUB1*), нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге типа 2В и др. Нами установлено, что у российских пациентов взрослого возраста с АР-СЦА отмечается ряд клинико-генетических особенностей, таких как преобладание при БФ классического раннего “арефлекторного” фенотипа и наличие у 14,3% пациентов редких клинических вариантов (например, фенотипа спастической атаксии), наличие при *POLG*-ассоциированных атаксиях мажорной мутации р.W748S на 85% мутантных хромосом (в том числе у 73% пациентов в гомозиготном состоянии), отсутствие у взрослых пациентов с атаксией-телеангиэктазией признаков иммунодефицита и телеангиэктазий, наличие у ряда пациентов с атаксическим фенотипом мутаций в генах наследственных спастических параплегий (типа SPG 7).

По нашему мнению, рабочий алгоритм диагностики АР-СЦА выглядит следующим образом. В случае выявления пациента с хронической атаксией, которая может соответствовать спорадическим и аутосомно-рецессивным формам, на первом этапе диагностики необходимо исключить вторичные (приобретенные) формы атаксий и мультисистемную атрофию. На следующем этапе целесообразно провести ДНК-диагностику частых форм НА, вызванных экспансией микросателлитных повторов (СЦА 1, 2, 3, 6, 8, 17, БФ, CANVAS). В дальнейшем необходимо провести комплексное обследование пациентов для максимально полной характеристики фенотипа предполагаемой формы АР-СЦА с использованием биохимических, нейрофизиологических методов, нейровизуализации, при необходимости – общетерапевтических методов исследований. На последнем этапе диагностики необходимо использовать таргетные мультигенные МПС-панели. Используя подобный диагностический алгоритм, возможно проведение успешной молекулярной верификации конкретных форм АР-СЦА для максимального числа пациентов [31].

В изученной выборке российских пациентов с АР-СЦА наиболее частой нозологией оказалась новая форма НА – синдром CANVAS (мозжечковая атаксия, невропатия и вестибулярная арефлексия), молекулярная основа которого была открыта лишь в 2019 г. и связана с носительством пациентами биаллельной пентануклеотидной экспансии AAGGG-повторов в гене *RFC1* (локус 4p14) [32, 33]. Нами было проведено одно из первых в мире исследований данного заболевания в группе российских семей с АР-СЦА [34], дополнительно также проведено генотипирование экспансии tandemных повторов в гене *RFC1* у 200 пациентов (возраст $55,2 \pm 11,7$ года, возраст дебюта $47,8 \pm 12,3$ года, 84 мужчин и 116 женщин) с прогрессирующими атаксиями предположительно дегенеративного генеза (длительность более 1 года), наблюдавшихся в Научном центре неврологии с 2013 по 2020 г., у которых исключены известные генетические формы НА. Для оценки нормы проведено генотипирование микросателлитной экспансии в гене *RFC1* у 151 здорового индивидуума контрольной группы, сопоставимой по полу и возрасту. У 24 выявленных пациентов с CANVAS наблюдалась высокая частота смешанной мозжечково-сенситивной атаксии и глазодвигательных нарушений, а при специальном видеоокулографическом исследовании установлены двусторонняя симметричная вестибулопатия, нарушение плавных следящих движений глазных яблок (у всех пациентов), увеличение количества интрузий горизонтальных саккад при фиксации взора (87,5%) и другие признаки, важные для дифференциальной диагностики синдрома CANVAS с фенотипически сходными заболеваниями. Исследование данной новой формы АР-СЦА будет продолжено, оно представляется весьма актуальным вследствие выявленного варьирования частоты здоровых гетерозиготных носителей экспансии (AAGGG)_{ex} в гене *RFC1* от 1 до 5%, что может соответствовать расчетной распространенности синдрома CANVAS в популяции от 1 : 10 000 до 1 : 400 населения [32, 33].

X-сцепленные рецессивные атаксии, мутантный ген в которых передается лицам мужского пола через клинически здоровых женщин, считались до последнего времени крайне редкими наследственными заболеваниями. Однако P.J. Hagerman, R.J. Hagerman показали, что у мужчин-носителей премутантного аллеля гена *FMR1* развивается нейродегенеративный процесс мозжечка,



получивший название FXTAS (Fragile-X-associated Tremor/Ataxia Syndrome), часто ассоциированный с очаговой патологией белого вещества мозга [35]. Ген *FMRI* содержит в своей промоторной 5'-не-транскрибируемой области тандемную последовательность тринуклеотидных повторов CGG, которая является мейотически нестабильной. При наличии "полной" мутации в данном гене свыше 200 копий CGG-повторов развивается одна из наиболее частых форм умственной отсталости у мужчин – синдром ломкой ("фрагильной") X-хромосомы. Синдром FXTAS – это возрастзависимое нейродегенеративное заболевание, которое манифестирует у лиц мужского пола старшей возрастной группы, являющихся носителями "премутантного" аллеля гена *FMRI* с числом тандемных CGG-повторов от 50–60 до 200 копий, при этом у женщин могут быть стертые формы заболевания. Учитывая высокую распространенность синдрома ломкой X-хромосомы, высказываются предположения о существенной недооцененности синдрома FXTAS в качестве причины X-сцепленной нейродегенеративной атаксии в популяции [10]. Нами был проведен скрининг на носительство мутаций и премутаций в гене *FMRI* образцов ДНК 19 пациентов (12 мужчин, 7 женщин, средний возраст $56,5 \pm 15,3$ года), наблюдавшихся с диагнозами атипичного паркинсонизма, СЦА и эссенциального тремора. В результате выявлен один 60-летний носитель премутации в гене *FMRI*, у которого число копий тандемных CGG-повторов составило 58, что является молекулярным подтверждением синдрома FXTAS. В клинической картине у мужчины имели место двусторонний горизонтальный нистагм, крупно-амплитудный постурально-кинетический тремор обеих рук с выраженным интенционным компонентом и эпизодический тремор головы, дисметрия в руках, шаткость при ходьбе, умеренное снижение когнитивных функций. При проведении МРТ выявлены диффузная атрофия головного мозга и поражение белого вещества больших полушарий, очаговое поражение средних ножек мозжечка. Таким образом, выявлен первый случай данной генетической формы НА в России [36].

В 1994–1996 годах С.Н. Иллариошкиным и соавт. была обследована большая репрезентативная семья бурятского этнического происхождения, в которой 7 мужчин из 3 поколений с рождения страдали однотипным прогрессирующим атактическим синдромом, характеризующимся

преимущественно туловищной атаксией. На МРТ головного мозга выявлялись резкая гипоплазия червя мозжечка и агенезия его полушарий. Ген заболевания был картирован в локусе Xp11.21-q21.3, ему присвоен номер в каталоге OMIM 302500, что закрепило наш приоритет в описании нового наследственного заболевания – X-сцепленной непрогрессирующей врожденной гипоплазии мозжечка [2]. В течение многих лет каузальный ген данной формы НА оставался неизвестным. С прогрессом молекулярных технологий появились новые уникальные возможности для исследования патогенеза и диагностики редких форм наследственных заболеваний, идентификации новых генов. В совместной работе с коллегами из лаборатории эволюционной геномики Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН с помощью полногеномного секвенирования удалось идентифицировать ген X-сцепленной гипоплазии мозжечка в бурятской семье – обнаружена миссенс-мутация в гене *ABCB7* (ATP-binding cassette (ABC) transporter), кодирующем синтез митохондриального белка-переносчика, вовлеченного в синтез гема [37]. Мутация приводила к замене глицина на серин в положении 682 и была ответственна за развитие фенотипа заболевания.

Постепенное углубление знаний о генетической структуре и распространенности НА в различных популяциях подводит нас к необходимости решения главной задачи – разработке методов этиопатогенетического лечения и коррекции патологических фенотипов. К сожалению, практически все клинические формы НА являются тяжелыми прогрессирующими инвалидирующими заболеваниями, нередко полностью incurable. Очень важно, что сейчас активно развиваются новые научные направления – трансляционная медицина, призванная существенно сократить сроки перевода результатов фундаментальных научных исследований в прикладные разработки для использования в медицинской практике, и персонализированная медицина, направленная на максимально раннюю диагностику заболеваний, поиск различных биомаркеров развития болезней, индивидуальный и профилактический подход к лечению каждого пациента. Можно надеяться, что комплексное применение новых направлений в фундаментальной науке и медицинской практике будет способствовать скорейшему решению задачи разработ-

ки нозомодифицирующих методов лечения наследственных атаксий и других тяжелых наследственных заболеваний нервной системы.

Список литературы

- Иллариошкин С.Н. и др. Молекулярно-генетический подход в изучении доминантных спинocerebellарных атаксий. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1996;96(1):37-41.
- Ilarioshkin SN et al. X-linked non-progressive congenital cerebellar hypoplasia: clinical description and mapping to chromosome Xq. Ann. Neurol. 1996;40(1):75-83.
- Ilarioshkin SN et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. J. Neurol. 1996;243(7):506-10.
- Иллариошкин С.Н. и др. Пресимптомная ДНК-диагностика спинocerebellарной атаксии 1-го типа. Генетика. 1997;33:693-8.
- Иллариошкин С.Н. Слабическая атаксия как редкий клинический вариант болезни Фридрейха. Неврол. журн. 2000;1:40-3.
- Ilarioshkin SN et al. Different phenotypes of Friedreich's ataxia within one 'pseudo-dominant' genealogy: relationships between trinucleotide (GAA) repeat lengths and clinical features. Eur. J. Neurol. 2000;7(5):535-40.
- Иллариошкин С.Н. и др. Спинocerebellарная атаксия типа 6 (СЦА6). Неврол. журн. 2002;7(2):28-33.
- Ершова М.В. Митохондриальная недостаточность при болезни Фридрейха (клинико-генетическое, биохимическое и цитохимическое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 135 с.
- Иллариошкин С.Н. Атипичные фенотипы болезни Фридрейха: ДНК-анализ и клинико-генетические сопоставления. Мед. генетика. 2004;3(1):36-42.
- Иллариошкин С.Н. и др. Наследственные атаксии и паралигии. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 416 с.
- Клюшников С.А. и др. Семейный случай атаксии с окуломоторной апраксией: первое наблюдение в российской популяции. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2007;1(2):34-9.
- Клюшников С.А., Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики наследственных атаксий. Неврн. бол. 2012;1:7-12.
- Shadrina MI et al. *ITPR1* gene p.Val1553Met mutation in Russian family with mild spinocerebellar ataxia. Cerebellum Ataxias. 2016;3:2.
- Нужный Е.П. Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 163 с.
- Nuzhnyi E et al. POLG-associated ataxias can represent a substantial part of recessive and sporadic ataxias in adults. Clin. Neurol. Neurosurg. 2021;201:106462.
- Маркова Е.Д. и др. О нозологической принадлежности болезни Пьера Мари. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1989;89(3):3-7.
- Neuromuscular. Hereditary ataxias: dominant. Available from: <https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html> Accessed 2022 May 30.
- Клюшников С.А. и др. Генетическая структура аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных атаксий в российской популяции. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М., 2017: 258-62.
- Клюшников С.А. и др. Спинocerebellарная атаксия 17-го типа: первые наблюдения в российской популяции. В сб.: Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Литвиненко И.В. М., 2016: 37-9.
- Cleary JD et al. Spinocerebellar ataxia type 8. Posted: 2001 Nov 27 [Updated: 2021 Apr 22]. In: Adam MP et al, eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Gupta A, Jankovic J. Spinocerebellar ataxia 8: variable phenotype and unique pathogenesis. Parkinsonism Relat. Disord. 2009;15(9):621-6.
- Musova Z et al. Spinocerebellar ataxias type 8, 12, and 17 and dentatorubro-pallidolusian atrophy in Czech ataxic patients. Cerebellum. 2013;12(2):155-61.
- Chen DH et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. Am. J. Hum. Genet. 2003;72(4):839-49.
- Chelban V et al. Genotype-phenotype correlations, dystonia and disease progression in spinocerebellar ataxia type 14. Mov. Disord. 2018;33(7):1119-29.
- Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. Молекулярные основы болезни Фридрейха. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003;103(2):61-7.
- Нужный Е.П. и др. Эпигенетическая регуляция клинических проявлений болезни Фридрейха. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020;120(1):20-6.
- Нужный Е.П. и др. Сенситивная атаксия, невропатия, дизартрия и офальмопарез (синдром SANDO): характеристика серии клинических наблюдений в России. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2019;13(2):5-13.
- Клюшников С.А. и др. Идентификация случаев болезни Ниманна-Пика типа С в группе атаксий неясного генеза у взрослых. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2018;12(4):37-46.
- Нужный Е.П. и др. Атаксии с нарушением репарации ДНК у пациентов взрослого возраста: описание серии клинических случаев и обзор литературы. Рос. неврол. журн. 2020;25(2):28-36.
- Нужный Е.П. и др. *PNPLA6*-ассоциированные атаксии в России: описание двух клинических случаев. Неврн. бол. 2020;1:46-51.
- Нужный Е.П. и др. Алгоритм диагностики аутосомно-рецессивных атаксий. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2019;119(9):74-82.
- Rafehi H et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in *RFC1* causes CANVAS. Am. J. Hum. Genet. 2019;105(1):151-65.
- Cortese A et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in *RFC1* is a common cause of late-onset ataxia. Nat. Genet. 2019;51(5):649-58.
- Нужный Е.П. и др. Синдром CANVAS – частая форма наследственной атаксии с поздним началом. Мед. генетика. 2020;19(4):51-2.
- Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. Am. J. Hum. Genet. 2004;74(5):805-16.
- Мороз А.А. Наследственные заболевания нервной системы у взрослых, ассоциированные с патологией белого вещества головного мозга: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 143 с.
- Protasova MS et al. Whole-genome sequencing identifies a novel *ABCB7* gene mutation for X-linked congenital cerebellar ataxia in a large family of Mongolian ancestry. Eur. J. Hum. Genet. 2016;24(4):550-5.



Современные МРТ-технологии в диагностике болезни Паркинсона

Р.Н. Коновалов, А.Н. Москаленко, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое, неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, встречающееся преимущественно у лиц старшей возрастной группы. Болезнь Паркинсона является вторым по значимости и распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера [1].

В настоящее время диагностика БП основывается на клинических критериях, включающих моторные и немоторные проявления болезни [2]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на хорошее знание врачами данной патологии, даже при правильном применении обновленных диагностических критериев в ранней стадии БП частота ошибочной диагностики остается высокой [3]. Несмотря на отсутствие на сегодняшний день препаратов, изменяющих течение БП, своевременная диагностика представляет большой интерес, так как раннее выявление патологического процесса позволит получить информацию о естественном течении процесса для будущей разработки нозомодицирующего лечения. Учитывая, что в основе патогенеза БП лежит гибель дофаминергических нейронов черной субстанции (ЧС) в результате внутринейрональной агрегации α -синуклеина в виде телец и нейритов Леви, значительный интерес для неврологов представляют биомаркеры, позволяющие оценить состояние ЧС [4]. К таким биомаркерам можно отнести феномены, выявляемые при использовании современных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ); к ним относятся визуализация нигросомы-1 (наиболее крупное скопление дофаминергических нейронов в ЧС) и оценка нейромеланинового (НМ) пигмента в ЧС [5].

При визуализации нигросомы-1 с использованием стандартного протокола, включающего в себя SWI-последовательность (SWI – susceptibility weighted imaging (изображения, взвешенные по

магнитной восприимчивости)), у пациентов с БП отмечается потеря дорсолатеральной нигральной интенсивности вследствие выраженного вовлечения нигросомы-1 в нейродегенеративный патологический процесс [6]. Согласно результатам недавно проведенного метаанализа, данная методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью при дифференцировании БП от нормы (94 и 90% соответственно) [7].

Визуализация НМ в ЧС осуществляется при помощи режима нейромеланинчувствительной МРТ (НМЧ-МРТ) [8]. На магнитно-резонансных (МР) изображениях в режиме T1 ЧС представлена участком повышенного МР-сигнала, в основе которого лежат парамагнитные свойства комплекса НМ–железо, приводящие к укорочению времени T1-релаксации. По данным нейропатологических исследований выявлена зависимость интенсивности сигнала ЧС при НМЧ-МРТ от количества НМ-содержащих нейронов [9]. Известно, что у пациентов с БП отмечается снижение количества НМ по мере прогрессирования заболевания [10]. Таким образом, снижение интенсивности сигнала от ЧС и уменьшение ее размеров потенциально может служить биомаркером не только для диагностики БП, но и для оценки прогрессирования заболевания. Согласно результатам проведенного метаанализа, данная методика также обладает высокой чувствительностью и специфичностью при дифференцировании БП от нормы (89 и 83% соответственно) [11].

Материал и методы

Набор испытуемых осуществлялся из пациентов, находящихся как на стационарном, так и на амбулаторном лечении в Научном центре неврологии в период с февраля 2020 г. по март 2022 г. Всего в исследование было включено 150 человек, из которых сформированы 2 клинические группы: основная группа, представленная 90 пациентами с БП, и группа сравнения, состоявшая из 30 здоровых добровольцев и 30 пациентов со

следующими диагнозами: головная боль напряжения, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, дисциркуляторная энцефалопатия. Диагноз БП устанавливался на основании действующих критериев диагностики БП, разработанных советом экспертов Международного общества по изучению расстройств движений в 2015 г. У подавляющего большинства пациентов из основной группы диагностирована смешанная форма БП – у 88,9% (n = 80), тогда как на долю акинетико-ригидной и дрожательной форм пришлось 8,9% (n = 8) и 2,2% (n = 2) соответственно. У 40 пациентов наблюдался правосторонний дебют БП, у 50 пациентов – левосторонний. Распределение пациентов по стадиям БП осуществлялось с помощью функциональной шкалы Хен–Яра: 27,8% пациентов с 1-й стадией (n = 25), 36,7% пациентов со 2-й стадией (n = 33) и 35,5% пациентов с 3-й стадией (n = 32).

Всем участникам выполнена МРТ головного мозга на МР-томографе Magnetom Prisma SIEMENS (3 Тл) с 64-канальной головной катушкой. Для визуализации nigросомы-1 использован протокол, включающий в себя режим SWI со следующими параметрами: TR (time repetition – время повторения) 27 мс, TE (echo time – время эхо) 20 мс, толщина среза 1,5 мм, расстояние между срезами 20%, FOV (field of view – поле обзора) 172 × 230 мм², время 2 мин 59 с. Плоскость аксиальных срезов была параллельна линии, соединяющей переднюю и заднюю спайки с захватом всех структур головного мозга. Для оценки сигнальных характеристик ЧС и расчета ее площади использовались T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости (срезы были параллельны орбитомеатальной линии). Используемые параметры: TR 550 мс, TE 10 мс, толщина среза 2,5 мм с шагом между срезами 1 мм, размер матрицы 512 × 320, FOV 220 мм (размер пикселей 0,43 × 0,69 мм). Также для исключения структурных изменений вещества головного мозга использовались некоторые стандартные режимы (T2, T1, T2 FLAIR и DWI). Последующий качественный анализ проводился без доступа к персональным данным обследуемых.

Качественный анализ полученных изображений

Nигросома-1. Дизайн исследования описан в ранее опубликованной нами статье [12]. На полу-

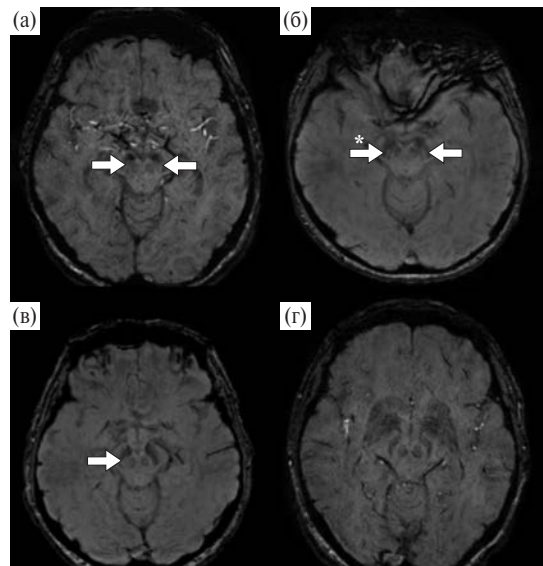


Рис. 1. МР-изображения среднего мозга в режиме SWI. Аксиальная плоскость, срезы проходят через ножки мозга. Черная субстанция имеет пониженную интенсивность МР-сигнала в режиме SWI, тогда как nigросомы-1 (указаны стрелками) имеют слабо повышенную интенсивность МР-сигнала. а – nigросома-1 визуализируется с двух сторон. б – асимметрия nigросомы-1 – отмечается уменьшение ее объема справа (звездочка) по сравнению с nigросомой-1 слева. в – односторонняя визуализация nigросомы-1. г – nigросома-1 отсутствует с двух сторон.

ченных МР-изображениях nigросома-1 представлена участком слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме SWI, расположенным в медиодорсальной области ЧС. Визуальный анализ изображений nigросомы-1 проводился с использованием 4-членной порядковой шкалы по следующим критериям: 0 баллов – норма (nигросома-1 визуализируется с двух сторон), 1 балл – патология (отсутствие nigросомы-1 с одной стороны), 2 балла – патология (отсутствие nigросомы-1 с двух сторон) и 3 балла – неинформативное в диагностическом отношении изображение (нечеткая одно-/двусторонняя визуализация или уменьшение объема (неполное исчезновение) nigросомы-1). На рис. 1 продемонстрированы МР-изображения с наличием, одно- или двусторонним отсутствием nigросомы-1, а также с хорошо прослеживаемой асимметрией nigросомы-1.

Нейромеланин. На полученных МР-изображениях область ЧС представлена как зона повы-

Клинико-демографические данные пациентов с БП и испытуемых из группы контроля

Показатель	Группа		p
	основная	контрольная	
Пол, абс. (%)			0,789
мужчины	43 (47,8)	30 (50)	
женщины	47 (52,2)	30 (50)	
Возраст, годы (Me [Q1–Q3])	59 [46–66]	57 [47–66]	0,9403
Возраст дебюта БП, годы (M ± SD (95% ДИ))	51 ± 13 (48–53)	Неприменимо	–
Длительность заболевания, годы (95% ДИ)	3 (2–7)	Неприменимо	–
Латерализация симптоматики, абс. (%)		Неприменимо	–
правая сторона	40 (44,4)		
левая сторона	50 (55,6)		
Форма БП, абс. (%)		Неприменимо	–
дрожательная	2 (2,2)		
акинетико-ригидная	8 (8,9)		
смешанная	80 (88,9)		
Стадия по Хен–Яру, абс. (%)		Неприменимо	–
1-я	25 (27,8)		
2-я	33 (36,7)		
3-я	32 (35,6)		

шенного МР-сигнала в режиме T1 за счет парамагнитных свойств комплекса НМ–железо, приводящих к укорочению времени T1-релаксации. Площадь ЧС измеряли с помощью общедоступной программы для обработки изображений Image-J (Национальные институты здравоохранения США). Изображения, содержащие нейромеланинзависимый контраст, были импортированы в Image-J, преобразованы в 8-битные файлы и сглажены. Черная субстанция выделялась цветом на основе установленных пороговых значений интенсивности МР-сигнала. Данный порог необходим, чтобы исключить шум и оставить гиперинтенсивный сигнал только от ЧС с возможным дополнительным сигналом от двух небольших областей, располагающихся по бокам от водопровода. Данные области выделены красным цветом, количество пикселей в каждой области рассчитывалось автоматически. На рис. 2 (он размещен на 2-й обложке) представлены

изображения расчета площади ЧС у здорового добровольца и у пациента с БП.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (разработчик – ООО “Статтех”, Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Для всех статистических тестов использовался двусторонний критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографические данные. Испытуемые из основной группы и группы контроля были сопоставимы по полу и возрасту. Возраст дебюта БП у больных составил 51 ± 13 лет (95% ДИ 48–53 года). Длительность заболевания варьировала от 2 до 7 лет и в среднем составила 3 года. Клинико-демографические данные участников исследования представлены в таблице.

Данные визуализации нигросомы-1. У 45 испытуемых (86,5%) из группы контроля нигросома-1 визуализировалась с двух сторон, у 6 (11,5%) – отмечалось одностороннее уменьшение объема нигросомы-1, что рассматривалось нами как малоинформативный диагностический результат, и только у 1 здорового добровольца (1,9%) нигросома-1 визуализировалась с одной стороны. Среди пациентов с БП отсутствие нигросомы-1 зарегистрировано у 80 испытуемых (88,9%), при этом односторонняя потеря нигросомы-1 наблюдалась у 19 пациентов (21,1%), двусторонняя потеря ниг-

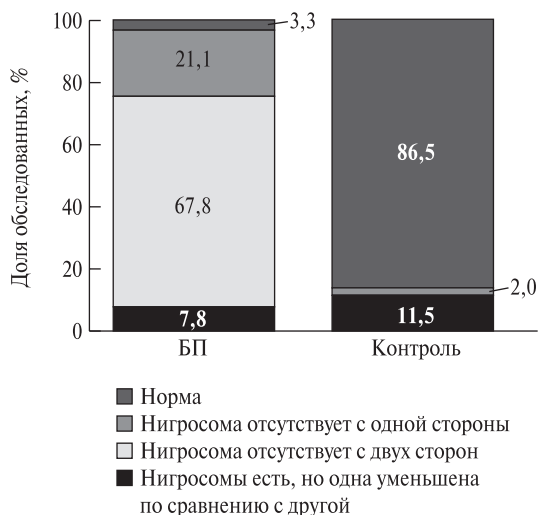


Рис. 3. Анализ зависимости полученных результатов при визуализации нигросомы-1 от принадлежности к основной или контрольной группе.

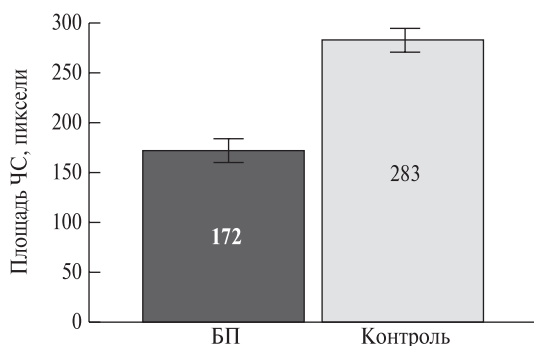
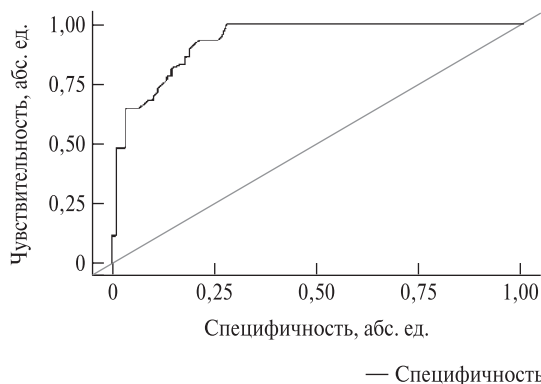


Рис. 4. Показатели площади ЧС по данным НМЧ-МРТ у пациентов с БП и здоровых добровольцев.



росомы-1 – у 61 пациента (67,8%). В то же время у 3 пациентов (3,3%) не наблюдалось каких-либо изменений – нигросома-1 четко визуализировалась с двух сторон; неполное исчезновение нигросомы-1 с одной стороны зарегистрировано у 7 пациентов (7,8%). При сравнении двух групп выявлена значительная разница в процентном соотношении результатов ($p < 0,001$); используемый метод – критерий χ^2 Пирсона. Таким образом, показана высокая диагностическая значимость визуализации нигросомы-1 при дифференцировании БП от нормы: чувствительность и специфичность данного метода составили 88,9 и 86,5% соответственно. Полученные результаты представлены на рис. 3.

Данные визуализации НМ. Площадь ЧС по данным НМЧ-МРТ рассчитывалась с двух сторон, затем полученные показатели суммировались. У пациентов с БП отмечалось значимое уменьшение площади ЧС с двух сторон. Среднее значение площади ЧС у пациентов с БП составило 172 ± 56 пикселей, тогда как у обследованных здоровых пациентов данное значение достигло 283 ± 48 пикселей. При сопоставлении размеров ЧС у испытуемых из представленных двух групп были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$; используемый метод t-критерий Стьюдента). Полученные результаты продемонстрированы на рис. 4.

Для определения порогового значения площади ЧС при дифференцировании БП от нормы был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности модели. Полученные кривые представлены на рис. 5. Площадь под ROC-кривой составила $0,932 \pm 0,024$

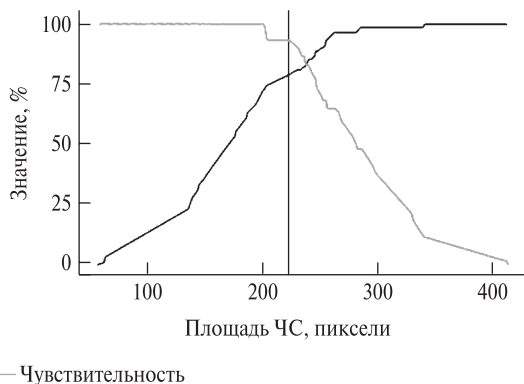


Рис. 5. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений площади ЧС по данным НМЧ-МРТ.

(95% ДИ 0,886–0,978). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,0001$). Пороговое значение показателя площади ЧС в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 222,0 пикселя. Таким образом, отсутствие БП может прогнозироваться при значении площади ЧС $\geq 222,0$ пикселя. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3 и 78,9% соответственно.

Заключение

Согласно полученным в ходе настоящего исследования результатам, визуализация нигросомы-1 и определение площади нейромеланинзависимого контраста являются надежными биомаркерами, позволяющими дифференцировать БП от нормы с высокой чувствительностью и специфичностью.

Список литературы

1. Jeromin A, Bowser R. Biomarkers in neurodegenerative diseases. *Adv. Neurobiol.* 2017;15:491-528.
2. Postuma RB et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1591-601.
3. Rizzo G et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;86(6):566-76.
4. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386:896-912.
5. Pavese N, Tai YF. Nigrosome imaging and neuromelanin sensitive MRI in diagnostic evaluation of parkinsonism. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018;5(2):131-40.
6. Bae YJ et al. Loss of nigral hyperintensity on 3 Tesla MRI of parkinsonism: comparison with (123)I-FP-CIT SPECT. *Mov. Disord.* 2016;31:684-92.
7. Chau MT et al. Diagnostic accuracy of the appearance of nigrosome-1 on magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2020;78:12-20.
8. Sasaki M et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2006;17(11):1215-8.
9. Schwarz ST et al. *In vivo* assessment of brainstem depigmentation in Parkinson disease: potential as a severity marker for multicenter studies. *Radiology.* 2017;283(3):789-98.
10. Zecca L et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. *Mol. Pathol.* 2001;54(6):414-8.
11. Cho SJ et al. Diagnostic performance of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging for patients with Parkinson's disease and factor analysis for its heterogeneity: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2021;31(3):1268-80.
12. Москаленко А.Н. и др. Визуальный анализ нигросомы-1 в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и эссенциального тремора. *Вестн. РГМУ.* 2022;1.

Таргетная терапия болезни Паркинсона

А.Э. Копытова¹, Т.С. Усенко^{1,2}, А.К. Емельянов^{1,2},
Г.В. Байдакова³, Е.В. Григорьева⁴, Г.Н. Рычков¹, Ф.М. Ибатуллин¹,
Е.Ю. Захарова³, С.М. Закиян⁴, С.Н. Пчелина^{1,2}

¹ ФГБУ “Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова”
НИЦ “Курчатовский институт” (Гатчина)

² ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова” Минздрава России

³ ФГБНУ “Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова” (Москва)

⁴ ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук” (Новосибирск)

Отсутствие нейропротективной терапии для лечения болезни Паркинсона (БП) обусловлено полиэтиологичностью данного заболевания и отсутствием ясного представления о триггерах нейродегенеративного процесса. Открытие молекулярных основ развития наследственных форм БП позволило обозначить молекулярные мишени для создания препаратов направленного действия – таргетных препаратов. С учетом распространенности и инвалидизирующего течения заболевания вывод на фармацевтический рынок таргетных нейропротективных препаратов для лечения БП является важнейшей задачей фундаментальной медицины.

Наиболее распространенными наследственными формами БП, для которых описан молекулярный триггер заболевания, являются аутосомно-доминантная форма БП, обусловленная мутациями в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (*LRRK2*), и БП, ассоциированная с мутациями в гене лизосомного фермента глюкоцереброзидазы (*GBA*), *LRRK2*-БП и *GBA*-БП соответственно. За последние 10 лет патогенез данных наследственных форм БП был довольно хорошо охарактеризован. Показано, что мутации в гене *LRRK2* приводят к повышению киназной активности фермента, а мутации в гене *GBA*, напротив, снижают способность *GBA* расщеплять сфинголипиды, что приводит к накоплению лизосфинголипидов в клетке и может нарушать процесс аутофагии. Нами и другими авторами показано, что *GBA*-БП характеризуется снижением активности *GBA* и накоплением глюкозилсфингозина в плазме крови пациентов [1–4]. Кроме того, дисфункция *GBA* играет ключевую

роль в патогенезе одной из наиболее распространенных лизосомных болезней накопления – болезни Гоше (БГ). При данном заболевании ферментативная активность *GBA* резко снижается (до 5–15% ферментативной активности в норме), что приводит к выраженному нарушению метаболизма лизосфинголипидов с их последующим накоплением в лизосомах клеток, в первую очередь в макрофагах [5]. Общность патогенеза заболеваний человека, связанных с дисфункцией *GBA*, а именно БГ и *GBA*-БП, позволяет говорить о том, что разрабатываемые таргетные препараты, направленные на повышение активности *GBA*, могут быть эффективны при обеих нозологиях.

Препараты, ингибирующие активность *LRRK2* и повышающие активность *GBA*, в настоящее время находятся на 1-й и 2-й фазах клинических испытаний [6] и существенно доминируют среди всех таргетных нейропротективных средств, разрабатываемых на сегодняшний день (таблица). В наших исследованиях по разработке подходов к созданию новых лекарственных препаратов, действие которых направлено на повышение ферментативной активности *GBA*, мы используем комплексный подход, объединяющий усилия ряда коллективов России и сочетающий использование методов молекулярного моделирования взаимодействия химических соединений с белками-мишенями, химического синтеза соединений и биологических методов исследования препаратов *in vitro* на пациентспецифичных клетках. В качестве последних используются как первичные культуры макрофагов, так и дофаминергические нейроны (ДН),



Таргетная терапия, разрабатываемая для лечения LRRK2-БП и GBA-БП

Тип терапии	Механизм действия	Название препарата	Клиническое исследование	Когорта	Фаза
GBA-БП					
Субстрат-редуцирующая терапия	Ингибирование глюкозилцерамидсинтазы	Венглустат (GZ/SAR402671)	NCT02906020	GBA-БП	2
Фармакологический шаперон	Активация GBA	Амброксол	NCT02941822, NCT02914366	GBA-БП, БП, БП с деменцией	2
		LTI-291	–	GBA-БП	2
Генная терапия	Замена мутантной копии <i>GBA</i> на копию гена дикого типа	PR001	NCT04127578	GBA-БП	1/2a
Индуктор аутофагии	Ингибирование рапамицинказного комплекса I (TORC1)	RTB101	ACTRN 12619000372189	БП	1b
LRRK2-БП					
Ингибитор LRRK2	Ингибирование киназной активности LRRK2	DNL201	NCT03710707	БП	1b
		DNL151	NCT05348785	БП	2

полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК).

Весьма перспективным подходом таргетной терапии при дисфункции GBA является поиск химических соединений, способствующих правильному фолдингу и транспорту GBA в лизосому, – фармакологических шаперонов (ФШ) [7]. Необходимо отметить важность поиска ФШ GBA, не связывающихся с активным сайтом фермента (ингибирующих ФШ), а имеющих сайты связывания на поверхности GBA; такие ФШ получили название *аллостерические активаторы*.

В настоящее время для разработки потенциальных лекарственных средств важным шагом является использование методов молекулярного моделирования *in silico*. Считается, что использование данного подхода может применяться на различных стадиях разработки лекарственных препаратов и позволяет снизить затраты до 50% [8, 9]. На модели гликозилированного белка GBA дикого типа обнаружили 8 потенциальных поверхностных сайтов связывания, один из которых является активным центром фермента (рис. 1, размещенный на 3-й обложке).

Методами молекулярной динамики и докинга нами впервые был описан сайт связывания ФШ GBA и амброксола. Показано, что амброксол относится к ФШ смешанного типа, который может связываться как с активным сайтом GBA, так и с аллостерическим сайтом на поверхности фермента [10]. Также нами разработаны системы

скрининга ФШ GBA на первичной культуре макрофагов пациентов с дисфункцией GBA (БГ, GBA-БП) с последующей оценкой в сухом пятне макрофагов активности фермента и концентрации субстрата [11] (рис. 2) и на ДН, полученных из ИПСК пациентов (рис. 3, размещенный на 3-й обложке).

На первичной культуре макрофагов пациентов с БГ и GBA-БП, а также пациентспецифичных нейронах, полученных от пациента с GBA-БП, нами была проведена оценка эффективности ФШ амброксола в восстановлении ферментативной активности GBA (рис. 4) и снижении концентрации субстрата [10]. В первичной культуре макрофагов пациентов с БГ применение ФШ амброксола приводило к увеличению ферментативной активности GBA в 3,3 раза и снижению концентрации субстрата в 2,1 раза по сравнению с необработанными клетками ($p < 0,0001$ и $p = 0,0003$ соответственно) (см. рис. 4а, 4б). Показано также, что амброксол в первичной культуре макрофагов пациентов с БГ индуцирует транслокацию GBA в лизосомы, оцениваемую по колокализации GBA с маркером лизосом LAMP2 ($p < 0,0001$) и увеличению количества белка GBA в 2,5 раза (см. рис. 4д, 4е) ($p = 0,0003$) [10]. Применение ФШ амброксола в первичной культуре макрофагов пациентов с GBA-БП приводило к увеличению ферментативной активности GBA в 3,5 раза и снижению концентрации субстрата в 1,6 раза ($p < 0,0001$ и $p = 0,001$ соот-

ветственно) (см. рис. 4в, 4г). Использование амброксола при культивировании пациентспецифичных ДН приводило к увеличению активности GBA в 2,9 раза (см. рис. 4ж).

Активно ведется поиск соединений, способных выступать в качестве аллостерических активаторов GBA. На данный момент описано лишь несколько ФШ аллостерического типа (S-181, амброксол, NCGC607, NCGC758 и LPI-291) [3, 4, 7, 12–18], и лишь для S-181 и амброксола имеются данные литературы, содержащие информацию о принципе действия этих соединений [10, 18, 19].

Нами предложены химические модификации ФШ N07 – соединения N2 и N3. Данные модификации направлены на повышение константы связывания ФШ с ферментом GBA и увеличение растворимости соединений. Соединение N07 и его модификации были получены путем химического синтеза. Проведена оценка эффективности аллостерического ФШ N07 и его модификаций на первичной культуре макрофагов пациентов с БГ и GBA-БП, а также ИПСК-ДН, полученных от пациентов с GBA-БП. Показано, что в первичной культуре макрофагов пациентов с БГ ФШ N07 повышает ферментативную активность GBA в 1,8 раза по сравнению с необработанными клетками ($p = 0,024$) (рис. 5а). В группе пациентов с GBA-БП воздействие ФШ N07 не оказывает влияния на активность GBA (см. рис. 5а). При оценке эффективности химических модификаций соединения N07 (N2 и N3) в первичной культуре макрофагов пациентов с БГ не было выявлено статистически значимых различий, в то время как в группе пациентов с GBA-БП модификация N2 приводила к повышению активности GBA в 2,4 раза по сравнению с необработанными клетками ($p = 0,042$) (см. рис. 5а).

В группе пациентов с GBA-БП, носителей “легкой” мутации *GBA* (N370S), использование ФШ N07 и его модификаций N2 и N3 приводило к увеличению ферментативной активности GBA в 2,6; 3,1 и 2,5 раза на первичной культуре макрофагов ($p = 0,008$; $p = 0,050$; $p = 0,008$ соответственно) (см. рис. 5а). В группе пациентов с GBA-БП, носителей “тяжелой” мутации *GBA* (L444P), ФШ N07 и его модификации N2 и N3 не оказывали влияния на восстановление ферментативной активности GBA в первичной культуре макрофагов.

При исследовании эффективности ФШ N07 и его модификаций N2 и N3 у лиц контрольной

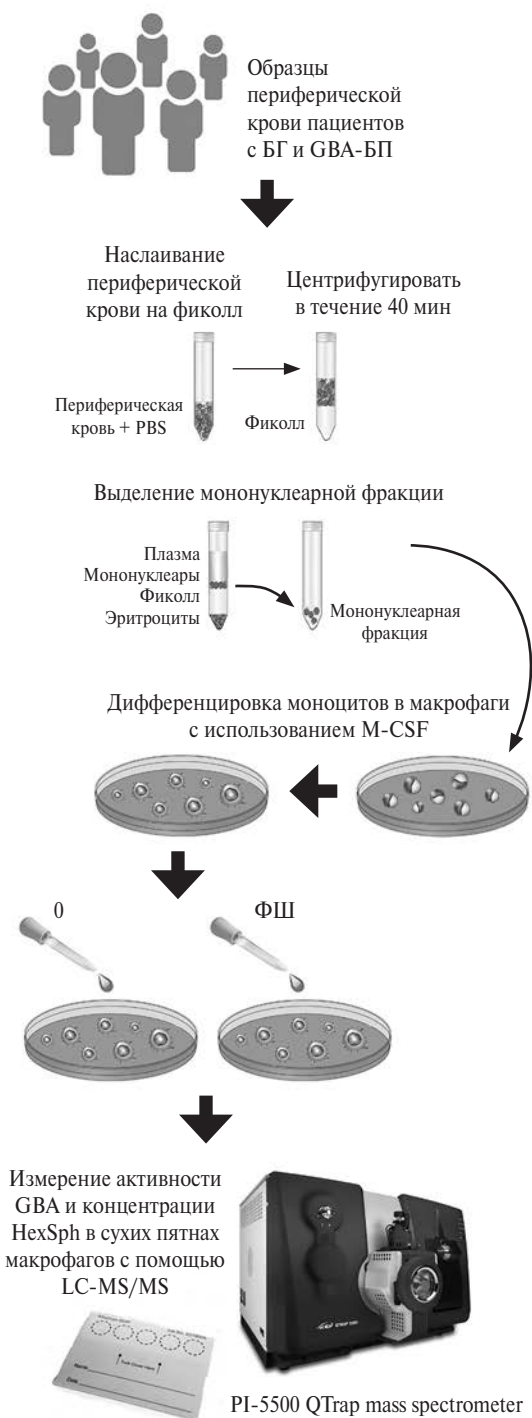
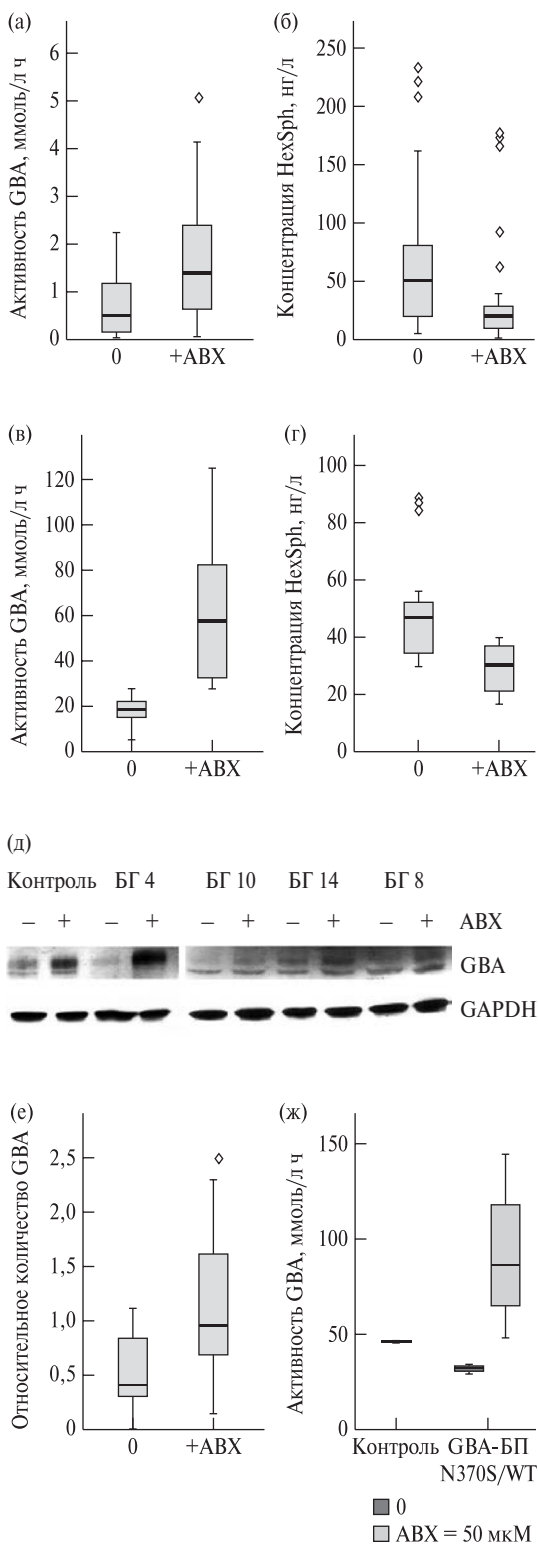


Рис. 2. Схема использования первичной культуры макрофагов в качестве модели для изучения патологий, связанных с мутациями гена *GBA*, и скрининга ФШ GBA.



группы показано равнозначное увеличение активности GBA (см. рис. 5а). Кроме того, использование модификаций N2 и N3 в первичной культуре макрофагов пациентов с GBA-БП приводило к снижению концентрации HexSph в 2,8 и 1,9 раза по сравнению с клетками без добавления ФШ ($p = 0,012$ и $p = 0,043$ соответственно) (рис. 5б).

Нами показано, что в первичной культуре макрофагов пациентов с БГ ФШ N07 и его модификации N2 и N3 повышают эффективность транслокации GBA в лизосому (N07 в 1,15 раза, N2 в 1,3 раза и N3 в 1,23 раза ($p < 0,0001$)). При этом наиболее эффективным было соединение N2 как по сравнению с исходным соединением, так и с N3 ($p < 0,0001$).

Болезнь Паркинсона характеризуется гибелью ДН черной субстанции головного мозга. Нами была разработана модель для изучения дисфункции GBA на пациентспецифичных клетках, полученных от пациентов с GBA-БП (ИПСК-ДН), с последующей оценкой в сухом остатке клеток активности фермента. Была проведена оценка эффективности ФШ GBA амброкола, N07 и его модификаций N2 и N3 в отношении восстановления ферментативной активности GBA и увеличения степени транслокации GBA в лизосому в ИПСК-индуцированных ДН, дифференцированных из мононуклеаров пациента с GBA-БП (гетерозиготный носитель мутации N370S гена *GBA*).

При оценке эффективности ФШ N07 и его модификаций N2 и N3 нами показано восстановление ферментативной активности GBA до значений ферментативной активности GBA в контроле (рис. 6).

При оценке влияния ФШ GBA на степень транслокации фермента в лизосому в ИПСК-индуцированных ДН, дифференцированных из

Рис. 4. Оценка эффективности амброкола (ABX) на первичной культуре макрофагов пациентов с БГ и GBA-БП и пациентспецифичных ДН пациента с GBA-БП. Активность GBA (а) и концентрация HexSph (б) в первичных макрофагах пациентов с БГ в присутствии ABX и без ABX. Активность GBA (в) и концентрация HexSph (г) в первичных макрофагах пациентов с GBA-БП в присутствии ABX и без ABX. Относительный уровень белка GBA в первичной культуре макрофагов пациентов с БГ в присутствии ABX и без ABX (д, е). Активность GBA в пациентспецифичных ДН при воздействии ABX (ж).

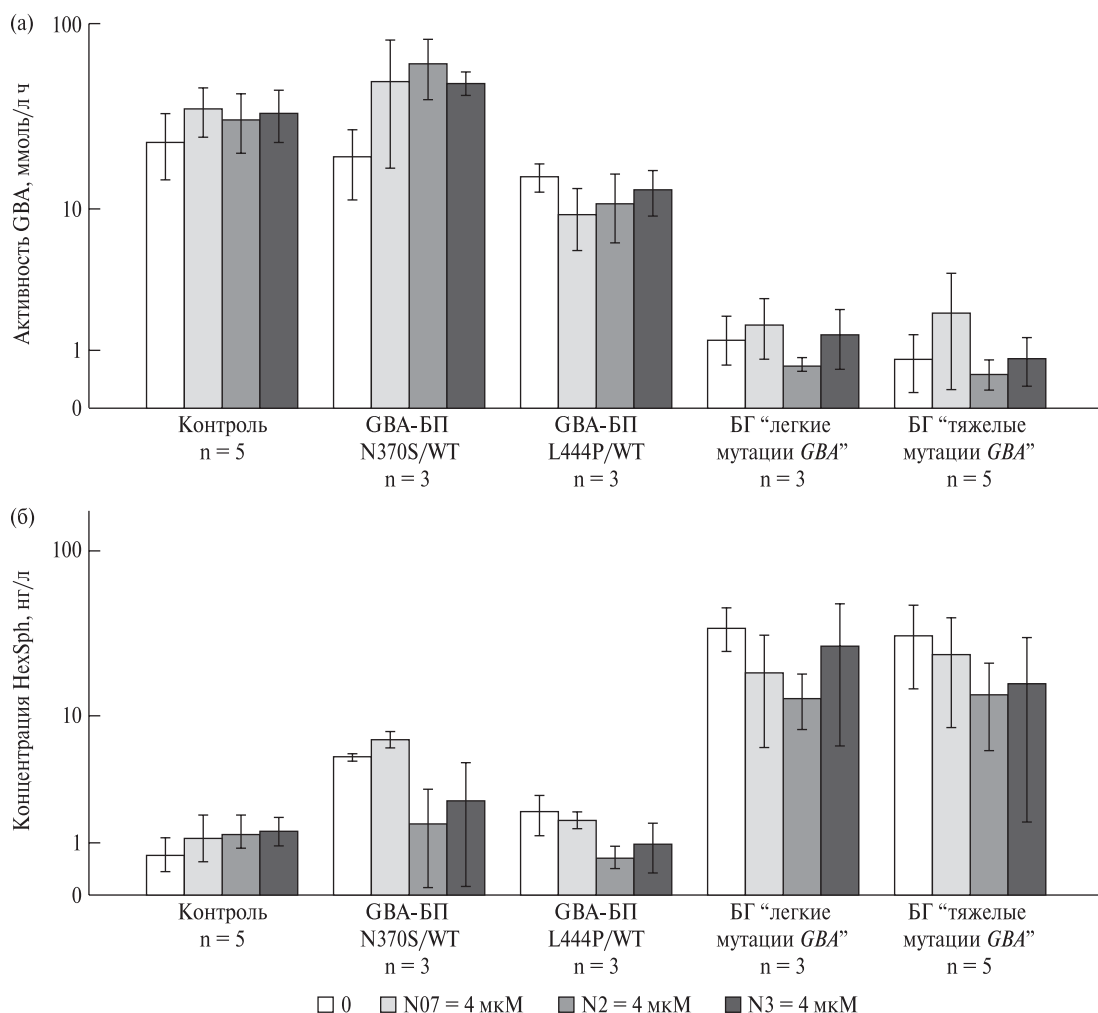


Рис. 5. Оценка влияния ФШ N07 и его модификаций (N2 и N3) на активность GBA и уровень лизосфинголипидов в первичных макрофагах пациентов с БГ и GBA-БП. Показаны активность GBA (а) и концентрация HexSph (б) в первичных макрофагах в зависимости от типа мутаций в гене *GBA*. Активность GBA и концентрация HexSph в первичных макрофагах пациентов с БГ и GBA-БП представлены в виде среднего значения \pm SEM.

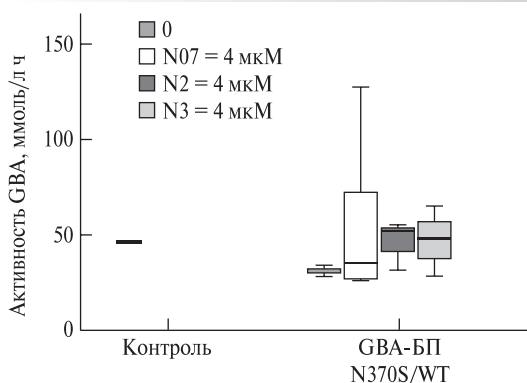


Рис. 6. Оценка влияния ФШ N07 и его модификаций (N2 и N3) на активность GBA в ИПСК-индуцированных ДН, дифференцированных из мононуклеаров пациента с GBA-БП (гетерозиготный носитель мутации N370S гена *GBA*).

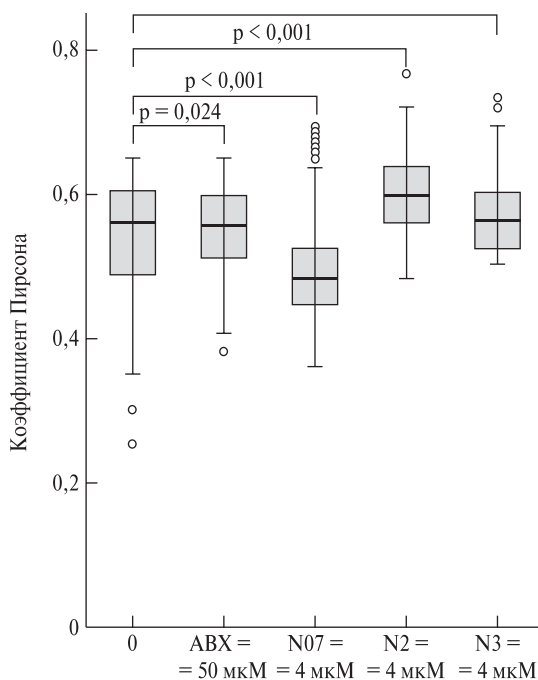


Рис. 7. Оценка влияния ФШ амброксола (ABX), N07 и его модификаций – N2 и N3 на увеличение колокализации GBA и маркера лизосом LAMP2 в ИПСК-индуцированных ДН, дифференцированных из мононуклеаров пациента с GBA-БП методом иммуногистохимического окрашивания. Представлен коэффициент Пирсона, рассчитанный для ИПСК-индуцированных ДН, дифференцированных из мононуклеаров пациента с GBA-БП в присутствии ФШ амброксола N07 и его модификаций – N2 и N3.

мононуклеаров пациента с GBA-БП, нами показано статистически значимое повышение степени транслокации GBA при воздействии амброксолом ($p = 0,024$) и предложенными нами модификациями N2 ($p < 0,001$) и N3 ($p = 0,009$) по сравнению с необработанными клетками (рис. 7). Исходное соединение N07 не оказывало эффекта на степень транслокации GBA в лизосому (см. рис. 7).

Еще одним из направлений развития таргетной терапии при БП является разработка ингибиторов киназной активности LRRK2. Мутации в гене *LRRK2* (наряду с *GBA*) являются наиболее распространенными среди пациентов с БП с частотой от 5 до 46% среди семейных случаев БП в зависимости от популяции [20]. Функции фермента LRRK2 остаются неизвестными. Предпо-

лагается, что данный фермент участвует во внутриклеточном транспорте цитоплазматических молекул к лизосоме для последующей деградации, а также может участвовать в процессах, связанных с метаболизмом сфинголипидов, и контролировать функции лизосом путем фосфорилирования семейства белков Rab [21, 22]. Одна из стратегий лечения LRRK2-БП заключается в фармакологическом снижении киназной активности белка LRRK2 [23]. Так, например, вещества DNL201 и DNL151, являющиеся ингибиторами киназы LRRK2, показали свою эффективность на доклиническом этапе и успешно прошли 1-ю фазу клинических исследований (планируется 2-я фаза). Для оценки эффективности действия ингибитора обычно изучают уровень фосфорилированной LRRK2 и ее субстрата Rab10.

Последние данные говорят о возможном функциональном взаимодействии между ферментом GBA и киназой LRRK2. Так, в недавнем исследовании было показано, что ингибирование киназной активности LRRK2 ингибитором MLi-2 при гетерозиготном носительстве мутаций в гене *GBA* на модели ИПСК-ДН человека приводило не только к снижению активности LRRK2, оцениваемого по накоплению фосфорилированного белка Rab10, но и к увеличению активности фермента GBA [24].

Мы впервые разработали систему оценки действия ингибитора киназной активности LRRK2 MLi-2 (ab254528, Abcam, UK) на первичной культуре макрофагов периферической крови человека. В результате методом вестерн-блоттинга было показано дозозависимое увеличение уровня белка Rab10 (ab237703, Abcam, UK) и снижение уровня фосфорилированного белка Rab10 (ab230261, Abcam, UK) при культивировании первичной культуры макрофагов периферической крови человека в присутствии ингибитора MLi-2 (рис. 8). Более того, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) было показано дозозависимое увеличение активности как GBA, так и других лизосомных ферментов – α -глюкозидазы (GAA), галактоцереброзидазы (GALC), сфингомиелиназы (ASMase) и α -идурунидазы (IDUA) (рис. 9). Наши результаты, с одной стороны, подтверждают предыдущие исследования о влиянии активности LRRK2 на активность GBA [24], а с дру-

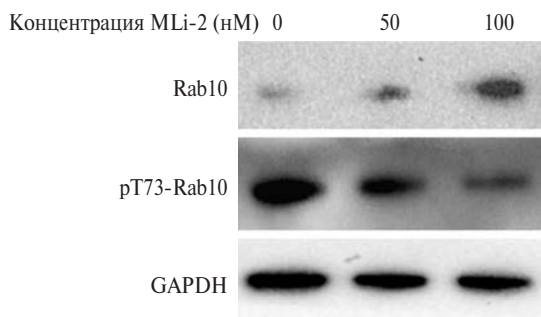


Рис. 8. Анализ содержания белка Rab10 и фосфорилированного белка Rab10 (pT73-Rab10) в лизатах первичной культуры макрофагов периферической крови человека, полученных в присутствии ингибитора MLI-2 в различной концентрации.

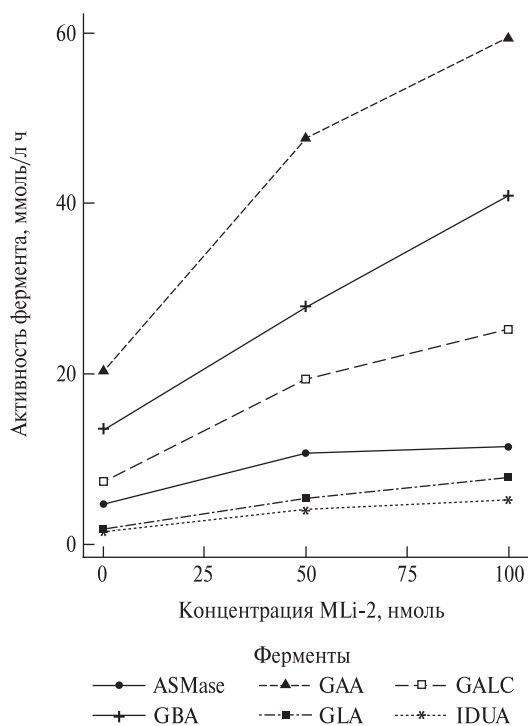


Рис. 9. Активность лизосомных ферментов в первичной культуре макрофагов периферической крови человека при культивировании в присутствии ингибитора MLI-2 в различной концентрации. GLA – α -галактозидаза.

гой – впервые показывают влияние ингибитора киназной активности LRRK2 MLI-2 не только на активность GBA, но и на активность других лизосомных ферментов. Таким образом, несмотря на отсутствие селективного действия в отноше-

нии восстановления активности GBA ингибитором киназной активности LRRK2 MLI-2, следует рассмотреть возможность сочетанного действия ФШ GBA и MLI-2 для восстановления активности GBA в группе пациентов с GBA-БП и БГ.

Заключение

В настоящее время несколько классов целевых препаратов для лечения БП проходят 2-ю фазу клинических исследований. Прорыв в их разработке стал возможен благодаря пониманию молекулярных основ развития наследственных форм БП. Максимальное продвижение в текущих клинических исследованиях получили два класса препаратов: ФШ GBA для лечения GBA-БП и ингибиторы киназы LRRK2 для лечения LRRK2-БП.

В наших исследованиях была разработана полноатомная модель мутантной формы GBA человека, позволяющая *in silico* проводить скрининг потенциальных ФШ GBA. Также отработаны системы скрининга данных соединений как на первичной культуре макрофагов от пациентов с дисфункцией GBA (БГ, GBA-БП), так и на пациентспецифичных ДН. Используя предложенную схему подбора потенциальных ФШ GBA, нами предложено два новых ФШ данного фермента. Впервые было показано увеличение активности GBA в первичной культуре макрофагов от пациентов с GBA-БП в результате воздействия другим целевым препаратом, ингибитором киназы LRRK2. Продолжаемые исследования открывают перспективу разработки терапии БП сочетанием препаратов разных классов.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 20-315-90105.

Список литературы

- Pchelina S et al. Blood lysosphingolipids accumulation in patients with Parkinson's disease with glucocerebrosidase 1 mutations. *Mov. Disord.* 2018;33(8):1325-30.
- Fernandes HJR et al. ER stress and autophagic perturbations lead to elevated extracellular α -synuclein in GBA-N370S Parkinson's iPSC-derived dopamine neurons. *Stem Cell Reports.* 2016;6(3):342-56.
- Yang SY et al. A human neural crest stem cell-derived dopaminergic neuronal model recapitulates biochemical abnormalities in GBA1 mutation carriers. *Stem Cell Reports.* 2017;8(3):728-42.
- McNeill A et al. Amboxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain.* 2014;137(Pt 5):1481-95.
- Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl. Sci. Rare Dis.* 2017;2(1-2):1-71.



6. Senkevich K et al. New therapeutic approaches to Parkinson's disease targeting GBA, LRRK2 and Parkin. *Neuropharmacology*. 2022;202:108822.
7. Han TU et al. Small molecule chaperones for the treatment of Gaucher disease and *GBA1*-associated Parkinson disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:271.
8. Macalino SJY et al. Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Arch. Pharm. Res.* 2015;38(9):1686-701.
9. Xiang M et al. Computer-aided drug design: lead discovery and optimization. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2012;15(4):328-37.
10. Kopytova AE et al. Ambroxol increases glucocerebrosidase (GCase) activity and restores GCase translocation in primary patient-derived macrophages in Gaucher disease and Parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021;84:112-21.
11. Николаев М.А. и др. Макрофаги периферической крови человека как модель изучения дисфункции глюкоцереброзидазы. *Цитология*. 2018;60(12):1022-8.
12. Aflaki E et al. A new glucocerebrosidase chaperone reduces α -synuclein and glycolipid levels in iPSC-derived dopaminergic neurons from patients with Gaucher disease and Parkinsonism. *J. Neurosci.* 2016;36(28):7441-52.
13. Patnaik S et al. Discovery, structure-activity relationship, and biological evaluation of noninhibitory small molecule chaperones of glucocerebrosidase. *J. Med. Chem.* 2012;55(12):5734.
14. Burbulla LF et al. A modulator of wild-type glucocerebrosidase improves pathogenic phenotypes in dopaminergic neuronal models of Parkinson's disease. *Sci. Transl. Med.* 2019;11(514):eaau6870.
15. Mullin S et al. Ambroxol for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: a nonrandomized, noncontrolled trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):427-34.
16. den Heijer JM et al. A randomized single and multiple ascending dose study in healthy volunteers of LTI-291, a centrally penetrant glucocerebrosidase activator. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021;87(9):3561-73.
17. Tran ML et al. Second-generation pharmacological chaperones: beyond inhibitors. *Molecules.* 2020;25(14):3145.
18. Maegawa GHB et al. Identification and characterization of ambroxol as an enzyme enhancement agent for Gaucher disease. *J. Biol. Chem.* 2009;284(35):23502-16.
19. Zheng J et al. β -glucocerebrosidase modulators promote dimerization of β -glucocerebrosidase and reveal an allosteric binding site. *J. Am. Chem. Soc.* 2018;140(18):5914-24.
20. Tolosa E et al. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat. Rev. Neurol.* 2020;16(2):97-107.
21. Inoshita T et al. Vps35 in cooperation with LRRK2 regulates synaptic vesicle endocytosis through the endosomal pathway in *Drosophila*. *Hum. Mol. Genet.* 2017;26(15):2933-48.
22. Ferrazza R et al. LRRK2 deficiency impacts ceramide metabolism in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;478(3):1141-6.
23. Lobbestael E et al. Pharmacological LRRK2 kinase inhibition induces LRRK2 protein destabilization and proteasomal degradation. *Sci. Rep.* 2016;6:33897.
24. Ysselstein D et al. LRRK2 kinase activity regulates lysosomal glucocerebrosidase in neurons derived from Parkinson's disease patients. *Nat. Commun.* 2019;10(1):5570.

Особенности показателей врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона. Фокус на “минорной” субпопуляции Т-лимфоцитов

И.В. Красаков^{1, 2}, И.В. Литвиненко², Н.И. Давыдова¹,
А.А. Калашникова¹, С.С. Алексанин¹

¹ ФГБУ “Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова” МЧС России (Санкт-Петербург)

² ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Минобороны России (Санкт-Петербург)

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из значимых медицинских проблем XXI века. С целью разработки новых методов лечения БП предлагаются патогенетические теории заболевания, основанные на изучении показателей как локального, так и системного воспаления, в том числе иммунологических данных. Изучение патогенеза БП выявило дисфункцию иммунной системы, в частности врожденного нейровоспалительного ответа как потенциального фактора предрасположенности к заболеванию [1–3].

Т-клеточное звено иммунной системы играет существенную роль в нейровоспалительной активности при БП [4]. В настоящее время активно изучается гетерогенная субпопуляция $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, доминирующая в слизистых оболочках и коже, сочетающая свойства и функции клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Закладка эпителия тимуса происходит на 6-й неделе развития плода. Клетки-предшественники, мигрирующие в тимус из фетальной печени на 8-й неделе эмбрионального развития, созревают в $\gamma\delta$ Т-клетки с ограниченной вариабельностью Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR); далее они перемещаются из тимуса в кожу, слизистые оболочки языка и репродуктивную систему, в последующем эти клетки самостоятельно поддерживаются локально. Позже в тимусе формируются $\gamma\delta$ Т-лимфоциты с более широким спектром специфичностей TCR, покидающие тимус после рождения (до 13-х суток) и заселяющие слизистые оболочки различных органов.

В постнатальном периоде прекоммитированные к развитию в Т-клетки лимфоциты проходят в вилочковой железе следующие основные этапы

своего развития [5]: 1) стадия дубль-негативных (DN) клеток CD4–CD8 (CD – кластер дифференцировки); 2) формирование более зрелой популяции с фенотипом CD4⁺CD8⁺ – дубль-позитивные клетки, слабо экспрессирующие на мембране CD3. На стадии DN происходит дивергенция тимоцитов к дифференцировке в различные линии $\alpha\beta$ или $\gamma\delta$, запускается основное событие дифференцировки Т-лимфоцитов – перестройка V-генов TCR в последовательности δ , γ , β [6]. Уже на стадии DN3 тимоцит экспрессирует $\gamma\delta$ TCR и быстро эмигрирует из тимуса. У человека переменные домены $\gamma\delta$ TCR кодируются 3 основными V δ -генами и не менее чем 6 V γ -генами, что обуславливает высокий полиморфизм $\gamma\delta$ TCR, большой потенциал к формированию разнообразных лигандсвязывающих участков [7]. Не более 5% от общего числа покинувших тимус Т-лимфоцитов составляют $\gamma\delta$ Т-клетки. Большинство Т-клеток имеют TCR, которые содержат α - и β -цепи, они взаимодействуют с пептидными антигенами, представляемыми в комплексе с молекулами системы HLA (главный комплекс гистосовместимости) антигенпрезентирующими клетками (классические Т-лимфоциты). Популяция $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов экспрессирует уникальный Т-клеточный рецептор, способный распознавать собственные и чужеродные антигены непептидной природы в отсутствие необходимых для презентации молекул I или II класса системы HLA [8].

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты впервые были описаны в середине 1980-х годов Н. Saito et al. и Y.H. Chien et al. [9, 10]. В периферической крови взрослого человека $\gamma\delta$ Т-клетки составляют около 5% от общего числа CD3⁺ Т-лимфоцитов. Во всех лим-



фоидных органах (тимус, селезенка, лимфатические узлы, миндалины), в эпителии репродуктивных органов, респираторного тракта, языка общее содержание $\gamma\delta$ T-клеток также составляет менее 5% от зрелых T-лимфоцитов [11, 12]. Существуют корреляции экспрессии $\gamma\delta$ TCR с определенными анатомическими зонами. Так, резидентные $\gamma\delta$ T-клетки с вариантами $CD3^+V\delta 1^+$ TCR или $CD3^+V\delta 3^+$ TCR доминируют в слизистых оболочках желудочно-кишечного, респираторного и урогенитального трактов, а в крови основная субпопуляция T-лимфоцитов имеет $V\gamma 9V\delta 2$ TCR [13].

Функциональная активность $\gamma\delta$ T-клеток определяется экспрессией на их мембране различных рецепторов, в том числе рецепторов клеток врожденного иммунитета. Так, $\gamma\delta$ T-клетки экспрессируют активационные рецепторы натуральных киллерных клеток NKG2D, которые при взаимодействии с лигандами реализуют цитотоксическую функцию, т.е. противовирусную, противоопухолевую защиту. Уничтожение этих клеток-мишеней $\gamma\delta$ T-лимфоцитами через индукцию апоптоза – важная особенность данной субпопуляции лимфоцитов. Активация супрессирующих рецепторов $CD94/NKG2A$ и $CD94/NKG2C$ на мембране $\gamma\delta$ T-клеток подавляет уничтожение клеток-мишеней [14].

На мембране $\gamma\delta$ T-клеток определены рецепторы, распознающие патогенассоциированные молекулярные паттерны: Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы к полисахаридам бактерий, грибам, $CD36$, рецепторы молекул “мусорщиков” (scavengers) и др.; такая рецепторная специфичность обуславливает участие этих клеток в антибактериальной защите. При контактах с бактериями эта клеточная субпопуляция может менять регуляторную функцию (продукция цитокинов) на антигенпрезентирующую, начиная экспрессировать антигены класса HLAII, необходимые для эффективной презентации антигенов классическим $CD4^+$ T-хелперам; всё это свидетельствует о функциональной пластичности $\gamma\delta$ T-клеток. Популяция $V\gamma 9V\delta 2$ T-лимфоцитов распознает фосфатные антигены pAgs, которые имеют микробное происхождение или являются эндогенными промежуточными продуктами мевалонатного пути (изопренилпирофосфат) и накапливаются в клетках, “инфицированных” вирусами, а также в опухолевых клетках. $V\gamma 9V\delta 2$ T-лимфоциты осуществляют иммунный надзор [15].

$\gamma\delta$ T-клетки экспрессируют на мембране рецепторы цитокинов ИЛ-2R (ИЛ – интерлейкин), ИЛ-15R, ИЛ-23R и др., которые активируют или подавляют эффекторные функции этих клеток, в том числе пролиферативную и регуляторную [8]. Активация $\gamma\delta$ T-клеток через TCR стимулирует продукцию интерферона- γ (ИФН- γ), ИЛ-17, фактора некроза опухоли (ФНО), CCL3/4, CCL5, которые являются промоторами активации и миграции других клеток иммунной системы в зону воспаления; активация через костимуляторные молекулы $CD27$, $CD30$ способствует продукции ИФН- γ и ИЛ-4. Различные функциональные фенотипы $\gamma\delta$ ($\gamma\delta T1$ и $\gamma\delta T17$) генерируются в течение пренатального развития тимуса. Коммитированная к продукции ИЛ-17 субпопуляция $\gamma\delta$ T-лимфоцитов характеризуется экспрессией ИЛ-23R, CCR6 и отсутствием $CD27$ на клеточной мембране. Подавление нейроиммунного воспаления при БП реализует противовоспалительный цитокин ИЛ-10: он на периферии продуцируется клетками врожденного иммунитета (дендритными, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными клетками, NK-клетками) и клетками адаптивного иммунитета – T-хелперами (Th1, T2, Th17), T- и B-регуляторными клетками [16, 17]. В центральной нервной системе ИЛ-10 экспрессируется клетками микроглии, астроцитами и нейронами [18, 19]. Интерлейкин-10 ингибирует продукцию ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и ИЛ-23, а также пролиферацию и синтез цитокинов Th1 (ИЛ-2 и ИФН- γ) и Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5), но не ингибирует синтез ИЛ-17 Th17 [20, 21].

Роль $\gamma\delta$ T-клеток в иммунном ответе на чужеродные антигены, в противоопухолевой защите, в патогенезе аутоиммунных заболеваний характеризуется рядом особенностей. $\gamma\delta$ T-клетки способны распознавать различные типы антигенов, спонтанно продуцировать цитокины, обладают различными и уникальными функциями, в том числе антигенпрезентирующей, имеют определенную анатомическую локализацию. Этим клеткам принадлежит решающая роль в защите от специфических патогенов, они способны к активации дендритных клеток.

Несмотря на то что $\gamma\delta$ T-клетки являются “миной” субпопуляцией, между их количеством и вариантами течения/исходами заболеваний были выявлены значимые корреляции [22–24]. Так, содержание $\gamma\delta$ T-клеток резко возрастает (до

60% от общего количества Т-клеток) в крови больных с различными инфекционными заболеваниями [25–27]. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты первыми запускают иммунный ответ при острых инфекциях (сальмонеллез, туляремия, листериоз, токсоплазмоз). Внедрение в организм возбудителей активирует $\gamma\delta$ Т-клетки, что сопровождается продукцией цитокинов: ИФН- γ при *Listeria monocytogenes* и ИЛ-4 при *Nippostrongylus brasiliensis*. На экспериментальных моделях инфекционных и аутоиммунных заболеваний было показано, что $\gamma\delta$ Т-клетки являются основными продуцентами ИЛ-17 [28], который инициирует воспалительные реакции, стимулируя созревание и рекрутирование нейтрофилов из костного мозга [29]. Кроме того, на ранних стадиях рассеянного склероза также описано повышенное содержание $\gamma\delta$ Т-клеток (до 20–30% от общего количества Т-клеток) [30].

В 1994 г. в работе U. Fiszer et al. впервые показано, что у пациентов с БП содержание $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов как в периферической крови, так и в ликворе было выше, чем у пациентов с другими неврологическими заболеваниями [31]. Стимулом к изучению субпопуляций Т-лимфоцитов при БП послужили исследования, определившие важный вклад системного воспаления в патогенез БП.

Среди возможных “регуляторов” системного воспаления при БП кишечная микробиота в последние годы стала одним из самых популярных объектов исследования. Подробное изучение ее состава стало возможным благодаря внедрению в практику современных методов лабораторной диагностики. Кишечная микробиота находится в тесном контакте с эпителиальным барьером кишечника, подавляющее число иммунных процессов происходит в барьерных тканях, которые подвергаются постоянной антигенной нагрузке. Эпителиальные клетки экспрессируют рецепторы, взаимодействие которых с микроорганизмами приводит к активации и продукции противомикробных пептидов, синтезу цитокинов, усилению экспрессии на эпителиоцитах корцепторов для клеток иммунной системы. М-клетки эпителиального слоя контролируют перенос через барьер чужеродного материала. Такой контролируемый “трафик” необходим для сигнализации иммунной системе о дисбалансе микробиоты. В подэпителиальной рыхлой соединительной ткани *lamina propria* (собственная пластинка)

диффузно расположены клетки врожденного иммунитета, под эпителием в *lamina propria* – “изолированные лимфоидные фолликулы” с Т-, В-клеточными зонами и герминативным центром, где присутствуют $\alpha\beta$ TCR CD4⁺ Т-хелперы (Th1, Th2, Th17) и продуцирующие ИЛ-10 Т-регуляторные клетки, а также В-лимфоциты. Доставляемый М-клетками в фолликулы антигенный материал запускает адаптивный (специфический) иммунный ответ с участием региональных лимфатических образований (аппендикс, миндалины, пейеровы бляшки и др.), а далее локальный иммунный ответ переходит на системный уровень [32].

Эволюция организма-хозяина проходила совместно с бактериями-комменсалами кишечника с целью реализации симбиотических отношений посредством медиаторного синтеза и реагирования на некоторые общие медиаторы. Результатом совместной эволюции явилось расширение функций микробиоты: добавилось или расширилось ее участие в метаболизме нерасщепляемых углеводов, обеспечении хозяина энергоносителями (аденозинтрифосфат), жирными и желчными кислотами, синтезе витаминов, конкуренции с патогенными микроорганизмами, предотвращении колонизации ими кишечного тракта хозяина и стимуляции его мукозального иммунитета. Кишечник стал местом синтеза веществ, способных влиять на секрецию гормонов, работу нервной и иммунной систем посредством синтеза нейромедиаторов, метаболитов и жирных кислот.

Для объяснения влияния микробиоты кишечника на физиологию хозяина были предложены три механизма [33]:

- секреция нейромедиаторов, нейропептидов и метаболитов, которые могут непосредственно стимулировать рецепторы в нейронах кишечной нервной системы (тем самым модулируя физиологию кишечника) или мигрировать через блуждающий нерв в центральную нервную систему;
- возможность метаболитов и гормонов, производимых микробиотой в кишечном тракте, диффундировать через стенку кишечника в портальную систему и оказывать влияние дистанционно;
- стимуляция медиаторами кишечной микробиоты рецепторов, экспрессированных на мембране клеток иммунной системы, – таким образом, микробиота участвует в регуляции



иммунного ответа как на локальном, так и на системном уровнях.

Ранее с использованием метода газовой хроматографии, совмещенного с масс-спектрометрией, нами было показано, что у пациентов с развернутой стадией БП в пристеночном слое кишечника отмечается увеличение общего количества микробных маркеров на 43% по сравнению с группой контроля [34]. Увеличение происходило за счет двукратного повышения количества маркеров условно-патогенной микрофлоры, что сопровождалось снижением вдвое количества микробных маркеров полезной микрофлоры.

В случае развития клинически значимых запоров у пациентов с БП количество бактерий в кишечнике увеличивается, приводя к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Показано, что СИБР коррелирует с тяжестью двигательных расстройств, нарушениями ходьбы, застываниями и выраженностью моторных флуктуаций [35]. Полученные корреляции в первую очередь объясняются снижением биодоступности (поступления из кишечника в кровь) противопаркинсонических препаратов на фоне СИБР [36]. Данная теория подтверждается результатами исследований, проведенных V. Maini Rekdal et al. [37]. Авторами было продемонстрировано, что микроорганизм *Enterococcus faecalis* способен декарбоксилировать леводопу до дофамина и далее дегидроксилировать дофамин до тирамина бактерией *Eggerthella lenta*.

Целью настоящего исследования являлось изучение отдельных субпопуляций лимфоцитов, неклассических $\gamma\delta$ -лимфоцитов и продукции цитокинов у пациентов с III стадией БП, испытывающих моторные флуктуации.

В исследование было включено 20 пациентов (11 мужчин, 9 женщин; средний возраст $69 \pm 4,5$ года) с БП, получающих комбинированную (препараты леводопы + агонисты дофаминовых рецепторов) дофаминергическую терапию; средняя эквивалентная доза леводопы составила $730,4 \pm 150,6$ мг/сут. С учетом предполагаемой роли хронического запора в поддержании дисбиотических состояний и хронического воспаления при БП, наличие запоров являлось критерием включения пациента в исследование.

Критерии включения:

- III стадия БП по шкале Хен–Яра;
- наличие моторных флуктуаций;
- наличие симптомов хронического запора.

Наличие моторных флуктуаций определяли с помощью краткого опросника для выявления феномена истощения действия дозы леводопы (9-item Wearing-Off Questionnaire) [38]. Верификация хронического запора у пациентов с БП проводилась согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором [39].

Группу контроля составили 20 пациентов (8 мужчин, 12 женщин; средний возраст $67 \pm 2,5$ года) с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадий).

Критерии невключения:

- верифицированные заболевания крови, желудочно-кишечного тракта, эндокринных органов;
- показатель по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment) менее 26 баллов.

Всем пациентам проведена оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, а также определение уровня цитокинов. Для визуализации субпопуляций лимфоцитов использовали моноклональные антитела: HLADR-FITC, CD4-PE, CD3-ECD, CD56-PC5.5, CD25-PC7, CD8-APC, CD19-APC-AF700, CD45-APC-AF750. Пробы анализировали на проточном цитофлюориметре Navios в многоцветном протоколе (Beckman Coulter), популяцию лимфоцитов оценивали как CD45+brightSSdim-клетки. Определение субпопуляций В-лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител CD19-FITC, CD27-PE, CD5-PC5. Пробы анализировали на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 в многоцветном протоколе (Beckman Coulter), популяцию лимфоцитов оценивали как FSdimSSdim-клетки. При определении субпопуляций $\gamma\delta$ -лимфоцитов использовали моноклональные антитела CD4-FITC, CD8-PE, CD3-ECD, TCR $\gamma\delta$ -PC5, CD8-APC, CD45-APC-AF750. Пробы анализировали на проточном цитофлюориметре Navios в многоцветном протоколе, популяцию лимфоцитов оценивали как CD45+brightSSdim-клетки. Уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-10 в культуральных средах (спонтанная, индуцированная продукция) и в сыворотке определяли с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия).

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 8.0. Для выявления различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для выявления зависимости — коэффициент корреляции Спирмена. Результаты анализа считали значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3] (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]).

При исследовании лимфоцитов периферической крови было установлено, что количественные характеристики популяций лимфоцитов у пациентов с БП и у лиц группы сравнения не выходили за границы референсного интервала. Однако общее количество зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺ (табл. 1) в группе пациентов с БП было значимо ниже (медиана 74% (57,3–83,5)), чем в группе сравнения (медиана 80% (73,0–86,0); $p = 0,014$). По количеству Т-хелперов CD3⁺CD4⁺, Т-цитотоксических лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ группы были сопоставимы. Количество TNK-клеток CD3⁺CD56⁺ в группе пациентов с БП было достоверно ниже (медиана 4,7% (1,3–7,7)), чем в группе сравнения (медиана 7,8% (0,8–24); $p = 0,036$). При этом в группе пациентов с БП количество НК-клеток CD3[−]CD56⁺ было значимо выше (медиана 16,4% (9–34)), чем в группе сравнения (медиана 8,7% (5–15); $p = 0,001$). Кроме того, в основной группе было выявлено значимое повышение количества активированных НК-клеток CD3[−]CD8⁺ (медиана 7% (4,5–13,5)), в группе сравнения этот показатель составил 3,5% (0,86–4,9; $p < 0,001$). Общее количество В-лимфоцитов, количество В1-лимфоцитов было сопоставимо в обеих группах, однако у пациентов с БП значимо снижено количество В-клеток памяти CD19⁺CD27⁺.

При оценке субпопуляций $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов получены следующие результаты (табл. 2): количество Т-хелперов CD4⁺CD8[−] TCR $\gamma\delta$ было достоверно меньше в группе пациентов с БП (медиана 13,6% (6,2–7,0)), чем в группе сравнения (медиана 29,8% (4–52,1); $p = 0,016$). По остальным субпопуляциям Т-лимфоцитов значимых различий между группами не выявлено.

При исследовании уровней цитокинов в группе пациентов с БП (табл. 3) было выявлено значимое повышение индуцированной продукции ИЛ-1 β , а также высокая спонтанная продукция ИЛ-10, которая в исследованной группе составила 227,5 пг/мл при норме 0–23 пг/мл. Уровень медианы индуцированной продукции ИЛ-10 в

Таблица 1. Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови (в % (Ме [Q1; Q3]))

Показатель	Норма	БП	Группа сравнения	Критерий Манна–Уитни
CD3 ⁺	52–76	74,0 [60,0; 77,0]	80,0 [75,0; 82,0]	0,014
CD3 ⁺ CD56 ⁺	0,1–8	4,7 [2,7; 5,2]	7,8 [3,4; 14,2]	0,038
CD3 ⁺ CD4 ⁺	31–46	45,0 [39,0; 53,6]	49,2 [43,0; 60,0]	0,274
CD3 ⁺ CD8 ⁺	23–40	24,3 [20,0; 32,0]	26,4 [20,0; 32,0]	0,722
CD4 ⁺ CD8 ⁺	0,1–1,1	1,5 [0,7; 3,7]	1,0 [0,6; 1,5]	0,285
CD3 [−] CD8 ⁺	1,5–6	7,0 [5,4; 9,1]	3,5 [2,3; 4,1]	0,001
CD3 [−] CD56 ⁺	9–19	16,4 [13,2; 21,6]	8,7 [7,0; 13,0]	0,001
CD3 ⁺ TCR $\gamma\delta$	2–7	1,8 [1,2; 3,5]	1,4 [1,1; 3,1]	0,602
CD19 ⁺	6–18	7,5 [5,0; 11,0]	13,0 [10,0; 16,0]	0,194
CD19 ⁺ CD5 ⁺	0–3,5	1,4 [0,5; 1,9]	2,5 [1,7; 3,3]	0,451
CD19 ⁺ CD27 ⁺	2–7	2,0 [1,7; 2,6]	4,7 [3,1; 6,3]	0,031

исследуемой группе не выходил за границы референсных значений, однако следует отметить сильный разброс полученных результатов (Q1 – 94 пг/мл, Q3 – 447 пг/мл), что требует отдельного анализа и, возможно, определяет гетерогенность течения БП.

Проведенный корреляционный анализ субпопуляции Т-хелперов CD4⁺CD8[−] TCR $\gamma\delta$ и цитокинов в группе пациентов с БП (табл. 4) продемонстрировал наличие достоверной ($p = 0,048$) обратной связи этой субпопуляции Т-хелперов с индуцированной продукцией ИЛ-10 ($r = -0,745$) и достоверной ($p = 0,042$) прямой связи с содержанием провоспалительного цитокина ИЛ-1 β ($r = 0,648$). Кроме того, была выявлена тенденция к повышению спонтанной продукции ИЛ-10 ($r = -0,602$; $p = 0,0506$) при снижении числа Т-хелперов CD4⁺CD8[−] TCR $\gamma\delta$.

Среди работ отечественных авторов, посвященных изучению субпопуляционного состава лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета у пациентов с БП, представляют интерес данные, изложенные в статье Е.В. Бочарова и соавт. [40].



Таблица 2. Результаты иммунофенотипирования $\gamma\delta$ T-лимфоцитов (в % (Ме [Q1; Q3]))

Показатель	БП	Группа сравнения	Критерий Манна–Уитни
CD4 ⁻ CD8 ⁺	25,1 [22,2; 35,5]	19,1 [18,0; 27,3]	0,250
CD4 ⁻ CD8 ⁺ CD56 ⁺	17,6 [10,3; 32,1]	43,4 [21,9; 50,8]	0,052
CD4 ⁺ CD8 ⁻	13,6 [8,4; 19,5]	29,8 [17,0; 37,7]	0,016
CD4 ⁺ CD8 ⁻ CD56 ⁺	2,9 [1,5; 7,5]	4,2 [1,5; 10,9]	0,660
CD4 ⁻ CD8 ⁻	57,4 [52,8; 67,6]	47,9 [37,2; 58,7]	0,163
CD4 ⁻ CD8 ⁻ CD56 ⁺	23,6 [13,5; 40,0]	22,5 [9,8; 39,5]	0,827
CD3 ⁺ CD56 ⁺	15,6 [9,0; 20,9]	20,2 [13,6; 33,8]	0,155
CD3 ⁺ CD56 ⁻	78,7 [64,6; 84,3]	78,0 [64,7; 83,0]	0,743

Таблица 3. Результаты оценки уровней цитокинов у пациентов с болезнью Паркинсона (в пг/мл (Ме [Q1; Q3]))

Показатель	Норма	Результаты
ИЛ-1 β sp	0–107	2,3 [1; 8]
ИЛ-1 β ind	50–1200	1796,0 [491; 3181]
ИЛ-1 β s	0–11	1,5 [1; 4]
ИЛ-6 sp	30–280	1,0 [1; 1]
ИЛ-6 ind	11 450–42 200	11 249,5 [8951; 14 041]
ИЛ-6 s	0–10	1,0 [1; 1]
ФНО sp	7–30	1,0 [1; 4]
ФНО ind	2810–5700	2532,5 [931; 10 199]
ФНО s	0–6	8,5 [1; 56]
ИЛ-10 sp	0–23	227,5 [13; 482]
ИЛ-10 ind	66–335	241,0 [94; 447]
ИЛ-10 s	0–31	2 [1; 5]

Обозначения: s – содержание в сыворотке. Здесь и в табл. 4: ind – индуцированная продукция, sp – спонтанная продукция.

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа субпопуляции Т-хелперов CD4⁺CD8⁻ TCR $\gamma\delta$ и ИЛ-1 β , ИЛ-10 ind, ИЛ-10 sp

Показатель	Субпопуляция Т-хелперов CD4 ⁺ CD8 ⁻ TCR $\gamma\delta$	
	r	p
ИЛ-1 β	0,648	0,042
ИЛ-10 ind	-0,745	0,048
ИЛ-10 sp	-0,602	0,0506

Ими были выявлены следующие изменения: снижение общего числа Т-лимфоцитов (CD3⁺), преимущественно за счет Т-хелперов (CD4⁺), иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺, а также снижение количества В-лимфоцитов (CD20⁺) и лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR (антигены HLA II), что сочеталось с увеличением количества лимфоцитов с экспрессией рецептора к ИЛ-2 (CD25⁺) и количества клеток, несущих на мембране CD95⁺ – маркер готовности к апоптозу. Врожденный иммунитет характеризовался увеличением количества макрофагов (CD11b⁺ и CD18⁺) и натуральных киллеров (NK16⁺). Общими изменениями в субпопуляционном составе лимфоцитов крови, выявленными в исследовании цитируемых авторов и в нашей работе, являются: снижение количества Т-лимфоцитов у пациентов с БП; увеличение в крови количества NK-клеток CD3⁻CD56⁺; признаки активности иммунного ответа (увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации в CD25⁺, а в нашей работе – увеличение количества активированных NK-клеток, значимое повышение индуцированной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-1 β).

Компоненты мембраны и внутреннего содержания клеток комменсалов и патогенов распознаются TLR эпителия кишечника и клетками врожденного иммунитета [41], а микробиота непрерывно подает сигналы мукозоассоциированной лимфоидной ткани и поддерживает барьерный иммунитет в состоянии “хронической” активации. Однако микробиота обладает и иммуносупрессивными/толерогенными свойствами. *Bacteroides fragilis* при взаимодействии с TLR2 на клетках врожденного иммунитета может блокировать их провоспалительную активность [32]. Микробиота может активировать комменсалспецифические Т-регуляторные клетки, что приводит к продукции ими противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [42]. Таким образом, эти процессы обусловлены взаимодействием микробиоты, барьерного эпителия и клеток врожденного и адаптивного иммунитета в сайте воспаления.

В работе С. Zhou et al. продемонстрировано снижение в крови пациентов с тяжелым течением БП количества TNK и $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в сравнении с этими показателями у здоровых лиц [43]. В нашем исследовании количество

CD4⁺CD8⁻ TCR $\gamma\delta$ в периферической крови было достоверно меньше в группе пациентов с БП и сочеталось с aberrантной спонтанной продукцией ИЛ-10. Спонтанная продукция цитокинов $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами участвует в поддержании баланса между воспалением и толерантностью [14]. Известно, что основными продуцентами ИЛ-10 являются Т-регуляторные клетки, TCR которых представлены $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -цепями, а также В-регуляторные клетки. Вероятно, выраженная спонтанная продукция ИЛ-10 у пациентов с БП связана в том числе с повышенной активностью CD4⁺CD8⁻ TCR $\gamma\delta$ -клеток, а именно с регуляторной субпопуляцией.

В некоторых работах показано, что количество Т-лимфоцитов меняется в процессе прогрессирования нейродегенерации при БП. Продемонстрирована взаимосвязь уровня так называемых α -синуклеинреактивных Т-лимфоцитов со стадией заболевания, возрастом пациента и дозой леводопы [44]. α -синуклеинреактивные Т-лимфоциты появляются на премоторной стадии БП, достигают максимума на этапе развития моторных симптомов и значительно снижаются на развернутых стадиях. Нельзя исключать, что уровень $\gamma\delta$ Т-клеток также меняется в процессе прогрессирования БП; принимая во внимание роль данных клеток в антибактериальной защите, можно предположить, что эти изменения могут быть связаны и с составом микробиоты.

Таким образом, полученные нами данные позволяют по-новому оценить вклад $\gamma\delta$ Т-клеток в патогенез БП, указывают на их роль в прогрессировании заболевания, а также на взаимосвязь с изменениями (качественными и количественными) кишечной микробиоты при этой патологии.

Список литературы

1. Литвиненко И.В. и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2017;117(6-2):3-10.
2. Członkowska A et al. Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease – a potential role for microglia and nitric oxide. Med. Sci. Monit. 2002;8(8):RA165-77.
3. Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. Br. J. Pharmacol. 2007;150(8):963-76.
4. Chen Z et al. The role of T cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. Prog. Neurobiol. 2018;169:1-23.
5. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с.
6. Janeway CA et al. Immunobiology. The immune system in health and disease. 5th ed. New York, NY: Garland Science; 2001. 884 p.

7. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. Мед. иммунол. 2009;11(2-3):115-30.
8. Hedges JF, Jutila MA. Harnessing $\gamma\delta$ T cells as natural immune modulators. Mucosal Vaccines. 2020;20:773-87.
9. Saito H et al. Complete primary structure of a heterodimeric T-cell receptor deduced from cDNA sequences. Nature. 1984;309(5971):757762.
10. Chien YH et al. A new T-cell receptor gene located within the alpha locus and expressed early in T-cell differentiation. Nature. 1987;327(6124):677-82.
11. Groh V et al. Human lymphocytes bearing T cell receptor gamma/delta are phenotypically diverse and evenly distributed throughout the lymphoid system. J. Exp. Med. 1989;169(4):1277-94.
12. Parker CM et al. Evidence for extrathymic changes in the T cell receptor gamma/delta repertoire. J. Exp. Med. 1990;171(5):1597-612.
13. McCarthy NE et al. Azathioprine therapy selectively ablates human V δ ²⁺ T cells in Crohn's disease. J. Clin. Invest. 2015;125(8):3215-25.
14. Paul S et al. Phenotypic and functional plasticity of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells in inflammation and tolerance. Int. Rev. Immunol. 2014;33(6):537-58.
15. Harly C et al. Key implication of CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) in cellular stress sensing by a major human $\gamma\delta$ T-cell subset. Blood. 2012;120(11):2269-79.
16. Moore KW et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu. Rev. Immunol. 2001;19:683-765.
17. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. Nat. Rev. Immunol. 2010;10(3):170-81.
18. Gutierrez J et al. Introduction to neuropathic pain syndromes. Neurosurg. Clin. N. Am. 2014;25(4):639-62.
19. Tarazi FI et al. Emerging therapies for Parkinson's disease: from bench to bedside. Pharmacol. Ther. 2014;144(2):123-33.
20. Naundorf S et al. IL-10 interferes directly with TCR-induced IFN-gamma but not IL-17 production in memory T cells. Eur. J. Immunol. 2009;39(4):1066-77.
21. Sabat R et al. Biology of interleukin-10. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(5):331-44.
22. Moore TA et al. Gamma delta-T cells are critical for survival and early proinflammatory cytokine gene expression during murine *Klebsiella* pneumonia. J. Immunol. 2000;165(5):2643-50.
23. Toth B et al. The role of gammadelta T cells in the regulation of neutrophil-mediated tissue damage after thermal injury. J. Leukoc. Biol. 2004;76(3):545-52.
24. Koohsari H et al. The role of gamma delta T cells in airway epithelial injury and bronchial responsiveness after chlorine gas exposure in mice. Respir. Res. 2007;8(1):21.
25. Balbi B et al. T-lymphocytes with gamma delta + V delta 2+ antigen receptors are present in increased proportions in a fraction of patients with tuberculosis or with sarcoidosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1993;148(6 Pt 1):1685-90.
26. Bertotto A et al. Lymphocytes bearing the gamma delta T cell receptor in acute *Brucella melitensis* infection. Eur. J. Immunol. 1993;23(5):1177-80.
27. Caldwell CW et al. Apoptosis of gamma/delta T cells in human ehrlichiosis. Am. J. Clin. Pathol. 1996;105(5):640-6.
28. Chien YH et al. $\gamma\delta$ T cells: first line of defense and beyond. Annu. Rev. Immunol. 2014;32:121-55.
29. Stark MA et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. Immunity. 2005;22(3):285-94.



-
30. Wucherpfennig KW et al. Gamma delta T-cell receptor repertoire in acute multiple sclerosis lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992;89(10):4588-92.
 31. Fiszer U et al. Gamma delta+ T cells are increased in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 1994;121(1):39-45.
 32. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *Рус. мед. журн.* 2018;8(1):19-27.
 33. Campos-Acuña J et al. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease. *Front. Immunol.* 2019;10:239.
 34. Красаков И.В. и др. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Анн. клин. эксперимент. неврол.* 2018;12(4):23-9.
 35. Fasano A et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013;28(9):1241-9.
 36. Fasano A et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet. Neurol.* 2015;14(6):625-39.
 37. Maini Rekdal V et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323.
 38. Stacy M et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov. Disord.* 2005;20(6):726-33.
 39. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2017;27(3):75-83.
 40. Бочаров Е.В. и др. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона. *Патогенез.* 2012;10(1):34-8.
 41. Bouskra D et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008;456(7221):507-10.
 42. Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol.* 2012;33(9):459-66.
 43. Zhou C et al. Reduction of peripheral blood iNKT and $\gamma\delta$ T cells in patients with Parkinson's disease: an observational study. *Front. Immunol.* 2020;11:1329.
 44. Lindestam Arlehamn CS et al. α -synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1875.

Симметричное поражение базальных ядер у детей: клинические примеры

С.Л. Куликова¹, С.А. Лихачев¹, А.С. Иванов², Н.Г. Даниленко²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь)

² ГНУ «Институт генетики и цитологии» Национальной академии наук Беларуси (Минск, Республика Беларусь)

Большая физиологическая активность с высоким поглощением глюкозы и кислорода, богатое кровоснабжение, значительное содержание митохондрий и химических веществ делают базальные ядра (БЯ) очень чувствительными к метаболическим, химическим или ишемическим поражениям. Целый ряд метаболических нарушений, реже сосудистых (например, инфаркт центральной вены), вызывают симметричные изменения БЯ. Асимметричное поражение более характерно для ишемии, инфекционного процесса, опухолей [1]. Основным методом диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ), при проведении которой по изменению сигнала в различных режимах и по локализации процесса можно предположить тот или иной диагноз. Так, например, симметричный гиперинтенсивный сигнал в области БЯ в режиме T2-WI характерен для гипоксически-ишемической энцефалопатии, митохондриальных заболеваний, острой некротизирующей энцефалопатии, гипогликемии, острого экстрапонтинного миелинолиза, болезни Вильсона и др. Симметричный гипointенсивный сигнал в T2-WI типичен для острой гипоксии, нейродегенераций с накоплением железа, атипичного паркинсонизма. Гиперинтенсивный сигнал в T1-WI обнаруживается при отравлении угарным газом, интоксикации марганцем, печеночной недостаточности, гипointенсивный сигнал – при инфантильном билатеральном стриарном некрозе, инфаркте. Симметричные изменения в режиме DWI характерны для гипоксически-ишемической энцефалопатии, болезни Вильсона, митохондриальных болезней [1]. Большое значение имеет и локализация поражения. Так, одномоментное изменение сигнала в таламусе, бледном шаре и скорлупе наблюдается при болезнях дыхательной цепи,

дефиците пируватдегидрогеназы, болезни Вильсона. Изолированные изменения в скорлупе типичны для биотин-/тиаминзависимых заболеваний, дефицита коэнзима Q₁₀, глутаровой ацидурии 1-го типа. Поражение только бледного шара присуще гипермарганцемии, пантотенаткиназной нейродегенерации [1].

В настоящей работе мы представляем 3 случая заболеваний у детей, при которых наблюдались различные по характеристикам и локализации симметричные поражения БЯ.

Клинический случай 1. У пациента В., мужского пола, в возрасте 7 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и повышения температуры до фебрильных значений появились вялость, неразборчивость речи, рвота, шаткость походки, слабость в конечностях с последующим ухудшением состояния в течение 2 дней до тетрапареза, а также нарушения глотания, дыхания и расстройства сознания до уровня комы, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 3 сут. При проведении инфекционного поиска выявлены респираторно-синцитиальный вирус и коронавирус 229. В общелабораторных анализах регистрировались изменения, типичные для вирусной инфекции, в цереброспинальной жидкости – повышение уровня белка до 0,8 г/л при нормальном клеточном составе, лактат в крови в норме. При МРТ-исследовании – билатеральный гиперинтенсивный сигнал в режиме T2-WI в области таламусов, задних ножек внутренних капсул, ножек мозга, моста, продолговатого мозга и левой островковой доли. Из анамнеза установлено, что в возрасте 2,5 года у ребенка отмечались схожие симптомы и изменения на МРТ на фоне энтеровирусной инфекции с последующим полным восстановлением.



Одновременно с появлением симптомов у мальчика с разницей в 2 дня аналогичные клинические проявления и нейрорадиологические изменения возникли у младшей сестры (3 года) с более тяжелым течением заболевания и необходимостью проведения ИВЛ в течение 9 дней. В обоих случаях перинатальный анамнез был неотягощен, раннее развитие не нарушено, родители детей здоровы.

На основании клинико-радиологических данных (симметричное поражение БЯ, возникшее у ранее здоровых детей на фоне ОРВИ с нормальным уровнем лактата в крови) был предположен диагноз “острая некротизирующая энцефалопатия”, который в последующем был подтвержден полноэкзомным секвенированием – у обоих детей выявлена патогенная гетерозиготная мутация с.1754C>T в гене *RANBP2*, ассоциированная с острой некротизирующей энцефалопатией (OMIM 608033) с неполной пенетрантностью. Кто из родителей является носителем, к настоящему времени неизвестно, так как секвенирование по Сэнгеру находится на этапе выполнения.

В обоих случаях на фоне противовирусной, антибактериальной терапии, курса глюкокортикостероидов (метилпреднизолон в виде пульс-терапии с последующим приемом внутрь в течение 3 мес), иммуноглобулина человека нормального в дозе 2 г/кг отмечена положительная динамика. Спустя 3 мес в неврологическом статусе у мальчика сохранились выраженная дизартрия и замедленность речи, но при этом глазодвигательных, бульбарных, двигательных и координаторных нарушений не было. Интеллект восстановился до прежнего уровня. У девочки сохраняется левосторонний умеренный гемипарез, неспособность самостоятельно ходить и дизартрия при нормальном уровне интеллекта.

Острая некротизирующая энцефалопатия представляет собой наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *RANBP2* с неполной пенетрантностью (40%). Болеют преимущественно дети. Пусковым фактором является вирусная инфекция с лихорадкой (вирус гриппа, парагриппа, микоплазма и др.), когда у ранее здорового ребенка возникают такие клинические проявления, как острое развитие энцефалопатии, двигательных расстройств (спастичность, тетрапарез), нарушений речи, комы, судорог. В лабо-

раторных данных отмечается повышение уровня белка в ликворе, уровень лактата остается в норме. При МРТ-исследовании обнаруживается гиперинтенсивный сигнал в T2-WI в виде симметричного поражения таламусов, ствола мозга, наружной капсулы, ограды. Лечение включает в себя контроль жизненно важных функций, назначение глюкокортикостероидов в виде пульс-терапии метилпреднизолоном (повышают выживаемость). Прогноз заболевания переменчив – от полного восстановления до летального исхода у 1/3 пациентов. Возможны повторные эпизоды [2].

Клинический случай 2. Мальчик 9 лет. Перинатальный анамнез не отягощен. Раннее развитие без особенностей. В возрасте 5 лет у ребенка на фоне полного здоровья изменилось поведение (появились навязчивости – почесывание носа, обнюхивание рук), спустя 2 нед присоединились прогрессирующее нарушение походки, падения, повышение тонуса в конечностях, атаксия, утрата речи. Спустя 1 мес состояние стало критическим – расстройство сознания до уровня комы, ИВЛ. При МРТ-исследовании выявлено двустороннее симметричное поражение таламусов (гиперинтенсивный сигнал в режиме T1-WI). При проведении полногеномного секвенирования выявлена мутация с.2T>G в гене *SLC39A14* в гомозиготном состоянии, приводящая к развитию гипермарганцемии с дистонией II типа (OMIM 617013). При секвенировании по Сэнгеру установлено, что родители – гетерозиготные носители. При обследовании старшего брата (клинически здорового) обнаружена аналогичная мутация в гене *SLC39A14* также в гомозиготном состоянии. Интересным является тот факт, что при МРТ-исследовании у брата имеются аналогичные изменения в области БЯ, однако клинические проявления отсутствуют.

Гипермарганцемия с дистонией II типа является аутосомно-рецессивным нейродегенеративным заболеванием, которое проявляется накоплением марганца в центральной нервной системе. Манифестация клинических симптомов происходит в первые годы жизни. Отмечается потеря двигательных навыков в результате прогрессирования ригидности, синдрома паркинсонизма, дистонии, спастичности, развитие бульбарных нарушений, также возможно снижение когнитивных функций. В литературе имеются публикации о применении хелатной терапии для свя-

зывания марганца (натрия кальция эдетат) с целью лечения гипермарганцемии.

В нашем наблюдении спустя 4 года от момента дебюта первых симптомов у пациента сохраняются спастический тетрапарез, атаксия, нарушение ходьбы и выраженная дизартрия. У старшего брата по-прежнему отсутствуют какие-либо клинические проявления.

Клинический случай 3. Девочка 9 лет. Перинатальный и наследственный анамнез не отягощены. До 6 мес развивалась в соответствии с возрастом, далее – задержка моторного развития (села в 10–11 мес, самостоятельная ходьба с 2 лет), остановка речевого развития на уровне лепета. После 1 года появились стереотипии в руках по типу перебирания, занесения в рот. Приступы эпилепсии отмечены с 1 года 7 мес. В возрасте 5 лет на фоне приема вальпроевой кислоты и леветирацетама приступы купированы, и в 7 лет противосудорожная терапия отменена. В неврологическом статусе в возрасте 8 лет отмечены тяжелая умственная отсталость, расстройство аутистического спектра, легкая атаксия при ходьбе, сгибательные контрактуры в локтевых суставах и постоянные стереотипные движения в конечностях по типу “кручения предмета”. Наблюдалась с диагнозом “синдром Ретта” без генетического подтверждения. В возрасте 8 лет выполнена МРТ головного мозга, выявившая накопление железа в области БЯ. Учитывая особенности клинической картины (дебют с эпилепсии и женский пол, ассоцииро-

ванные с накоплением железа), нами клинически был предположен диагноз ВРАН (нейродегенерация, ассоциированная с β -пропеллерным белком). На основании данного предположения мы выполнили секвенирование причинного гена *WDR45* и обнаружили гетерозиготную мутацию с.755T>C (NM_001029896.2), возникшую *de novo*, что позволило подтвердить диагноз.

Нейродегенерация, ассоциированная с β -пропеллерным белком (ВРАН), имеет X-сцепленный доминантный тип наследования, болеют только женщины. Заболевание дебютирует в детском возрасте и проявляется нарушением психоречевого развития, эпилепсией, двигательной неловкостью. По мере взросления ближе к периоду пубертата начинает визуализироваться накопление железа в области подкорковых ядер, появляется синдром паркинсонизма, нарушение передвижения, развивается тяжелое слабоумие. Лечение симптоматическое.

Продемонстрированные нами случаи отражают клиническое и радиологическое разнообразие симметричного поражения БЯ, а также подчеркивают важность генетического обследования в верификации диагноза.

Список литературы

1. Paprocka J et al. Neuroimaging of basal ganglia in neuro-metabolic diseases in children. *Brain Sci.* 2020;10(11):849.
2. Neilson DE et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;84(1):44-51.



Нарушения сенсомоторной интеграции при болезни Паркинсона

О.С. Левин

Центр экстрапирамидных заболеваний ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России (Москва)

Помимо классических двигательных нарушений для болезни Паркинсона (БП) характерен широкий спектр немоторных проявлений, включающий наряду с психическими, вегетативными расстройствами, нарушениями сна и бодрствования различные сенсорные симптомы [1–3]. Ошибся ли Джеймс Паркинсон, утверждая в “Эссе о дрожательном параличе”, что “чувства” (имелись в виду “органы чувств”!) не страдают? Хотя классических нарушений чувствительности (разумеется, за исключением обоняния) при БП действительно нет, но более сложные варианты изменения чувствительности всё же развиваются. Они могут лежать в основе хронических болевых синдромов, сложных двигательных или психомоторных феноменов, таких как застывания, акатизия или моторное игнорирование [4].

Нарушение сенсомоторной интеграции при хронических болевых синдромах

Боль — одно из наиболее частых немоторных проявлений БП, частота и клиническая значимость которого в предшествующие годы была явно недооценена. Частота хронической боли у больных БП, по данным разных авторов, колеблется от 40 до 70% и превышает таковую в общей популяции (от 10 до 40%) [5, 6]. Проведенное нами обследование 130 пациентов с ранней и развернутой стадиями БП выявило хронический болевой синдром в 52% случаев. Несмотря на высокую частоту боли, ее причины, взаимосвязь с самим заболеванием и его основными проявлениями либо сопутствующими заболеваниями, а в силу этого и подходы к коррекции остаются плохо разработанными.

О роли нарушения сенсомоторной интеграции в патогенезе боли свидетельствует преобладание ее на стороне более выраженных моторных проявлений, ее временная связь с моторными флуктуациями, при этом флуктуации не столько

влияют на частоту болевого синдрома, сколько являются его “резонатором” [1, 6, 7].

Показано, что интенсивность и длительность боли у больных с моторными флуктуациями возрастают с увеличением длительности периода “выключения”. Боль возникала или усиливалась в период ослабления эффекта предшествующей дозы и снижалась на высоте эффекта следующей дозы леводопы. По нашим данным, у больных с болевым синдромом отмечался более низкий порог болевой чувствительности, оцениваемый с помощью прессиальгометрии, чем у пациентов без болевого синдрома. Кроме того, порог болевой чувствительности на стороне более выраженных симптомов паркинсонизма был ниже по сравнению с болевым порогом на другой стороне. Обнаруженный факт является весомым подтверждением того, что боль непосредственно связана с основными механизмами развития БП [4, 8].

Примерно у половины больных БП с болью при клиническом осмотре или магнитно-резонансной томографии выявлялась скелетно-мышечная патология, связанная с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника и суставов, однако лишь у 30% пациентов ее можно было признать основной причиной хронического болевого синдрома (в подобных случаях при осмотре выявлялись локальная мышечная болезненность, ограничение подвижности, не связанное с ригидностью или дистонией, механический характер боли) [6].

У 20% пациентов с БП наблюдался необычный тип боли, не связанный ни с изменениями мышечного тонуса, ни с суточными колебаниями эффекта препаратов леводопы, хотя “конгруэнтность” преимущественному распределению основных симптомов паркинсонизма обычно отмечалась и в этом случае. Для данного типа боли были характерны “размытость” локализации, глубокий ноющий характер болевых

ощущений, более высокая их интенсивность (средняя оценка по визуально-аналоговой шкале составила 7,4 балла, тогда как оценка боли, связанной с изменением мышечного тонуса, была $5,6 \pm 1,4$ балла), сочетание с такими субъективными сенсорными жалобами, как онемение или парестезии, наличие своеобразного локализованного компонента акатизии (хотя развернутого синдрома акатизии ни в одном случае не отмечено). Болевой синдром с подобными характеристиками у больных БП описывался некоторыми авторами как “первичная” или “центральная” боль [7].

Коррекция симптомов паркинсонизма и моторных флуктуаций с увеличением суточной дозы и кратность приема леводопы приводят к уменьшению боли у 1/3 больных. Положительная реакция на увеличение дозы леводопы отмечена при болевых синдромах, связанных с флуктуациями, локальным или регионарным повышением мышечного тонуса, а также при условно выделенной “центральной” боли. Развитие когнитивной дисфункции может служить одним из маркеров варианта БП, при котором особенно часто развивается хронический болевой синдром. Возможно, это объясняется участием одних и тех же зон мозга (например, имеющих отношение к “медиальной болевой системе”) в патогенезе обоих синдромов.

Депрессивная симптоматика отмечена у 72% больных с болевым синдромом и у 35% пациентов без болевого синдрома. Более того, выраженность боли коррелировала с выраженностью депрессивной симптоматики, определяемой по шкале Бека. Вместе с тем болевой синдром у пациентов с выраженными депрессивными симптомами не имел качественных особенностей. Причинно-следственные взаимоотношения между депрессией и болью, как и при других вариантах хронических болевых синдромов, остаются запутанными. Наличие болевого синдрома у пациентов с БП ассоциировалось с более низким качеством жизни, определяемым по европейскому опроснику оценки качества жизни, за счет более выраженного ограничения повседневной активности, повышенного уровня тревоги, депрессии и дискомфорта [5, 6].

Временная связь болевого синдрома с течением заболевания, его основными моторными и немоторными проявлениями, изменением порога болевой чувствительности, положительная ре-

акция на противопаркинсоническую терапию позволяют заключить, что по крайней мере у большинства пациентов с БП хронический болевой синдром патогенетически связан с самим заболеванием. Боль, связанную (“ассоциированную”) с БП, можно констатировать при четкой положительной реакции на противопаркинсоническую терапию, в том числе при связи с колебаниями эффекта препарата леводопы. Она выявляется у 1/3 больных. Еще у 1/3 больных можно констатировать боль, “условно связанную с БП”. При этом ее причиной могли быть артрозы крупных суставов и дегенеративные изменения позвоночника, но тем не менее она несомненно усугублялась в связи с развитием БП и такими ее проявлениями, как гипокинезия, ригидность, поздние деформации, патологический двигательный стереотип.

Анализ клинической феноменологии позволил условно выделить 3 частых типа болевого синдрома, связанного с БП: 1) боль при моторных флуктуациях; 2) боль вследствие локальных (регионарных) изменений мышечного тонуса (ригидности или дистонии); 3) первичная (“центральная”) боль. Болевой синдром при БП объясняется дисфункцией различных уровней нервной системы: от периферических нервных волокон до коры головного мозга. В эксперименте показано, что базальные ганглии выполняют важную роль в переработке сенсорной информации, и их дисфункция, вызываемая недостаточностью дофаминергической системы, способна приводить к дефициту нисходящих тормозных путей, которые модулируют прохождение импульсации по соматосенсорным болевым путям.

В этом убеждает продемонстрированная рядом исследователей и подтверждаемая нашими данными связь между болевым синдромом и снижением порога болевой чувствительности, а также отмеченная в ряде работ тенденция к его нормализации под действием дофаминергической терапии.

Возможно, важную роль в развитии болевого синдрома играет нарушение сенсомоторной интеграции [2]. В последние годы у больных БП выявлено вовлечение периферических сенсорных волокон в дегенеративный процесс, однако клиническая значимость этого остается неясной. Учитывая вероятную роль подкорковых структур в развитии болевого синдрома, боль, связанная с БП, может быть определена как “нейрогенная”.



Нарушение сенсомоторной интеграции при нарушении кинестезии и дезавтоматизации движений

Одним из проявлений нарушения сенсомоторной интеграции является расстройство сложных видов осязания, выражающееся в неспособности характеризовать форму, ориентацию, текстуру предмета, прикасаясь к нему или манипулируя им, что может свидетельствовать о нарушении проприоцепции. С нарушением проприоцепции связано и нарушение кинестезии — осознанного восприятия положения и движения конечностей в пространстве (например, при пассивных движениях).

С нарушением проприоцепции, а не с двигательным дефектом может быть связана неспособность пациентов с БП совершать движения, требующие точного шкалирования, например вставание с низкого кресла или совершение движения в одном суставе. Показано, что подобные нарушения могут быть скорректированы дофаминергической терапией, но не с помощью хронической стимуляции субталамического ядра. Более того, у пациентов с БП отмечалось нарушение временной дискриминации последовательных раздражений, что коррелировало с дефицитом дофамина в стриатуме по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Нарушение кинестезии может влиять на состояние равновесия и ходьбы. Например, застывания при ходьбе можно (по крайней мере, частично) объяснить нарушением интеграции вестибулярной, зрительной, проприоцептивной систем, что приводит к нарушению соответствия двигательных программ и внутреннего образа внешнего пространства в результате разобщения премоторной коры и задних отделов теменной коры.

В результате недостаточности проприоцептивной и вестибулярной афферентации повышается зависимость пациентов с БП от состояния зрения. В этой ситуации малейшее дополнительное нарушение зрения (например, неправильно подобранные очки) может быть причиной застывания и падений. Известно, что сенсорные ориентиры, как зрительные, так и тактильные, позволяют преодолеть акинезию и застывания и улучшить параметры ходьбы. В то же время избыточная дофаминергическая активность может быть причиной частичного блокирования

проприоцепции и усугубления постуральной неустойчивости и застываний.

Методы функциональной визуализации указывают на связь дезавтоматизации движений при БП со снижением активности нейронов в центромедианном ядре таламуса, а также с повышением активности мозжечка, которое первоначально может иметь компенсаторный характер. Нарушение взаимодействия лобно-теменного круга с фронтостриарными и фронтоцеребеллярными кругами может быть причиной появления признаков резистентного к дофаминергическим средствам апрактического дефекта на поздних стадиях БП [9].

Нарушение сенсомоторной интеграции при расстройствах акатизического спектра у больных БП

Паркинсонизм ассоциирован с обеднением движений (гипокинезией), которое часто сопровождается снижением мотивации к двигательной активности (гипобулия или абулия). Вместе с тем у пациентов с БП и другими формами паркинсонизма могут парадоксально возникать императивные движения, которые занимают промежуточное положение между произвольными и непроизвольными движениями и обозначаются также как “полупроизвольные” или “индуцированные”. Их общей характеристикой является императивность — предшествующий позыв, вынуждающий больного совершить движение, которое временно устраняет или ослабляет ощущение дискомфорта [2, 4, 10]. Причем это действие может иметь различную длительность и степень сложности — от отдельных коротких подергиваний до относительно длительных стереотипий или общего двигательного беспокойства (например, при акатизии). Все двигательные расстройства, в основе которых лежит императивная потребность совершать движения, при всем их разнообразии можно объединить под термином “расстройства акатизического спектра”. Помимо собственно акатизии в него могут быть включены синдром беспокойных ног, лекарственные дискинезии, тики, компульсии и импульсивно-компульсивные расстройства, стереотипии, позиционный дискомфорт. К патофизиологическим механизмам развития вышеупомянутых состояний относятся дисрегуляция дофаминергической системы, которая распространяется не только на нигростриарный, но и на

мезолимбический путь, а также дисбаланс дофаминергической серотонинергической, глутаматергической, аденозиновой, опиоидной и других систем [10–13].

Список литературы

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 312 с.
2. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Штока В.Н. и др. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 608 с.
3. Brown et al. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997;7(2):157-63.
4. Fahn S et al. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed. Edinburgh, New York: Elsevier/Saunders; 2011. 556 с.
5. Gilbert GJ. Biceps pain as the presenting symptom of Parkinson disease: effective treatment with L-dopa. *Neurology.* 2004;23:67-75.
6. Quinn NP et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet.* 1986;1(8494):1366-9.
7. Djaldetti R et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2004;62(12):2171-5.
8. Brefel-Courbon C et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov. Disord.* 2005;20(12):1557-63.
9. Nolano M et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008;131(Pt 7):1903-11.
10. Madruga-Garrido M, Mir P. Tics and other stereotyped movements as side effects of pharmacological treatment. In: *International review of neurobiology.* Martino D, Cavanna AE, eds. Vol. 112. London: Academic Press; 2013: 481-94.
11. Allen RP et al; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19.
12. Chokroverty S. Differential diagnoses of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease mimics and comorbidities. *Sleep Med. Clin.* 2015;10(3):249-62.
13. Maréchal E et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: an overview from neurobiology to treatment. *J. Neurol.* 2015;262(1):7-20.



Фундаментальные и методологические аспекты изучения прогрессирующих заболеваний центральной нервной системы

И.В. Литвиненко

*ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова”
Минобороны России (Санкт-Петербург)*

В настоящее время в экономически развитых странах неуклонно растет число пациентов с прогрессирующими заболеваниями нервной системы, которые в будущем станут преобладать над сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. В первую очередь к ним относятся рассеянный склероз (РС) и нейродегенеративные заболевания, связанные с возрастом, – болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА). Развивающаяся инвалидизация и социально-экономические последствия этих заболеваний определяют всё возрастающие усилия ученых во всем мире в решении проблемы замедления, а в идеале и предотвращения их прогрессирования.

Цепь неудач предлагаемых новых препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний и отсутствие реального успеха заставляют задуматься о существенном пересмотре взглядов на их патогенез, критерии диагностики, особенно ранней, и направления терапии. Только за последние 20 лет прекращены исследования или признаны неэффективными более 250 новых препаратов для лечения БА. Потрачены огромные финансовые средства и человеческие ресурсы, и лишь один новый препарат вышел на рынок. Накоплен ряд противоречий и фактов, указывающих на поиск новых критериев и маркеров прогрессирования при РС, БП и БА.

Укоренившиеся в клинической неврологии каноны диагностики подразумевают постановку топического, затем синдромального диагноза; вершиной диагностического процесса является постановка нозологического диагноза. Несомненно, это позволяет стандартизировать диагностику и терапию, а в последующем создавать клинические рекомендации. Но для развития новых направлений и проведения исследовательской работы такое разграничение нозологических форм может выступать сдерживающим фак-

тором. Даже определение заболевания, казалось бы, неизбежное наше “ВСЁ”, требует пересмотра и изменений в своих формулировках по мере накопления новых данных. Например, БП – заболевание двигательной сферы, но при этом недвигательных (немоторных) симптомов его описано намного больше, чем собственно двигательных. Кроме того, БП – заболевание центральной нервной системы (ЦНС), но начинается оно на периферии, в вегетативных ганглиях желудочно-кишечного тракта, и в дальнейшем обнаруживаются изменения волокон уже практически во всех периферических нервах. Современные данные нейроморфологии указывают, что тельца Леви при БП обнаруживаются за пределами базальных ядер (ольфакторные ядра, ядра ствола) и головного мозга (вегетативные ядра кишечника, крестцового сплетения, сердца, в коже, слюнных железах, червеобразном отростке и др.). Исходя из этого, вряд ли следует рассматривать БП только как заболевание ЦНС, а надо считать ее мультисистемным заболеванием.

Еще одно противоречие: традиционно считается, что постуральные нарушения не встречаются на ранних стадиях БП. И действительно, шкала Хен–Яра, определяющая стадию болезни, включает постуральную неустойчивость в кардинальные симптомы уже на III стадии заболевания. Вместе с тем современные технологии позволяют обнаружить нарушения постурального контроля уже на инициальных этапах БП [1]. И это неудивительно. Всё объясняется положением о том, что мультисенсорная деафферентация (сенсоневральная тугоухость, глаукома, катаракта, снижение цветовосприятия, обоняния, нарушение постурального контроля и пр.) выступает начальным этапом нейродегенеративного процесса, когда ядро нозоспецифической клинической картины еще не сформировано. Все эти нарушения являются факторами, существенно

повышающими риск развития БП и БА. Следовательно, выстраивая диагностический алгоритм для таких нейродегенеративных заболеваний, в него необходимо включать и консультации смежных специалистов, и соответствующие современные методики выявления этих нарушений.

Рассмотрим теперь классическое аутоиммунное заболевание ЦНС – РС. Оказалось, что при РС количество очагов в T2-режиме магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе активно накапливающих контраст, далеко не всегда коррелирует со степенью инвалидизации и не характеризует прогрессирование болезни. Кроме того, нередко новые T2-очаги демиелинизации по данным МРТ остаются клинически бессимптомными. В основе нарастания необратимого неврологического дефицита при РС лежит развитие атрофии головного и спинного мозга и формирование так называемых “черных дыр” (участков необратимой гибели аксонов при визуализации в T1-режиме), видимых при МРТ. Именно дегенеративные изменения, приводящие к церебральной и спинальной атрофии, определяют необратимый неврологический дефицит и инвалидизацию пациентов с РС. Причем по мере прогрессирования заболевания нами выявлено не только истончение коры, но и атрофия подкорковых ядер. В частности, уменьшение объема таламуса коррелировало с продолжительностью РС, данными расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (EDSS) и результатами выполнения нейропсихологических тестов на когнитивные функции [2].

Несмотря на достижения нейровизуализационных технологий изучения мозга, остается актуальным поиск экстрацеребральных предикторов и маркеров нейродегенерации, их прогностической значимости для оценки прогрессирования болезни. Весьма продуктивным оказалось сопоставление изменений нервных клеток и волокон сетчатки с МР-морфометрией (МР – магнитно-резонансная) головного мозга при БП и РС. Нами проведены исследования состояния сетчатки глаза с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и толщины коры головного мозга при постпроцессинговой обработке полученных данных с использованием пакета программного обеспечения FreeSurfer. У пациентов с БП было установлено статистически значимое снижение толщины и увеличение количества клеточных потерь определенных зон сетчатки

глаза: нижнего участка комплекса ганглиозных клеток, нижнего квадранта слоя нервных волокон сетчатки, зоны центральной ямки, верхней полусферы парацентральной зоны и др. При этом было показано, что изолированное истончение ряда зон комплекса ганглиозных клеток, слоя нервных волокон и центральной ямки сетчатки сочетается с истончением участков затылочной и теменной областей головного мозга, наиболее выраженных у пациентов на более поздних стадиях БП с выявленным наличием зрительно-пространственного и когнитивного дефицита [3]. При РС установлены корреляционные связи между изменением клеток сетчатки по данным ОКТ и толщиной определенных зон коры, а именно слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглионарных клеток. Отдельного внимания заслуживает отрицательная корреляционная связь объема черных дыр при РС с толщиной слоя нервных волокон сетчатки, комплексом ганглионарных клеток и положительная – с объемом фокальных и глобальных клеточных потерь [4]. Таким образом, оценка состояния клеток и нервных волокон сетчатки с помощью ОКТ может служить биомаркером степени дегенеративного поражения головного мозга (маркером аксональной дегенерации) при БП и РС.

Безусловно, необходимы достоверные биомаркеры прогрессирования заболевания. Насколько точно можно оценить прогрессирование такого нейродегенеративного заболевания, как БП? Предложение использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с флуородопой или однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с DaTscan (мечение переносчика дофамина) может быть применимо только для оценки дегенерации нигростриатного пути и отражает лишь одну часть нейродегенеративного процесса, связанную с моторными нарушениями. Но главный вопрос: что определяет выживаемость или предопределяет смертность пациентов с БП? Оказалось, что развитие деменции или постуральных нарушений является решающим фактором, сокращающим продолжительность жизни у пациентов с БП. Именно поэтому следует искать признаки прогрессирования БП через поиск предикторов деменции и ассоциированных с ней патологических состояний или симптомов (избыточная дневная сонливость, расстройств ходьбы высшего уровня с застываниями и падениями). Действительно, если мы улуч-



шаем отдельные двигательные функции больного, но при этом он всё равно умирает от других закономерных проявлений заболевания, то цена этих улучшений не столь высока, и они не решают вопрос с обеспечением достаточной продолжительности и качества жизни пациента.

С целью решения указанной проблемы нами выполнен целый ряд исследований (МР-морфометрия, диффузионно-тензорная трактография, ПЭТ с флуоридезоксиглюкозой и пр.), показавших вовлечение в дегенеративный процесс кортиколимбических отделов и проводящих путей головного мозга на поздних стадиях БП, и именно эти изменения головного мозга определяли развитие деменции и связанных с ней симптомов [5, 6]. При этом расчет отношения шансов позволяет оценить риск развития таких симптомов, что дает возможность их прогнозировать на основе картирования дегенеративных изменений головного мозга. Но главным результатом этих исследований явилось понимание того, что по мере прогрессирования БП происходит закономерное вовлечение как определенных зон коры головного мозга, так и ряда проводящих путей, кроме уже хорошо известного нигростриатного.

Таким образом, мы видим сближение механизмов прогрессирования аутоиммунного воспалительного (РС) и нейродегенеративного (БП) заболеваний и перенос зоны интереса исследователей от изучения коры к изучению белого вещества при БП и, наоборот, от приоритета поражения белого вещества к атрофическим изменениям преимущественно серого вещества (коры и базальных ядер головного и атрофии спинного мозга) при РС.

Лабораторные исследования также показали наличие общих биомаркеров прогрессирования этих нейродегенеративных заболеваний. Низкие уровни β -амилоида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) ассоциированы с прогрессированием РС и определяют развитие инвалидизации в течение ближайших 3 лет [7], а уровень тау-белка в ЦСЖ коррелирует с увеличением общего объема очагов в T2- и T1-режимах при МРТ головного мозга. Содержание нейрофиламентов легких цепей (биомаркер нейроаксонального повреждения) в ЦСЖ и, по последним данным, в крови коррелирует с прогрессированием инвалидизации и выраженностью атрофии головного и спинного мозга при РС [8]. Более того, повышенные уровни нейрофиламентов легких цепей в

крови отмечено за 6 лет до появления первых симптомов РС, что может служить и лабораторным предиктором заболевания, и критерием его прогрессирования [9]. Интересным фактом стало обнаружение повышенного уровня нейрофиламентов легких цепей в крови при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции, что, с одной стороны, подтверждает чувствительность данного лабораторного теста, а с другой – требует наблюдения за его динамикой и оценки рисков развития в последующем нейродегенеративного заболевания.

Если роль аутоиммунных процессов при РС не вызывает сомнений и активно обсуждается многие годы [10], то последние данные убедительно указывают, что те же популяции Th17-лимфоцитов через индукцию интерлейкина-17 и транскрипционный фактор NF- κ B инициируют атаку иммунной системы на нейроны при БП [11]. Кроме того, оказалось, что импульсное введение леводопы сопровождается активацией воспаления в стриатуме и повышает риск развития дискинезий, но при этом повышенный уровень воспалительных медиаторов в стриатуме (индуцируемая NO-синтаза, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), кислый глиафибрилярный белок (GFAP)), вызванный введением липополисахарида, приводит к развитию дискинезий уже независимо от режима введения леводопы [12]. Напротив, подавление воспаления и синтеза ФНО- α с помощью препарата талидомид более чем в 2 раза снижало выраженность дискинезий у экспериментальных животных с паркинсонизмом на фоне приема леводопы [13].

Дальнейшие исследования и анализ ряда фактов позволяют увидеть и другие общие закономерности патогенеза (механизмов прогрессирования) при РС и таких нейродегенеративных заболеваниях, как БП и БА.

1. Ассоциация всех этих заболеваний с дисбиотическим состоянием организма – системным микробиологическим дисбалансом всех микробиологических ниш одновременно. Дисбиотическое состояние является следствием различных стрессиндуцирующих факторов физической, химической, биологической природы (роль бактерий и вирусов как триггеров патологического процесса) [14–16].

2. Барьерная дисфункция слизистой поверхности желудочно-кишечного тракта и гематоэнцефалического барьера [15, 17].

3. Дисфункция иммунной системы и хроническое воспаление.

4. Эндокринные расстройства – неизменный спутник данных заболеваний.

5. Оксидативный стресс, в том числе ассоциированный с присутствием металлов переменной валентности (железо), – ферроптоз [18–20].

6. Дисфункция митохондрий [21, 22].

7. Стресс эндоплазматического ретикулума с формированием белков с измененной конформационной структурой (α -синуклеин, β -амилоид, тау-белок и др.) [15, 23].

На основании вышеизложенного патогенез перечисленных прогрессирующих заболеваний нервной системы (нейродегенеративных) предлагается рассматривать как совокупность типовых патологических процессов, а сами эти заболевания – как системную патологию.

В качестве диагностических подходов при изучении этих заболеваний надо обратить внимание на следующие биомаркеры:

- клинические – нарушения сна, слуха, зрения, обоняния, равновесия, нарушения когнитивных функций (они несомненны как при БА и БП, так и при РС), депрессия, апатия и ряд других;
- лабораторные (уровень специфических белков t-tau/ $A\beta_{42}$, α -синуклеин, нейрофиламенты легких цепей, GFAP, ферритин в ЦСЖ, уровень витамина D_3);
- инструментальные (МРТ с программным обеспечением FreeSurfer, Siena, диффузионно-тензорные изображения, морфометрия, методики с применением импульсной последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости для определения накопления железа, ПЭТ с флуордезоксиглюкозой, ОКТ, стабилметрия, айтрекинг, полисомнография и др.).

Исходя из представленной концепции патогенеза рассматриваемых заболеваний, должна быть создана и новая стратегия их терапии. В связи с этим наиболее перспективным представляется дифференцированное и комплексное применение различных средств патогенетического воздействия на всю совокупность патологических процессов. Уже пора пересмотреть одновекторный подход в поиске “идеального” лекарственного средства в пользу использования препаратов с мультимодальным воздействием на различные звенья патогенеза. Это должны быть сред-

ства, устраняющие дисбиотические состояния, препараты, влияющие на воспаление (как селективные, так и системного действия), лекарства, замедляющие дегенеративные изменения не только в нейронах и в аксонах, но и в глиальных клетках. Причем, основываясь на представлениях, что симбиотная микрофлора субъектспецифична, целью пробиотикотерапии является не восстановление симбионтов, а создание условий для постепенного формирования нового симбиотного микробиома. Это означает длительное назначение пробиотиков. С учетом возможности ряда вирусов и бактерий длительно персистировать в организме большого человека и поддерживать хроническое воспаление, целесообразно проводить санацию таких очагов (герпетическая инфекция, гингивиты, периодонтиты и пр.). Следует исключить применение так популярных в нашей стране неселективных иммуностимуляторов, особенно бактериальных липополисахаридов, у лиц с высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний и тем более у пациентов с наличием таких заболеваний.

Отдельно необходимо остановиться на активно развивающемся в последние годы направлении терапии БП (по аналогии с БА) – иммунотерапии, способствующей элиминации aberrantных белков (в первую очередь α -синуклеина и β -амилоида). Здесь существует пока очень много вопросов. Стоит принять во внимание последние данные о том, что экспрессия β -амилоида и α -синуклеина может быть защитным механизмом, ограничивающим воспаление в ответ на инфекцию [24]. Надо также учитывать варианты заболеваний, при которых имеется синергизм или сочетание как минимум двух вариантов протеинопатии (β -амилоид и α -синуклеин). В таких случаях, возможно, необходимо рассматривать двойную терапию моноклональными антителами, влияющую на амилоидогенез и синуклеинопатию. Появляются данные о сочетании нескольких форм накопления патологических белков у одного пациента. Изучаются препараты, удаляющие патологический тау-белок из головного мозга. Несомненно, что это направление открывает обнадеживающие перспективы.

Нам необходимо перестать рассматривать прогрессирующие заболевания нервной системы как что-то разобщенное. Поиск точек соприкосновения патогенеза важен для внедрения новых направлений целенаправленной терапии. Такая

методология изучения данных заболеваний позволила выделить продромальные стадии БА (додементная и доклиническая) и БП (премораторная, идет речь о выделении доклинической). Уже сегодня при РС, наряду с известными стадиями (рентгенологически изолированного синдрома, клинически изолированного синдрома), формируется определение неспецифической клинико-лабораторной стадии с активно исследуемыми предикторами/биомаркерами (нейрофиламенты легких цепей крови) и ранними симптомами (утомляемость, нарушения сна, боли), которые могут быть зарегистрированы за 5–6 лет до типичной клинической манифестации.

Таким образом, становится очевидным, что прогрессирующие заболевания нервной системы (нейродегенеративные заболевания) – это системная патология тесно связанного комплекса типовых патологических процессов. Для успешного прогнозирования их развития следует использовать клинические, лабораторные и инструментальные предикторы и маркеры прогрессирования, о которых сказано выше. Терапия прогрессирующих заболеваний ЦНС должна быть представлена, наряду с симптоматической терапией, наиболее перспективными направлениями фармакологических воздействий, способных замедлить (в идеале остановить) прогрессирование системного патологического процесса.

Список литературы

1. Чигалейчик Л.А. и др. Современные технологии изучения постуральных нарушений при болезни Паркинсона. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2018;3S:116-8.
2. Труфанов А.Г. и др. Значение дегенерации ядер таламуса при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе: результаты нейропсихологического и морфометрического исследования. *Анн. клин. экспер. неврол.* 2020;14(3):21-30.
3. Литвиненко И.В. и др. Орган зрения как объект изучения нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6-2):105-14.
4. Попляк М.О. и др. Атрофия структур зрительного анализатора как маркер нейродегенеративного процесса головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;S3:150.
5. Литвиненко И.В. Паркинсонизм: болезнь и синдромы (современные методы диагностики, дифференцированная терапия, профилактика и коррекция поздних осложнений): Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2004. 414 с. Доступно по: <https://medical-diss.com/docreader/248256/d/?#?page=1> Ссылка активна на 06.05.2022.
6. Станжевский А.А. и др. Применение позитронной эмиссионной томографии для диагностики паркинсонизма. *Луч. диагн. тер.* 2010;3(1):12-9.
7. Pietroboni AM et al. CSF β -amyloid as a putative biomarker of disease progression in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2016;23(8):1085-91.
8. Cantó E et al. Association between serum neurofilament light chain levels and long-term disease course among patients with multiple sclerosis followed up for 12 years. *JAMA Neurol.* 2019;76(11):1359-66.
9. Bjernevik K et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with presymptomatic multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):58-64.
10. Melnikov M et al. The influence of biogenic amines on Th17-mediated immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;21:19-23.
11. Fu J et al. The role of Th17 cells/IL-17A in AD, PD, ALS and the strategic therapy targeting on IL-17A. *J. Neuroinflammation.* 2022;19(1):98.
12. Mulas G et al. Differential induction of dyskinesia and neuroinflammation by pulsatile versus continuous L-DOPA delivery in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2016;286:83-92.
13. Boi L et al. Immunomodulatory drugs alleviate L-dopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019;34(12):1818-30.
14. Sampson TR et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell.* 2016;167(6):1469-80.e12.
15. Литвиненко И.В. и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2017;117(6-2):3-10.
16. Красаков И.В. и др. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Анн. клин. экспер. неврол.* 2018;12(4):23-9.
17. Parker A et al. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes.* 2020;11(2):135-57.
18. Lingor P et al. Alpha-synuclein and iron: two keys unlocking Parkinson's disease. *J. Neural Transm. (Vienna).* 2017;124(8):973-81.
19. Литвиненко И.В. и др. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2018;S3:68-78.
20. Литвиненко И.В., Красаков И.В. Нарушение обмена железа как возможный механизм развития нейродегенерации после новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2021;40(4):13-23.
21. Witte ME et al. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends Mol. Med.* 2014;20(3):179-87.
22. Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J. Neural Transm. (Vienna).* 2016;123(6):555-72.
23. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К; 2003. 248 с.
24. Eimer WA et al. Alzheimer's disease-associated β -amyloid is rapidly seeded by *Herpesviridae* to protect against brain infection. *Neuron.* 2018;99(1):56-63.e3.

Нейромодуляция глубинных структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: 10-летний опыт в Республике Беларусь

С.А. Лихачев, В.В. Алексеев, А.Г. Буняк

*ГУ “Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии”
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь)*

Введение

Функциональная нейрохирургия является современным методом лечения пациентов с болезнью Паркинсона (БП) при отсутствии достаточного эффекта от оптимальной консервативной терапии [1]. В основе стереотаксического оперативного лечения при БП лежит целенаправленное воздействие на глубинные структуры мозга, которые регулируют активность экстрапирамидной системы и осуществляют конвергенцию ее связей с центральной нервной системой на различных уровнях [2]. Цель лечения БП с помощью нейромодуляции – прерывание патологических паллидоталамокортикальных нейрональных путей [3]. Как известно, функциональная нейрохирургия при БП не устраняет заболевание, но в то же время позволяет уменьшить проявления болезни, улучшить эффективность медикаментозной терапии и снизить дозы применяемых леводопасодержащих лекарственных средств (ЛСЛС) [3]. Наиболее значимыми мишенями функциональной нейрохирургии при БП являются субталамическое ядро (STN), вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim), внутренний сегмент бледного шара (GPi), педункулопонтинное ядро (PPN) и другие целевые структуры [4, 5].

Хорошо поддаются коррекции при нейромодуляции глубинных структур головного мозга (НГСГМ) тремор, брадикинезия, ригидность, леводопаиндуцированные дискинезии, моторные флуктуации, дистонии без контрактур [3]. Апраксия ходьбы, постуральные нарушения и падения, застывания в период “включения”, автономные нарушения, изменения настроения плохо реагируют на нейромодуляцию, а дизартрия, постуральная неустойчивость, депрессия, когнитивные нарушения могут ухудшаться на фоне воздействия НГСГМ [2]. Вышесказанное обосновывает необходимость тщательного отбо-

ра кандидатов для оперативного лечения. Отбор пациентов для оперативного лечения при БП выходит за рамки обычного клинического обследования. Показания к хирургическому лечению определяются индивидуально и зависят от соотношения потенциальной пользы от операции и риска развития побочных эффектов. Согласно данным литературы и имеющемуся собственному опыту, тщательный отбор пациентов с БП для НГСГМ увеличивает преимущества данного вида лечения, предотвращает необоснованные ожидания пациентов с неподходящими вариантами заболевания, сокращает количество ненужных операций [2, 6].

Цель работы – оценить результаты нейромодуляции глубинных структур головного мозга у пациентов с БП в Республике Беларусь за 10-летний период.

Материал и методы

В Республике Беларусь хирургическое лечение при БП с применением имплантации электродов в глубинные структуры головного мозга, нейростимулятора в подключичную область проводится на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2011 г. В настоящее время под наблюдением находятся 77 пациентов. Кандидаты для оперативного лечения проходят многокомпонентное тестирование с помощью унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (Unified Parkinson’s disease rating scale, UPRDS), шкалы повседневной активности Шваба–Ингланда, краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15) и опросника качества жизни больных БП (The 39-item Parkinson’s Disease Questionnaire, PDQ-39), которые используются и при динамическом наблюдении пациентов.



Динамику по вышеперечисленным шкалам оценивали по разнице показателей на различных этапах наблюдения. Динамика противопаркинсонической терапии до и после оперативного вмешательства оценивалась с помощью показателя леводопаэквивалентной дозы (ЛЭД).

Результаты и обсуждение

Из 77 пациентов на фоне НГСГМ за период наблюдения с 2011 по 2021 г. было 39 мужчин и 38 женщин в возрасте от 31 до 68 лет (средний возраст $56,0 \pm 7,6$ года). У всех пациентов установлен диагноз идиопатической БП, из них стадия 2–2,5 по Хен–Яру – у 54 человек, стадия 3 – у 22 человек, стадия 4 – у 1 пациента. Длительность заболевания до оперативного лечения – от 4 до 20 лет ($11,4 \pm 3,9$ года).

У 36 человек срок послеоперационного наблюдения составил 5 лет и более, у 23 пациентов – от 2 до 5 лет, у 9 человек – от 1 до 2 лет, у 9 человек – менее 1 года.

Отбор на оперативное лечение пациентов проводился с учетом усовершенствованных критериев отбора и противопоказаний.

Определение ядер-мишеней у пациентов осуществлялось с учетом преобладающих симптомов заболевания и интраоперационного нейрофизиологического мониторинга с оценкой изменения неврологического статуса в ответ на тестовую стимуляцию. Мишени для установки электродов: STN с двух сторон – 52 человека, GPi с двух сторон – 10 человек, Vim с двух сторон – 3 человека. У 11 пациентов имплантировано две пары электродов: одна пара – в STN, другая – у 10 пациентов в GPi с целью коррекции лекарственных дискинезий, а у 1 пациентки – в PPN с целью коррекции нарушений походки. У 1 пациентки электрод из STN был переустановлен в GPi слева (в связи с развитием гемипаллизма в правых конечностях).

Замена непerezаряжаемых нейростимуляторов проведена 42 пациентам, из них 10 пациентам – дважды. В зависимости от электрических параметров работы нейростимуляторов их замена проведена: 2 пациентам – спустя 2 года, 10 пациентам – через 3 года, 21 пациенту – через 4 года, 7 пациентам – через 5 лет и более (максимально 7 лет) после первичной имплантации нейростимулятора.

В STN с двух сторон электроды установлены у 52 пациентов (68%), из них 35 мужчин и 17 жен-

щин, средний возраст $56,3 \pm 7,5$ года, длительность заболевания $11,4 \pm 3,9$ года, длительность приема ЛСЛС $8,2 \pm 3,8$ года, средняя ЛЭД до операции $1103,1 \pm 388,6$ мг, среднее количество баллов по III части шкалы UPDRS в периоде “выключения” составило $44,4 \pm 16,4$, разница между периодами “выключения” и “включения” по III части шкалы UPDRS составила $66,1 \pm 16,4\%$. У пациентов с нейромодуляцией STN начальные показатели программирования были следующими: монополярный режим нейростимуляции с 1 активным контактом из 4 на каждом электроде, вольтаж от 1,5 до 5,5 В ($2,62 \pm 1,06$ В), частота импульса от 120 до 160 Гц ($133,64 \pm 9,29$ Гц), длина импульса от 60 до 90 мкс ($67,27 \pm 15,06$ мкс). У пациентов с нейромодуляцией STN за 12 мес наблюдения выявлена статистически значимая разница при оценке динамики показателя двигательных нарушений по III части шкалы UPDRS в периоде “выключения” (ANOVA; $p < 0,0005$) и показателя ЛЭД (ANOVA; $p < 0,00001$).

Две пары электродов одновременно имплантированы у 11 человек (14%), из них 4 мужчины и 7 женщин, средний возраст $56,9 \pm 7,9$ года, длительность заболевания $13,2 \pm 3,7$ года, длительность приема ЛСЛС $8,1 \pm 3,7$ года. Через 1 мес после операции при нейростимуляции STN было достигнуто уменьшение среднего количества баллов по III части шкалы UPDRS в периоде “выключения” до $16,7 \pm 8,4$, среднее значение ЛЭД снизилось до $566,7 \pm 218,8$ мг (W; $p < 0,05$). При развитии дискинезий на фоне нейростимуляции STN проводилась замена активных электродов, расположенных в GPi, что позволило значительно уменьшить дискинезии у 5 пациентов (6%).

В GPi с двух сторон электроды имплантированы у 10 человек (13%), из них 2 мужчины и 8 женщин, средний возраст $55,5 \pm 7,0$ года, длительность заболевания $10,9 \pm 3,8$ года, длительность приема ЛСЛС $8,7 \pm 3,7$ года. У пациентов был запрограммирован монополярный режим нейромодуляции с 1 активным контактом из 4 на каждом электроде; вольтаж от 1,5 до 3 В ($2,48 \pm 0,92$ В), частота импульса от 130 до 140 Гц ($131,43 \pm 7,56$ Гц), длина импульса от 60 до 90 мкс ($66,43 \pm 14,96$ мкс). Было достигнуто статистически значимое уменьшение среднего количества баллов по III части шкалы UPDRS в периоде “выключения” до $11,7 \pm 5,4$, среднее значение

ЛЭД снизилось через 1 мес после операции до $645,0 \pm 180,7$ мг и далее сохранялось на протяжении 12 мес (ANOVA; $p < 0,005$).

При анализе продолжительности периода “выключения” у 50 пациентов при НГСГМ (из них 10 – с нейромодуляцией GPi, 40 – с модуляцией STN) выявлена статистически значимая разница в виде значительного уменьшения показателя через 1 мес (W; $p = 0,00003$).

В Vim с двух сторон электроды имплантированы 3 пациентам (4%), 1 мужчине и 2 женщинам, средний возраст $55,1 \pm 8,7$ года, длительность заболевания $10,2 \pm 3,6$ года, длительность приема ЛСЛС $7,1 \pm 2,3$ года, среднее значение ЛЭД до операции $791,7 \pm 142,2$ мг, среднее значение оценки по III части шкалы UPDRS в периоде “выключения” составило $58,0 \pm 2,0$ балла. Наиболее инвалидизирующим симптомом заболевания у этих пациентов был выраженный тремор конечностей, плохо купируемый медикаментозно. Начальные показатели нейромодуляции были следующие: монополярный режим нейростимуляции с 1 активным контактом из 4 на каждом электроде; амплитуда от 0,6 до 3,2 В ($2,29 \pm 0,8$ В), частота импульса от 130 до 160 Гц ($130,4 \pm 6,49$ Гц), длина импульса от 60 до 120 мкс ($65,56 \pm 14,5$ мкс). Было достигнуто уменьшение оценки по III части шкалы UPDRS в периоде “выключения” до $26,7 \pm 4,2$ балла ($p < 0,05$), в основном за счет уменьшения интенсивности тремора, показатель ЛЭД после операции существенно не изменился – $758,3 \pm 212,6$ мг ($p > 0,05$).

На протяжении НГСГМ оценка повседневной активности по шкале Шваба–Ингланда в периоде “выключения” статистически значимо изменялась через 12, 24, 36 мес (W; $p = 0,0001$; $p = 0,0004$; $p = 0,018$ соответственно).

Оценка когнитивной функции пациентов по шкале MMSE на этапе отбора составила 30,0 [28,5; 30,0] балла и не имела статистически значимых изменений на протяжении 4 лет НГСГМ (W; $p > 0,05$). Статистически значимая разница показателя по GDS-15 наблюдалась через 1 мес в виде снижения (W; $p = 0,006$), а через 2 года – в виде повышения значений (W; $p = 0,022$).

Существенное улучшение показателей качества жизни, оцененных с помощью опросника PDQ-39 у пациентов с БП на протяжении НГСГМ, было зарегистрировано по таким разделам, как активность в повседневной жизнедея-

тельности, мобильность, стигмы в течение 1-го и 2-го года работы нейростимулятора (W; $p < 0,05$). Нейромодуляция способствовала большей самостоятельности пациентов и снижению необходимости в посторонней помощи в течение 2 лет, что отражалось как на эмоциональном благополучии, так и на отношении пациента к своему заболеванию (W; $p < 0,05$).

Улучшение мобильных функций пациента является критерием успешности проведенной коррекции нейромодуляции и медикаментозной терапии при сведениях к минимуму или отсутствию побочных эффектов.

Во время нейромодуляции у пациентов из группы наблюдения развился ряд нежелательных эффектов. Повышение массы тела наблюдалось у 40 пациентов (52%) с нейромодуляцией STN, у 7 пациентов (9%) с нейромодуляцией GPi и 1 пациентки (1,3%) с нейромодуляцией Vim. При этом увеличение массы тела в среднем не превышало 10 кг и корректировалось соблюдением низкокалорийной диеты.

Развитие аксиальной симптоматики в виде апраксии ходьбы, учащения застываний (freezing), нарушения инициации ходьбы наблюдалось у 8 пациентов (10%) с нейромодуляцией STN, у 1 пациента (1,3%) с нейромодуляцией GPi и 1 пациентки (1,3%) с нейромодуляцией Vim. Нарушения инициации ходьбы корректировались изменениями параметров нейромодуляции и стереотипа ходьбы с использованием маршевой ходьбы, звукового сопровождения или счета, но в ряде случаев без значительного улучшения. Речевые нарушения в виде значительного усугубления неразборчивости речи наблюдались у 5 пациентов (6,5%) через 1 год нейромодуляции STN и потребовали коррекции параметров работы нейростимулятора. Хореоформные или дистонические гиперкинезы, подобные леводопаминдуцированным дискинезиям, возникали у 35 пациентов (45%) при нейромодуляции STN на этапах первичного программирования и обычно исчезали или значительно регрессировали при изменении параметров стимуляции и коррекции доз ЛСЛС. Импульсивно-компульсивные изменения поведения в послеоперационном периоде выявлялись у 20 человек (26%) при нейромодуляции STN в виде гипомании, пандинга, игромании, гиперсексуальности, что потребовало коррекции параметров нейромодуляции. Транзитор-

ные психические расстройства в виде органического психоза наблюдались у 2 пациентов (2,5%) при нейромодуляции STN, в виде органического галлюциноза, нарушения сна с кошмарными сновидениями в адаптационный период (1 год) – у 3 человек (3,9%) при нейромодуляции STN, а в виде эпизодов депрессии и апатии – у 3 человек (3,9%) при нейромодуляции STN; все эти нежелательные явления потребовали изменения параметров нейромодуляции, консультации психиатра и назначения корректирующего лечения с положительным эффектом.

Таким образом, НГСГМ – это эффективный способ коррекции основных моторных симптомов заболевания и побочных эффектов медикаментозной терапии БП, имеющий свои показания и противопоказания. Для наиболее адекватной коррекции симптомов заболевания необходимы тщательный отбор и динамическое наблюдение пациентов квалифицированными

неврологами и нейрохирургами в специализированном центре с оценкой эффективности и безопасности проводимого лечения.

Список литературы

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 384 с.
2. Иллариошкин С.Н. и др. Возможности инвазивных методов лечения развернутых стадий болезни Паркинсона. Методические рекомендации. М., 2016. 59 с.
3. Иллариошкин С.Н. и др. Глубокая электростимуляция головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях: взгляд невролога. Неврн. бол. 2011;1:2-8.
4. Liu Y et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. J. Neurosurg. 2014;121(3):709-18.
5. Odekerken VJ et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. Lancet. Neurol. 2013;12(1):37-44.
6. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. Expert Rev. Neurother. 2010;10:1847-57.

Роль нарушений сна в развитии и прогрессировании болезни Альцгеймера

В.Ю. Лобзин, И.В. Литвиненко, К.А. Колмакова

*ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова”
Минобороны России (Санкт-Петербург)*

Нейродегенеративные заболевания, приводящие к деменции, — одна из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Болезнь Альцгеймера (БА) среди причин ослабумливающих процессов уверенно занимает лидирующее место, на ее долю приходится 62–67% всех деменций. За более чем 115-летнюю историю изучения заболевания предложено как минимум 14 различных гипотез и теорий ее возникновения, а самой удобной для понимания и вызывающей наименьшее число противоречий является амилоидная гипотеза, предложенная J.A. Hardy и G.A. Higgins в 1992 г. Дальнейшие исследования в русле этой гипотезы, основным вектором развития которых был поиск потенциальных лекарственных субстанций, направленных на уменьшение синтеза и агрегации амилоидного белка (Аβ), его олигомеров или амилоидных бляшек (АБ), во многом оказались безуспешными. В большой степени это произошло из-за отсутствия понимания механизмов баланса Аβ — отношения активности процессов синтеза, агрегации и элиминации белка из паренхимы мозга. По современным представлениям, наряду с олигомеризацией и образованием АБ при БА прогрессивно угасает активность расщепляющих белок ферментов — неприлизина, матриксных металлопротеиназ (типов 2 и 9), KLK-пептидаз (ферментов лизосом и протеосом). Снижается возможность транспорта АБ через гематоэнцефалический барьер с помощью лиганд-рецепторных белков (LRP-1 и LRP-2), отмечается накопление Аβ в стенках церебральных артерий, и затрудняется его выведение через периваскулярные пространства Вирхова–Робена и глимфатическую систему. Активность последней в немалой степени зависит от системных гемодинамических параметров, в особенности от пульсового артериального давления и величины диастолического артериального давления в ночное время, эластико-тонических свойств сосуда, генотипа ApoE и качества ночного сна.

Важно напомнить, что БА — не просто хроническое прогрессирующее заболевание, а многоэтапный патологический процесс, представляющий собой многолетний “континуум”, длительность которого от дебюта до клинической манифестации нередко превышает 15–25 лет. Именно в молодом и среднем возрасте происходит нарушение отношения процессов синтез/элиминация Аβ, и одной из причин такого нарушения является недостаток или низкое качество ночного сна. В норме в фазу медленного сна (SWS, N3) на фоне снижения уровня норадреналина в мозге происходят расширение интерстициального пространства и улучшение глимфатического клиренса [1].

Расстройства сна связаны с риском развития в будущем как когнитивных нарушений в целом, так и БА: пожилые женщины, спящие менее 5 ч за ночь, через 2 года имели более низкие показатели когнитивного статуса, чем те, кто спал более 7 ч в сутки [2]. Эффективность сна (т.е. отношение время сна/время в постели) была значительно меньше у пожилых лиц без когнитивных нарушений, но имевших отложение Аβ в головном мозге (амилоидопозитивных) в сравнении с амилоиднегативными. Пожилые женщины с умеренным или тяжелым синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) имели в 1,85 раза более высокий риск развития деменции в течение 5 лет в сравнении с женщинами с легким СОАС или его отсутствием [3].

Показано, что даже однократная депривация сна приводит к повышению амилоидной нагрузки у здоровых молодых лиц ($p < 0,0001$) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандом Аβ (^{18}F -флорбетабен) [4]. По данным ПЭТ, среди лиц в возрасте 51 ± 5 лет без деменции при динамическом исследовании через 5 лет наиболее высокую амилоидную нагрузку имели те, у которых средняя продолжительность ночного сна не превышала 6 ч, в сравнении с теми, кто спал более 7 ч [5]. По данным круп-



нейшего исследования Whitehall II с участием 7959 человек с 25-летним периодом наблюдения лиц 45–59 лет, показано, что вне зависимости от социодемографических, поведенческих, кардиальных, метаболических факторов риска вероятность деменции была выше на 30% у лиц с недостаточной продолжительностью ночного сна.

Среднее повышение уровня тау-белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) здорового человека в возрасте 30–60 лет при однократной депривации сна – 50%. При этом время полувыведения для вышеуказанного белка – около 10 сут для мыши и почти 20 сут для человека. Поэтому хроническая депривация сна может приводить также и к накоплению тау-белка в церебральной паренхиме [6]. Кроме того, медленноволновая активность во время NREM-фазы сна снижается на доклинической стадии БА и коррелирует с накоплением тау-белка: у пациентов с выраженностью когнитивных нарушений по шкале клинической оценки деменции (Clinical Dementia Rating Scale) от 0 до 0,5 балла отмечено накопление тау-белка в проекции орбитофронтальной, энторинальной коры, парагиппокампальной извилины и нижнетеменных отделах коры [2].

Не менее важным является и вопрос регуляции сна при участии орексин-гипокретиновой системы: на экспериментальных моделях показано, что удаление гена орексина у трансгенных по *APP/PS1* мышей приводило к увеличению времени сна и значительному снижению амилоидной нагрузки. При нарколепсии (ассоциированной с дефицитом орексина) отмечается снижение уровней Аβ, тау, фосфорилированного тау в ЦСЖ, а также отложения Аβ при ПЭТ с питтсбургским лигандом В. Применение антагониста орексина алморексанта в доклинических исследованиях приводило к значительному уменьшению амилоидной нагрузки: в исследованиях на трансгенных мышцах с мутацией альцгеймеровского гена *APP* показано снижение относительного числа амилоидных бляшек и снижение уровня Аβ в интерстициальной церебральной жидкости; противоположный эффект выявлен при внутрижелудочковом введении орексина [7]. Более того, применение антагониста орексина II поколения – суворексанта, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) для лечения инсомнии, при-

водило к более существенному уменьшению амилоидной нагрузки у трансгенных по *APP/PS1* мышей. Лечение СОАС с применением метода создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) у пожилых женщин в течение 4 мес приводило к увеличению продолжительности фазы медленного сна (slow wave sleep, SWS), что коррелировало со снижением уровня наиболее патогенной формы белка Аβ-42 в ЦСЖ.

Как упоминалось выше, среди факторов, негативно влияющих на работу глимфатической системы во время SWS-фазы сна, отмечаются ночная артериальная гипертензия и отсутствие физиологического снижения артериального давления. Установлено, что 64,8% пациентов с БА, несмотря на отсутствие клинических признаков и диагноза артериальной гипертензии, не имеют достаточного снижения артериального давления в ночные часы. По нашим данным, отсутствие достаточного снижения артериального давления в ночное время приводит к недостаточной элиминации Аβ из паренхимы мозга, что характеризуется более высокими уровнями амилоидного белка в ЦСЖ ($312,6 \pm 60,6$ пг/мл) по сравнению с пациентами с достаточным снижением артериального давления ($194,4 \pm 53,2$ пг/мл). Таким образом, недостаточное функционирование глимфатической системы в фазу SWS создает предпосылки для более высокого уровня Аβ в паренхиме мозга и образования Аβ. Естественным образом, нарушение гемодинамических параметров сказывается и на качестве ночного сна: у пациентов с недостаточным ночным снижением артериального давления отмечается значительное ухудшение показателей сна по Питтсбургскому опроснику для определения индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index) в сравнении с пациентами, имевшими достаточное (на 10–20%) снижение артериального давления ночью ($18,7 \pm 4,6$ и $7,5 \pm 2,4$ балла соответственно) [8].

Терапевтические подходы к профилактике дисфункции периваскулярно-глимфатической системы и, соответственно, развития БА пока неэффективны из-за отсутствия препаратов, влияющих именно на SWS-фазу сна. Регрессионный анализ данных более чем 268 000 пациентов старше 50 лет, страдавших инсомнией, показал повышение риска развития БА в 1,79 раза, несмотря на прием препаратов из группы “Z-гипнотиков” [9]. Поэтому определяющее

значение имеют профилактические мероприятия, направленные на соблюдение гигиены сна, коррекцию сосудистых факторов риска, обеспечение правильного питания и адекватной физической активности.

Список литературы

1. Reddy OC, van der Werf YD. The sleeping brain: harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. *Brain Sci.* 2020;10(11):868.
2. Lucey BP. It's complicated: the relationship between sleep and Alzheimer's disease in humans. *Neurobiol. Dis.* 2020;144:105031.
3. Yaffe K et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011;306(6):613-9.
4. Shokri-Kojori E et al. β -amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2018;115(17):4483-8.
5. Winer JR et al. Sleep disturbance forecasts β -amyloid accumulation across subsequent years. *Curr. Biol.* 2020;30(21):4291-8.e3.
6. Barthélemy NR et al. Sleep deprivation affects tau phosphorylation in human cerebrospinal fluid. *Ann. Neurol.* 2020;87(5):700-9.
7. Kang JE et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science.* 2009;326(5955):1005-7.
8. Лобзин В.Ю. и др. Артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера. Пролог к нейродегенерации. *Артер. гиперт.* 2019;25(2):122-33.
9. AlDawsari A et al. Use of sedative-hypnotic medications and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022;88(4):1567-89.



Когнитивные нарушения у перенесших COVID-19: “туман в голове” или дебют нейродегенерации?

В.Ю. Лобзин, И.В. Литвиненко, В.А. Пушкарёв

*ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова”
Минобороны России (Санкт-Петербург)*

Актуальность последствий пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не вызывает сомнений. К настоящему времени общее число заболевших COVID-19 в мире превысило 500 млн., умерших – 6 млн. человек. Одной из наиболее значимых проблем среди формирующихся последствий перенесенной инфекции COVID-19 являются когнитивные нарушения, которые отмечаются у 18–40% реконвалесцентов [1]. В структуре последствий многих респираторных вирусных инфекций (гриппа, парагриппа, аденовирусной инфекции) нередко на первый план выходит стойкий астенический синдром. Для COVID-19, по некоторым данным, частота развития таких проявлений может достигать 68%, а регистрируются они в течение 6 мес после выздоровления. Однако 25% переболевших COVID-19 (даже при легком течении заболевания) через 12 мес после болезни отмечали нарушения памяти, которые подтвердились и при объективном исследовании [2].

В этой связи представляют интерес работы, в которых изучаются нейротоксические механизмы вируса SARS-CoV-2. На сегодняшний день установлено, что возбудитель имеет прямую тропность к нейронам и глиальным клеткам (нейротропизм), проникая в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) или посредством ретроградного аксонального транспорта через обонятельные нейроны. Возбудитель может вызывать повреждение интракраниальных артерий и коагулопатию, сопряженные с ишемическим/геморрагическим повреждением мозга. Вирус SARS-CoV-2 вызывает системные воспалительные реакции, цитокиновый шторм и вторичное повреждение мозга. Кроме того, определенный вклад в развитие нарушений функций нервной системы может вносить и ишемическое повреждение, опосредованное респираторным дефицитом [3].

Какова возможная роль SARS-CoV-2 в развитии нейродегенерации? Еще в 2017 г., до появления в мире данных о SARS-CoV-2, была предложена инфекционная гипотеза развития болезни Альцгеймера (БА), а в качестве возможных триггерных агентов стали рассматриваться возбудители бактериальной и вирусной природы. Например, вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), внедряясь в слизистую оболочку полости рта или носа, способен проникать, соответственно, в тригеминальный узел или обонятельную луковицу, где может длительно персистировать, а при определенных условиях – активироваться и быстро проникать в ЦНС. Периодическая реактивация с аксональным перемещением вновь реплицированных вирусов сопровождается клинической манифестацией в виде везикулярной сыпи или изъязвлений. Однако возможно движение вирусов и в другую сторону (о чем ранее не было известно), в результате чего они распространяются в ЦНС и могут вызывать продуктивную инфекцию, которая обычно бывает легкой (или даже латентной) [4]. В частности, новые вирионы могут поражать лимбическую систему, в том числе гиппокамп, таламус и амигдалу. Действительно, при герпетическом энцефалите основной зоной поражения является именно лимбическая система, что, вероятно, вызвано инвазией ВПГ-1 через обонятельную луковицу из обонятельного эпителия [5].

Развивающееся в ответ на проникновение возбудителя нейровоспаление, не сопровождаясь, как правило, видимыми клиническими проявлениями, характеризуется накоплением и активацией (через клеточные и молекулярные иммунные факторы) астроцитов и микроглии, которые, в свою очередь, являются резидентными иммунными клетками ЦНС и играют важную роль в регуляции гомеостаза мозга на протяжении всей жизни. Возбудитель, активируя глиаль-

ные клетки, провоцирует высвобождение медиаторов воспаления – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α , интерферона- γ . При COVID-19 отмечено нарушение целостности ГЭБ, которое приводило к повышению его проницаемости для цитокинов (ИЛ-1 β), а также к активации IBA1+ микроглии, GFAP+ астроцитов в обонятельной луковице и стволе мозга, но не в коре головного мозга. Отмечено снижение числа нейробластов и незрелых нейронов DCX+/NeuN+ в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа [6].

Наиболее распространенный термин для характеристики симптомов у реконвалесцентов, переболевших COVID-19, – так называемый “brain fog” (“туман в голове”), основными проявлениями которого служат заторможенность, замедленность мышления, трудность сосредоточения, спутанность сознания, недостаточность концентрации, забывчивость и т.д. Вышеуказанные нарушения чаще отмечались у мужчин (42,3%), чем у женщин (29,1%) [7]. Среди 740 лиц в среднем возрасте 49 (38–59) лет, перенесших COVID-19, через 7,6 \pm 2,7 мес после заболевания у госпитализированных пациентов в сравнении с амбулаторными была выше вероятность развития когнитивных расстройств, а также риски развития нарушений отдельных когнитивных доменов – внимания (относительный риск (ОР) 2,8 (1,3–5,9)), беглости речи (ОР 3,0 (1,7–5,2)), памяти (ОР 2,2 (1,3–3,8)) [8]. Для оценки выраженности когнитивного дефицита после перенесенного COVID-19 использовались различные шкалы, которые показали разную информативность в исследованиях: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment) использовалась в 6 исследованиях, при этом частота выявления нарушений составила 28%, краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) применялась в 2 исследованиях (частота нарушений 19%), тест слежения – в 3 исследованиях (11%), символьно-цифровой тест – в 3 исследованиях (7%), батарея лобных тестов – в 3 исследованиях (61%), телефонное интервью по оценке когнитивного статуса – в 6 исследованиях (17%), речевая активность (литеральная и категориальная) – в 2 исследованиях (11%) [9].

В значительной степени COVID-19 оказывает влияние на заболеваемость и на смертность лиц с уже имеющимися когнитивными нарушениями

и деменцией. Так, ретроспективный анализ баз данных США (61,9 млн. взрослых, перенесших COVID-19) показал, что пациенты с деменцией имеют более высокий риск заражения COVID-19 – ОР 2,00 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,94–2,06), при этом для пациентов с сосудистой деменцией ОР составил 3,17 (95% ДИ 2,97–3,37), а для пациентов с БА – 1,86 (95% ДИ 1,77–1,96).

У 310 пациентов с COVID-19 и наличием неврологических симптомов в остром периоде отмечались более высокие уровни общего тау-белка, NfL, GFAP, pTau-181, pTau/A β -42, коррелировавшие с содержанием С-реактивного белка в плазме крови, что могло свидетельствовать о повреждении ГЭБ, быстром развитии нейровоспаления, повреждении астроглии и нейронов. Кроме того, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания сопровождалось повышением уровня NfL в плазме крови, что указывает на выраженное нейроаксональное повреждение после COVID-19 [10].

Согласно последним данным, носительство патологической изоформы ApoE- ϵ 4/4 в значительной степени повышает риск тяжелого течения COVID-19, риск развития легочного отека и цитокинового шторма, а необходимость искусственной вентиляции легких при этом возрастает в 2,31 раза [11]. Можно предположить, что генотип ApoE обуславливает нейротропность SARS-CoV-2, а сам вирус проявляет выраженные нейротропные свойства у носителей ApoE- ϵ 4/4: у них отмечаются реактивный астроглиоз и фрагментация ядра, при этом применение ремдесвира ингибирует указанные проявления [12]. Кроме ApoE, возможно влияние и других генов – показано, что некоторые схожие полиморфизмы гена *OAS1* отвечают за активацию микроглии и индукцию фагоцитоза синапсов [13].

Представляют интерес данные морфометрических исследований головного мозга перенесших COVID-19 людей. Так, среди 782 пациентов с проведенными в динамике магнитно-резонансными морфометрическими исследованиями (из них 394 до и после (135 \pm 72 дня) перенесенной болезни) отмечено уменьшение объемных показателей парагиппокампальной извилины, латеральной орбитофронтальной коры, периренальной коры [14]. Вероятно, таких изменений в большей степени следует ожидать у лиц, перенесших COVID-19 с развитием гипосмии. В частности,

снижение метаболизма глюкозы при позитронно-эмиссионной томографии головного мозга у пациентов с постковидным синдромом и персистирующей аносмией (через 132 ± 31 день после болезни) было выявлено в проекции парагиппокампальной извилины и зрительного бугра [15].

Таким образом, механизмы возникновения когнитивных нарушений после COVID-19 на сегодняшний день изучены недостаточно. Установлены их особенности и представлены данные о возможных путях индукции нейродегенеративных изменений после заболевания. Потенциально можно выделить несколько путей и механизмов развития нейродегенерации.

1. Образование и отложение Аβ может быть обусловлено тем, что Аβ – белок с противомикробными свойствами, продуцирующийся в ответ на нейроинвазию как часть врожденного иммунного ответа.

2. Аллель АпоЕ-ε4 является фактором риска как для БА, так и для COVID-19, он нарушает проницаемость ГЭБ, затрудняет элиминацию Аβ из паренхимы мозга.

3. Провоспалительные цитокины могут проникать через поврежденный ГЭБ, а воспалительные изменения в нервной ткани могут приводить к развитию когнитивных нарушений.

4. SARS-CoV-2 может индуцировать активацию микроглии, что приводит к гибели нейронов; активация микроглии сопровождается оксидативным стрессом, а увеличение уровня оксида азота характеризуется нейротоксическими свойствами и может инициировать развитие БА.

Дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации при COVID-19 послужит основой для разработки методов лечения возникающих неврологических осложнений.

Список литературы

1. Henneghan AM et al. Cognitive impairment in non-critical, mild-to-moderate COVID-19 survivors. *Front. Psychol.* 2022;13:770459.
2. Huang L et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398(10302):747-58.
3. Heneka MT et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 2020;12(1):69.
4. Lewandowski G et al. Herpes simplex type 1 infects and establishes latency in the brain and trigeminal ganglia during primary infection of the lip in cotton rats and mice. *Arch. Virol.* 2002;147(1):167-79.
5. Mori I et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology.* 2005;334(1):5-8.
6. Klein R et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. *Res. Sq.* 2021 Oct;rs.3.rs-1031824. doi: 10.21203/rs.3.rs-1031824/v1. Preprint.
7. Vyas A et al. Mild cognitive impairment in COVID-19 survivors: measuring the brain fog. *Int. J. Mental Health.* 2021. doi: 10.1080/00207411.2021.1988402
8. Becker JH et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 Infection. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(10):e2130645.
9. Daroische R et al. Cognitive impairment after COVID-19 – a review on objective test data. *Front. Neurol.* 2021;12:699582.
10. Ameres M et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J. Neurol.* 2020;267(12):3476-8.
11. Kuo CL et al. APOE ε4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2020;75(11):2231-2.
12. Wang C et al. ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response. *Cell Stem Cell.* 2021;28(2):331-42.e5.
13. Magusali N et al. A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the *OAS1* gene. *Brain.* 2021;144(12):3727-41.
14. Douaud G et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *MedRxiv.* 2022 Mar;2021.06.11.21258690. doi: 10.1101/2021.06.11.21258690. Preprint.
15. Sollini M et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021;48(10):3187-97.

Антероколлис при различных формах паркинсонизма: выбор мышц-мишеней для ботулинотерапии

И.В. Милухина, И.А. Котомин, Д.С. Сусин

ФГБУН “Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой” РАН (Санкт-Петербург)

Дистония – двигательное расстройство, характеризующееся длительными или прерывистыми мышечными сокращениями, которые вызывают патологические, часто повторяющиеся движения, позы или и то и другое [1]. Известно, что дистония обусловлена большим количеством различных причин, она может возникать как изолированный клинический признак или может быть связана с другими неврологическими нарушениями, особенно при расстройствах, которые проявляются паркинсонизмом [2, 3]. Подавляющее большинство функциональных и структурных данных свидетельствует о вовлечении базальных ганглиев и связанных с ними сетей в различные типы дистонии [4]. Всё больше свидетельств также указывают на дисфункцию мозжечковых путей как на вероятную причину дистонии [5]. С учетом результатов анатомических и функциональных исследований предполагается, что пути мозжечка и базальных ганглиев тесно взаимосвязаны в патогенезе дистонии: дисфункция дофаминергических путей в базальных ганглиях может изменять мозжечковые цепи, и наоборот. Вероятно, этим обусловлена высокая частота встречаемости дистонии при болезни Паркинсона (БП) и атипичном паркинсонизме.

При БП дистония встречается у 40% пациентов; при мультисистемной атрофии (МСА), прогрессирующем надъядерном параличе и кортикобазальной дегенерации вплоть до 90% случаев характеризуются развитием дистонии [6]. Во многих работах отмечается, что положительный семейный анамнез по БП часто встречается при идиопатической изолированной дистонии. Например, 11% из 1000 пациентов с цервикальной дистонией имели положительный семейный анамнез по БП, а у 3 из 17 больных с синдромом Мейжа был родственник первой степени, страдающий БП [7, 8]. Нейровизуализационные ис-

следования подтверждают дисфункцию дофаминергических структур при дистонии. Снижение поглощения D2-подобных радиолигандов выявлено у больных с писчим спазмом, цервикальной дистонией, почти бессимптомной цервикальной дистонией и у носителей мутаций в генах *DYT1* и *DYT6* [9].

Наиболее частым вариантом цервикальной дистонии у пациентов с паркинсонизмом является антероколлис. Антероколлис – выраженное сгибание шеи более чем на 45°, непропорциональное сгибанию туловища [10]. Пациенты, страдающие антероколлисом, не могут удерживать голову поднятой, дополнительно могут наблюдаться латероколлис или тортикоколлис. Антероколлис сопровождается выраженным нарушением качества жизни больного, болевым синдромом, функциональными нарушениями, затрудняет ходьбу и прием пищи, усугубляет имеющуюся сиалорею. Исторически сложилось так, что его наличие считалось значимым диагностическим признаком для МСА, однако антероколлис встречается и при других нейродегенеративных заболеваниях: так, например, частота встречаемости антероколлиса при БП составляет 2,8% у мужчин и 8,3% у женщин [10].

В соответствии с концепцией COL-CAP (collum–caput – шея–голова) к мышцам, вовлеченным в формирование паттерна антероколлиса, относятся грудино-ключично-сосцевидная мышца (ГКСМ), передняя и средняя лестничные мышцы, длинная мышца шеи, мышца, поднимающая лопатку [11]. Наиболее современным подходом к ботулинотерапии антероколлиса является инъекция в глубокие сгибатели шеи [12]. Дистония данных мышц может объяснить, почему у части пациентов с антероколлисом, у которых ранее оценивались только поверхностные мышцы (ГКСМ, лестничные), признаков дистонических нарушений тонуса выявлено не было.



В большинстве исследований не учитывается, является ли дистония идиопатической или ассоциирована с нейродегенеративным заболеванием. Необходимо подчеркнуть, что антероколлиз при паркинсонизме в отличие от идиопатического антероколлиса является крайне гетерогенным по этиопатогенезу синдромом: предполагается 3 основных механизма его формирования. Основным механизмом развития синдрома “свисающей головы” – дистония; также рассматривается роль миопатии мышц-разгибателей шеи в формировании данного синдрома, а еще одной причиной является применение дофаминергических препаратов. До сих пор ведутся споры как о преобладающем механизме в развитии антероколлиса, так и о мышцах, формирующих паттерн этого двигательного расстройства [13].

Доказательства миопатических изменений при антероколлизе были представлены в многочисленных исследованиях, однако нельзя исключить, что наблюдаемые изменения могут быть вторичными по отношению к растяжению мышц [14]. Следует также учитывать сложности интерпретации электромиографии (ЭМГ) в отсутствие надлежащего контроля. Ранее гипотезы о преобладающей роли дистонии и мышечной ригидности в патогенезе антероколлиса подвергались критике на основании того факта, что ботулинотерапия демонстрировала слабый или умеренный эффект, однако это могло быть связано с неправильным выбором мышц-мишеней [15].

В настоящее время проведено крайне мало исследований антероколлиса у пациентов с паркинсонизмом, направленных на определение того, какая из конкурирующих гипотез об этиологии антероколлиса является правильной. В данном контексте особый интерес представляет работа G.J. Revuelta et al., в которой был оценен метаболизм мышц шеи у пациентов с паркинсонизмом (БП и МСА паркинсонического типа) и в группе с идиопатическим антероколлизом с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (КТ) и использующей ¹⁸F-фтордезоксиглюкозу (¹⁸F-ФДГ) [16]. У всех пациентов с БП наблюдался гиперметаболизм субзатылочных мышц и разгибателей шеи. Из 2 пациентов с идиопатической дистонией, которые были включены в исследование, у одного был обнаружен гиперметаболизм длинной мышцы шеи, а у дру-

гого – ГКСМ. У одного из них также имел место гиперметаболизм разгибателей шеи. Авторы предполагают, что гиперметаболические изменения, наблюдаемые в задней группе мышц, могут быть компенсаторными или связанными с явлениями миопатии; здесь требуются дополнительные исследования в большей группе пациентов.

Поскольку дистония по определению должна сопровождаться устойчивым сокращением мышц, любой инструмент, разработанный для оценки дистонии, должен точно и количественно фиксировать такое сокращение. Стандартно для данной цели используется игольчатая ЭМГ, однако это инвазивный метод с ограничением его применения для исследования глубокой мускулатуры, он относительно субъективный, технически сложный при антероколлизе и не стандартизированный для данной цели. Диагностические шкалы могут быть полезны для определения тяжести состояния и патологических поз, но не учитывают, являются ли эти позы результатом основного мышечного сокращения. Следовательно, отсутствие прямых доказательств дистонии при антероколлизе у пациентов с БП может быть следствием отсутствия адекватных инструментов для документирования данного явления, особенно в случае вовлечения глубоких, недоступных мышц. По этой причине мы использовали ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ для изучения гиперактивности мышц шеи у пациентов с БП и МСА с целью подтверждения дистонической природы антероколлиса и выявления группы мышц, ответственной за формирование патологической позы. Представляем первые результаты данного исследования в виде клинического случая.

Пациентка 69 лет. Считает себя больной с 2017 г., когда стала отмечать появление боли в левой руке, зимой 2018 г. появилась замедленность движений левой руки, весной 2018 г. присоединилось дрожание левой руки. С августа 2018 г. наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом БП, получала агонисты дофаминовых рецепторов с минимальным положительным эффектом. С осени 2019 г. появились недержание мочи и снижение артериального давления при переходе из горизонтального в вертикальное положение вплоть до синкопальных состояний. С декабря 2019 г. пациентка получает препараты леводопы, но выраженного положительного эффекта не отмечает. В 2020 г. обратилась в ФГБУН “Институт мозга человека

им. Н.П. Бехтеревой” РАН, где на основании клинических данных был поставлен диагноз МСА паркинсонического типа, направлена на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

По данным МРТ головного мозга (2020) выявлено: единичный очаг сосудистого характера в белом веществе правой лобной доли, смешанная заместительная гидроцефалия, фигура “ласточкиного хвоста” не визуализируется в правой ножке мозга, подкорковые структуры с признаками атрофии, периферические отделы лентиккулярных ядер отличаются пониженным сигналом в режимах T2 и SWI.

С весны 2020 г. у пациентки стала формироваться поструральная осевая деформация туловища (сочетание камптокормии и синдрома пизанской башни), по поводу которой она получала ботулинотерапию с выраженным эффектом. С 2021 г. присоединился асимметричный антероколлиз с минимальным правосторонним тортиколлизом. Пациентке была выполнена ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Пациентка не получала ботулинотерапию по поводу антероколлиса в течение последних 6 мес перед выполнением исследования. Процедура ПЭТ-КТ включала внутривенное введение радиофармпрепарата с последующим периодом его накопления в течение 45 мин в покое лежа на спине с закрытыми глазами в затемненном помещении. Затем пациентке были проведены низкодозовая КТ с захватом зоны от ключиц до макушки головы и 12-минутное ПЭТ-сканирование. Стандартная зона сканирования для головного мозга, таким образом, была увеличена вдвое. В процессе исследования выявилось диффузное снижение метаболизма глюкозы в коре обеих лобных долей с преобладанием в оперкулярных отделах, с правосторонней латерализацией (снижение на 11–16% при сравнении с центральными извилинами с учетом физиологической вариабельности). В теменных долях отмечался диффузный гипометаболизм глюкозы с преобладанием в правой доле (снижение на 10–13% при сравнении с центральными извилинами с учетом физиологической вариабельности). В чечевицеобразных ядрах регистрировалось выраженное снижение метаболизма глюкозы без значимой асимметрии, вплоть до отсутствия метаболизма. Изменений метаболизма глюкозы в остальных отделах коры больших полушарий, стволе мозга и мозжечке, превы-

шающих пределы физиологической вариабельности, не выявлялось. В ГКСМ с двух сторон отмечалось повышение захвата ^{18}F -ФДГ с преобладанием в левой мышце (рисунок, размещенный на 2-й обложке). В глубоких мышцах шеи и мышцах-разгибателях шеи изменений метаболизма выявлено не было.

Таким образом, был выявлен типичный для МСА паттерн нейрометаболизма, а также получена информация для выбора мышц-мишеней, на основании которой пациентке была проведена ботулинотерапия: под ультразвуковым контролем введен инкоботулотоксин типа А в дозе 100 ЕД. Через 3 нед после инъекции наблюдалось значительное уменьшение выраженности антероколлиса и болевого синдрома.

Для определения мышечной активности хорошо подходит ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, которая может использоваться в качестве количественного показателя. Полезным инструментом служит ПЭТ-КТ для выявления мышечной гиперактивности при дистонических состояниях. С учетом дороговизны и сложности процедуры целесообразно применять ее у пациентов с тяжелым антероколлизом в случаях неэффективности ранее проведенной терапии. Нейровизуализация в целом и оценка метаболизма головного мозга и мышц шеи с помощью ПЭТ в частности может стать ценным инструментом для изучения патофизиологии дистонии и определения подходов к терапии.

Список литературы

1. Jinnah HA et al. The focal dystonias: current views and challenges for future research. *Mov. Disord.* 2013;28(7):926-43.
2. Albanese A et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov. Disord.* 2013;28(7):863-73.
3. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журн. неврол. и психиатр.* С.С. Корсакова. 2013;113(3):85-9.
4. Sciamanna G et al. Impaired striatal D_2 receptor function leads to enhanced GABA transmission in a mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiol. Dis.* 2009;34(1):133-45.
5. Phukan J et al. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet. Neurol.* 2011;10(12):1074-85.
6. Yoon WT. Comparison of dystonia between Parkinson's disease and atypical parkinsonism: the clinical usefulness of dystonia distribution and characteristics in the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2018;52(1):48-53.
7. Berger HJ et al. Writer's cramp: restoration of striatal D_2 -binding after successful biofeedback-based sensorimotor training. *Park. Relat. Disord.* 2007;13(3):170-3.



-
8. Simonyan K et al. Abnormal striatal dopaminergic neurotransmission during rest and task production in spasmodic dysphonia. *J. Neurosci.* 2013;33(37):14705-14.
 9. Carbon M et al. Abnormal striatal and thalamic dopamine neurotransmission: genotype-related features of dystonia. *Neurology.* 2009;72(24):2097-103.
 10. Oyama G et al. Mechanism and treatment of dropped head syndrome associated with parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009;15(3):181-6.
 11. Finsterer J et al. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. *J. Neurol. Sci.* 2015;355(1-2):37-43.
 12. Seliverstov Y et al. A methodological approach for botulinum neurotoxin injections to the longus colli muscle in dystonic anterocollis: a case series of 4 patients and a literature review. *Clin Neurosci.* 2020;80:188-94.
 13. Revuelta GJ et al. Clinical subtypes of anterocollis in parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Sci.* 2012;315(1-2):100-3.
 14. Gdynia HJ et al. Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and 'dropped head'/'bent spine' syndrome. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009;15(9):633-9.
 15. Jankovic J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities. *Mov. Disord.* 2010;25(5):527-8.
 16. Revuelta GJ et al. An ^{18}F -FDG PET study of cervical muscle in parkinsonian anterocollis. *J. Neurol. Sci.* 2014;340(1-2):174-7.

Взаимоотношения депрессии и когнитивных нарушений у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона

М.Р. Нодель, Г.Ж. Махмудова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)

Классическая концепция болезни Паркинсона (БП) как заболевания преимущественно двигательной сферы за последние годы претерпела значительные изменения. Нейропсихиатрические нарушения (НПН) – когнитивные, аффективные, психотические расстройства – рассматриваются сегодня как характерные проявления заболевания, определяющие качество жизни пациентов [1–3].

Депрессия, тревога, апатия встречаются в среднем у 40–50% пациентов, что как минимум в 2–3 раза превышает частоту данных расстройств в соответствующей возрастной популяции [4, 5]. К моменту постановки диагноза недементные когнитивные расстройства (НДКР) отмечаются у 35% больных, а к 3,5 года от начала болезни они выявляются уже более чем у 50% пациентов [6].

Обращает на себя внимание частота сочетания эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с БП. В частности, у пациентов с НДКР частота депрессии составляет 60–70% в сравнении с 55% у пациентов без НДКР [7]. В связи с этим встает вопрос о вероятной патофизиологической общности эмоциональных и когнитивных нарушений при БП. Закономерно предположить, что патофизиологическая основа связей между этими нарушениями может быть различной. Обсуждаемые НПН могут быть параллельно развивающимися симптомами заболевания с общими нейротрансмиттерными нарушениями в системе функциональных связей, объединяющих базальные ганглии, структуры лимбической системы, премоторные отделы лобной коры. Когнитивные нарушения (вероятно, через негативные убеждения и неоптимальные стратегии поведения) могут вызывать или усугублять имеющиеся тревогу и/или депрессию, а также наоборот, эмоциональные нарушения

могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции.

Ранее нами были получены данные о негативном воздействии высокой личностной тревоги на нарушения управляющих когнитивных функций в начале заболевания [8]. Популяционные ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что депрессия повышает вероятность развития БП в 2–3 раза [9]. С одной стороны, депрессия рассматривается как один из ранних симптомов БП, который на несколько лет опережает симптомы паркинсонизма, с другой – она может быть проявлением функциональной предрасположенности моноаминергических систем к последующему развитию заболевания.

Нами получены свидетельства клинической неоднородности эмоциональных нарушений с началом на разных стадиях БП. Отмечено, что депрессия с началом на додвигательной стадии БП отличается более тяжелым течением и меньшей эффективностью дофаминергической терапии [10]. Характер и степень вероятного взаимовлияния эмоциональных и когнитивных нарушений на разных этапах БП требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования – уточнение характера связей между эмоциональными и когнитивными нарушениями на ранних стадиях БП.

Материал и методы

Обследован 61 пациент с диагнозом БП. Средний возраст составил $62,2 \pm 9,6$ года, средняя длительность БП – $2,5 \pm 1,6$ года. Критерии включения: возраст 45–80 лет; соответствие критериям диагноза БП; 1–2-я стадия по функциональной шкале Хен–Яра; отсутствие тяжелых когнитивных нарушений; отсутствие дофаминергической терапии или прием этих препаратов в стабильной дозе как минимум в течение 30 сут



Сравнение показателей когнитивных функций у пациентов с БП в зависимости от наличия симптомов депрессии

Показатель	Всего (n = 61)	Пациенты с симптомами депрессии (n = 48)	Пациенты без симптомов депрессии (n = 13)	p
Возраст, годы	62,2 ± 9,6	63,7 ± 8,7	56,8 ± 11,1	0,0203
Медиана [Q1; Q3]	63 [57; 69]	63,5 [58,8; 70]	59 [46; 63]	
Длительность БП, годы	2,5 ± 1,6	2,68 ± 1,73	1,7 ± 1,14	0,0579
Медиана [Q1; Q3]	2 [1; 3]	2,5 [1; 3,25]	1,7 [1; 2]	
Стадия 1, абс. (%)	21 (34)	12 (25)	9 (69)	0,0065
Стадия 2, абс. (%)	40 (66)	36 (75)	4 (31)	
Медиана MoCA [Q1; Q3], баллы	25 [23; 28]	24,5 [23; 26]	28 [24; 29]	0,0381**
SCOPA, общий балл	28 [24; 30]	27 [23; 29]	32 [30; 35]	0,0004*
Память и воспроизведение, баллы	10 [8; 11]	10 [8; 11]	11 [10; 12]	0,0456*
Управляющие функции, баллы	9 [8; 11]	9 [8; 10]	11 [10; 12]	0,0071*
Память (отсроченное воспроизведение), баллы	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	0,0008*
Тест Струпа, с				
1-я часть	17,7 ± 7,1	18,6 ± 7,7	14,4 ± 2,2	0,0573*
2-я часть	22,3 ± 8,2	23,5 ± 8,7	18,0 ± 3,8	0,0303*
3-я часть	33,8 ± 11,6	35,8 ± 12,1	26,5 ± 3,9	0,0084*

* По результатам точного теста Фишера.

** По результатам теста Манна–Уитни–Вилкоксона.

Обозначения: Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль.

перед включением в исследование; отсутствие приема препаратов с антидепрессивным, седативным действием; отсутствие тяжелой соматической патологии, которая может негативно влиять на двигательные и психические функции.

Применялись: унифицированная шкала оценки БП (УШОБП); опросник депрессии Бека (Beck et al., 1996); шкала апатии (Starkstein et al., 1992); опросник тревоги Спилбергера (Spielberger, 1983); шкала оценки когнитивных функций при БП (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-cognition, SCOPA-Cog) (Marinus et al., 2003); тест замены цифрового символа (тест символы–цифры) (Strauss et al., 2006); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (Nasreddine et al., 2004); тест соединения цифр и букв (Lezak, 1983); тест Струпа (Stroop, 1935). Пациенты включались в подгруппу с депрессией с учетом диагностических критериев депрессивного эпизода – наличия снижения настроения (продолжительностью не менее 2 нед) и/или ангедонии (продолжительностью не менее 2 нед).

Статистический анализ полученных результатов был проведен с использованием языка программирования R. Нормальность распределения

оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий – с помощью теста Левена. Для оценки различий средних значений независимых переменных в группах использовали дисперсионный анализ, для оценки различий медиан категориальных переменных – критерий Манна–Уитни–Вилкоксона. Для сравнения частоты распределения признаков в группе использовали точный тест Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Симптомы депрессии выявлены у 48 обследованных пациентов (79%). У 33% больных депрессивное расстройство по опроснику Бека соответствовало критериям легкой депрессии, у 31% – умеренной и выраженной степени тяжести, у 7% – тяжелой степени. В группе пациентов с симптомами депрессии у большинства больных отмечен высокий уровень личностной тревожности (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) (у 70 и 77% больных соответственно); у большинства больных без депрессии выявлен средний уровень ЛТ и РТ. Клинически значимая апатия диагно-

стирована у 52% пациентов с депрессией и у 38% пациентов без депрессии (различия по тяжести тревоги и апатии между группами достоверны; $p < 0,01$).

У 32 пациентов в анамнезе отмечались депрессивные эпизоды длительностью не менее 2 нед. У 12 больных (19%) они проявились за 5 лет и более до начала паркинсонизма, у 10 пациентов (16%) – в период менее 5 лет до начала паркинсонизма. У 21 пациента симптомы депрессии развивались параллельно появлению симптомов паркинсонизма.

Пациенты с симптомами депрессии отличались от больных без депрессии большей степенью снижения когнитивных функций по сумме баллов шкал оценки когнитивных функций – MoCA-тесту и SCOPA-Cog. Значимым отличием этих пациентов являлась большая выраженность нарушения управляющих когнитивных функций (оцененная по соответствующему разделу шкалы SCOPA-Cog) и тесту Струпа (таблица). Отмечена статистически значимая слабая и средней силы корреляционная связь между оценкой депрессии по опроснику Бека и суммарной оценкой когнитивных функций по MoCA-тесту ($r = -0,29$; $p < 0,05$), самооценкой когнитивных функций по подразделу шкалы качества жизни ($r = 0,36$; $p < 0,05$). Выявлена статистически значимая корреляционная связь средней силы между оценками управляющих функций (индекс интерференции, тест Струпа) и апатией ($r = 0,49$; $p < 0,05$), ЛТ ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

У пациентов с одновременным началом симптомов депрессии и паркинсонизма отмечена большая длительность выполнения 3-й части теста Струпа – $40,3 \pm 11,1$ с в сравнении с $29,2 \pm 9,6$ с у больных с проявлением депрессии до начала паркинсонизма. Длительность симптомов депрессии статистически значимо положительно коррелировала с оценкой внимания ($r = 0,7$; $p < 0,05$) по шкале SCOPA и отрицательно – со временем выполнения 2-й части теста соединения букв и цифр ($r = -0,38$; $p < 0,05$), 2-й части теста Струпа ($r = -0,33$; $p < 0,05$), т.е. при большей длительности симптомов депрессии отмечалась меньшая степень ухудшения управляющих когнитивных функций и внимания.

Обсуждение

В исследовании отмечена высокая частота симптомов депрессии (с преобладанием легкой и

средней тяжести) у пациентов с 1–2-й стадией БП. У пациентов с депрессией выявлена большая степень снижения управляющих когнитивных функций. При этом убедительных подтверждений влияния депрессии на снижение когнитивных функций у пациентов с БП получено не было. Полагаем, что депрессия легкой и умеренной степени тяжести не оказывает значимого влияния на проявления когнитивных нарушений у пациентов с БП. Вероятно, более значимо влияние депрессии на субъективную оценку когнитивных функций. В основе сочетания депрессии и нарушения управляющих лобных функций целесообразно обсуждать общие механизмы, прежде всего субкортикально-кортикальную дисфункцию. Дисфункцию премоторной коры головного мозга связывают с нарушением функционирования нейронных сетей, включающих базальные ганглии, структуры лимбической системы, латеральную и орбитальную префронтальную кору (медиальные отделы) [11].

В настоящей работе мы получили подтверждение накопленным ранее данным о связи ухудшения управляющих функций с апатией и ЛТ [12, 13]. Представляют интерес полученные новые данные об обратной связи между длительностью симптомов депрессии и тяжестью нарушений управляющих функций, внимания. Вероятно, в основе депрессии у больных, проявившейся на фоне прогрессирования нейродегенерации, лежит более тяжелые функциональные полиморфные нейротрансмиссионные нарушения в системе двусторонних нейронных подкорково-фронтальных связей, чем у пациентов с более длительным анамнезом аффективных нарушений. Для расширения представлений о гетерогенности депрессии у пациентов с БП, безусловно, требуется большая объективизация психопатологического анамнеза.

Таким образом, симптомы депрессии служат характерным проявлением ранних стадий БП. Депрессия может рассматриваться как показатель большей тяжести когнитивных и других нейropsychиатрических проявлений заболевания. С ухудшением управляющих когнитивных функций на ранних стадиях БП больше связаны апатия и ЛТ, чем депрессия. Обоснованием необходимости диагностики депрессии у пациентов с БП (с уточнением ее психопатологического характера и периода появления симптомов) является расширение при этом возможности прогно-



зирования особенностей дальнейшего течения заболевания.

Список литературы

1. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. Неврол. нейропсихиатр. психосомат. 2009;2:3-8.
2. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Неврол. журн. 2015;20(1):20-7.
3. Нодель М.Р. Болезнь Паркинсона: фокус на нейропсихиатрические нарушения. Рос. журн. гериатр. мед. 2020;3:205-11.
4. Marsh L et al.; NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov. Disord.* 2006;21(2):148-58.
5. Alzahrani H et al. Apathy in mild Parkinson's disease: neuropsychological and neuroimaging evidence. *J. Parkinsons Dis.* 2016;6(4):821-32.
6. Aarsland D et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2017;13(4):217-31.
7. Monastero R et al. The neuropsychiatric profile of Parkinson's disease subjects with and without mild cognitive impairment. *J. Neural Transm.* 2013;120(4):607-11.
8. Нодель М.Р. и др. Взаимосвязь когнитивных и аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Неврол. журн. 2016;21(6):338-43.
9. Wang S et al. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;86:186-92.
10. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона. Неврол. нейропсихиатр. психосомат. 2020;12(5):46-52.
11. Alzahrani H. et al. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2015;356(1-2):32-44.
12. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2014;19(1):9-15.
13. Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2018;23(4):176-83.

Фокальная дистония как нейропсихиатрическое расстройство

М.Р. Нодель¹, Н.И. Салоухина², В.А. Толмачева¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург)

Механизмы развития симптомокомплекса, который мы именуем фокальной дистонией, являются в течение многих лет предметом научных дискуссий. Динамичность гиперкинезов, тесная связь их проявлений с эмоциональным состоянием пациента, наличием корригирующих жестов позволяли рассматривать заболевание как психическое расстройство. Лишь во второй половине XX столетия С.Д. Marsden предложил термин «фокальная дистония» для блефароспазма, ормандибулярной дистонии, писчего спазма, цервикальной дистонии (ЦД), аксиальной дистонии, предполагая их тесную связь с генерализованной формой дистонии [1], а S. Fahn, R. Eldridge отметили, что психогенная дистония является крайне редким состоянием [2]. Таким образом, фокальная дистония стала рассматриваться как двигательное неврологическое заболевание, проявляющееся непроизвольным мышечным сокращением и формированием патологических поз. Внедрение в клиническую практику ботулинического токсина, его высокая эффективность в отношении гиперкинезов «окончательно» позволили вывести фокальную дистонию из категории психогенного расстройства.

Согласно современной концепции, дистония – нейросетевое расстройство с вовлечением соматосенсорной коры, ассоциативных сенсорных и моторных полей, субкортикальных структур, включающих базальные ганглии, таламус, структуры лимбической системы, мозжечок, ствол мозга [3]. Среди ведущих патофизиологических механизмов симптомов заболевания обсуждается роль измененной синаптической пластичности, нарушение сенсомоторной интеграции, дисфункция множественных нейротрансмисмитерных систем [4–6].

Мультисистемность патофизиологии мышечной дистонии объясняет широкий спектр не только двигательных, сенсорных, но и нейропсихиатрических проявлений заболевания. Исследо-

вания последних лет свидетельствуют о высокой частоте и клинической значимости нейропсихиатрических проявлений заболевания [7–10]. Депрессия, тревога, обсессивно-компульсивные расстройства у пациентов с фокальной дистонией встречаются чаще, чем в возрастной популяции. Самая высокая нейропсихиатрическая коморбидность отмечена у больных с ЦД. Так, частота этих расстройств у больных с ЦД, по данным разных авторов, составляет от 64 до 91% в сравнении с 28–35% в контрольной группе здоровых лиц [11–15]. Депрессия при данной форме дистонии встречается у 15–53% пациентов, тревога – у 24,4–83% больных [12, 13]. У пациентов с ЦД отмечен увеличенный в 4,5 раза риск возникновения таких тревожных расстройств, как социальная фобия, агорафобия и панические атаки [16].

Результаты ряда исследований свидетельствуют в пользу того, что нейропсихиатрические нарушения являются первичными проявлениями заболевания, а не следствием двигательного нарушения. Примерно в 50–70% случаев, по данным разных авторов, отмечено их появление до проявления дистонического феномена [11, 17]. Помимо этого тяжесть депрессии у пациентов с мышечной дистонией не коррелирует с тяжестью двигательных расстройств [18, 19].

Внимание к нейропсихиатрическим аспектам фокальной дистонии в значительной степени обусловлено результатами клинических исследований о значимом и даже в ряде случаев определяющем влиянии этих нарушений на качество жизни пациентов [7, 10, 13, 14]. Вопросы взаимоотношений дистонии, нейропсихиатрических нарушений и аспектов качества жизни (КЖ) пациентов требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования – уточнение связей нейропсихиатрических нарушений у пациентов с ЦД с тяжестью дистонии; оценка влияния аффективных, когнитивных, поведенческих нарушений на аспекты КЖ пациентов с ЦД; оценка



динамики депрессии и тревоги на фоне проведения ботулинотерапии.

Материал и методы

В исследование включен 61 пациент с ЦД (средний возраст $48,03 \pm 11,49$ года, средняя длительность ЦД $4,89 \pm 4,05$ года). Применялись шкала спастической кривошеи западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) и опросник качества жизни при ЦД (Cranio-cervical Dystonia Questionnaire, CDQ-24). Последний включает 5 субшкал: стигма, эмоциональное благополучие, боль, активность в повседневной жизни, общественной/семейной жизни. Также применялись опросники оценки тревоги Спилбергера–Ханина, депрессии Бека, импульсивности в поведении Баррата (BIS-11), шкала обсессивно-компульсивных симптомов Йеля–Брауна, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тест Струпа, тест запоминания 12 слов.

25 пациентов с ЦД наблюдались в динамике в течение 1 года на фоне терапии ботулиническим токсином. Введение препарата осуществлялось под контролем электромиографии и с ультразвуковой навигацией, используемый диапазон доз – 150–300 ЕД с периодичностью 1 раз в 3 мес. Для оценки тревоги и депрессии в динамике использовались шкала генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder 7 scale) и опросник для оценки состояния здоровья пациента (Patient Health Questionnaire-9).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США) и программы Microsoft Excel 2010. Для характеристики представленных данных использовались критерии описательной статистики, результаты представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена с двусторонней (two-tailed) проверкой статистической значимости с уровнем значимости $p < 0,05$. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 независимости номинальных признаков с уровнем степени значимости $p < 0,05$; для сравнения средних количественных переменных в независимых выборках – непараметрический критерий Манна–Уитни (U-test); для оценки значимости изменений показателей в независи-

мых выборках – критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Аффективные нарушения выявлены у большинства пациентов с ЦД: высокий уровень личностной тревоги – у 48 (78,69%), высокий уровень реактивной тревоги – у 27 больных (44,26%). Депрессия диагностирована у 41 пациента (67,21%) с преобладанием легкой и умеренной степени тяжести; выраженная депрессия – у 8 больных (13,11%). Когнитивные нарушения выявлены у 31 пациента (50,81%): средний балл по шкале MoCa составил $25,05 \pm 0,34$, что соответствует легким когнитивным нарушениям. Обсессивно-компульсивные расстройства отмечены у 32 человек (52,46%) с преобладанием расстройств легкой и умеренной степени. Значимые расстройства контроля над импульсивностью отмечены у 6 человек (9,84%), патологическая импульсивность – у 5 человек (8,2%).

Установлена статистически значимая корреляционная связь средней силы между суммарной оценкой КЖ и выраженностью двигательных (дистонических) нарушений по шкале TWSTRS ($r = 0,35$; $p < 0,01$). Между тяжестью дистонии и показателями аффективных, когнитивных функций, поведенческих расстройств статистически значимых связей отмечено не было.

Выявлена статистически значимая сильная и средней силы корреляционная связь между всеми оценками КЖ (суммарной и субшкал) по шкале CDQ-24 и показателями депрессии, тревоги ($r = 0,6–0,7$; $p < 0,001$), средней силы – между всеми оценками КЖ и обсессивно-компульсивными расстройствами ($r = 0,5–0,6$; $p < 0,001$). Получена статистически значимая средней силы корреляционная связь между суммарной оценкой КЖ, оценками активности в повседневной, общественной/семейной жизни и импульсивностью в поведении ($r = 0,5–0,6$; $p < 0,001$); между оценками стигматизации, эмоционального благополучия и показателем управляющих когнитивных функций (по индексу интерференции теста Струпа) ($r = 0,3$; $p < 0,05$).

При оценке показателей тревоги и депрессии в динамике на фоне ботулинотерапии отмечено уменьшение тревоги от максимального значения до начала терапии 13,48 балла до 8,20 балла на фоне лечения. Динамика среднего показателя депрессии при этом оказалась противополож-

ной: при начальном показателе 7,72 балла к 4-й контрольной точке оценка депрессии возросла до 10,12 балла, несмотря на наличие терапии и уменьшение тяжести дистонии.

Заключение

Результаты обследования у пациентов с ЦД подтвердили наличие широкого спектра нейропсихиатрических нарушений с преобладанием тревоги, депрессии, обсессивно-компульсивных расстройств. Показано, что нейропсихиатрические нарушения определяют КЖ больных. Выявлена значимая связь между снижением всех аспектов КЖ и депрессией, тревогой, обсессивно-компульсивными симптомами. Представляют интерес с позиции научной новизны результаты, свидетельствующие о негативном влиянии проявлений лобной дисфункции на эмоциональные и поведенческие аспекты КЖ. Показана связь между импульсивностью в поведении и снижением активности в повседневной, общественной/семейной жизни, а также между показателем управляющих когнитивных функций и оценкой пациентами своего эмоционального благополучия.

Отсутствие значимой корреляционной связи между степенью выраженности аффективных, поведенческих расстройств, когнитивной дисфункции и тяжестью дистонического гиперкинеза свидетельствует об относительной самостоятельности патофизиологических механизмов этих нарушений у пациентов с ЦД.

На фоне ботулинотерапии отмечено снижение тревоги, что можно связать с психологической реакцией пациентов на терапию гиперкинеза и систематическое наблюдение. В то же время сохранение и даже усиление проявлений депрессии, вероятно, объясняется как структурно-нейрохимическими нарушениями в системе связей базальных ганглиев, лимбической системы и премоторной лобной коры, так и нозогенными психологическими факторами, обусловленными хроническим характером заболевания. Полученные данные обосновывают необходимость диагностики и оценки тяжести аффективных и поведенческих нарушений у всех пациентов с фокальной дистонией. Коррекция исключительно дистонического феномена без лечения нейропсихиатрических симптомов недостаточна с позиции адекватного улучшения КЖ больных. Значимость депрессии, тревоги, обсессивно-компульсивных расстройств, импульсивности в поведении, высо-

кая стигматизация пациентов актуализируют использование подходов психофармакологии и психотерапии в лечении пациентов с ЦД.

Таким образом, мы возвращаемся к концепции фокальной дистонии как нейропсихиатрического расстройства на новом уровне понимания патофизиологических механизмов и клинической значимости характерных проявлений заболевания.

Список литературы

1. Marsden CD et al. Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Adv. Neurol.* 1976;14:177-87.
2. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv. Neurol.* 1976;14:1-5.
3. Jinnah HA et al. The anatomical basis for dystonia: the motor network model. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY)*. 2017;7:506.
4. Balint B et al. Dystonia. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018;4(1):25.
5. Di Giovanni G et al. Role of serotonin in central dopamine dysfunction. *CNS Neurosci. Ther.* 2010;16(3):179-94.
6. Pifl C et al. Thalamic noradrenergic in Parkinson's disease: deficits suggest role in motor and non-motor symptoms. *Mov. Disord.* 2012;27(13):1618-24.
7. Салоухина Н.И. и др. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):98-105.
8. Толмачева В.А. и др. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. *Неврол. нейропсихиатр. психосомат.* 2018;10(3):135-40.
9. Салоухина Н.И. и др. Нейропсихиатрические нарушения у пациентов со спастической кривошеей. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2019;5:556.
10. Дружинина О.А. и др. Цервикальная дистония: немоторные аспекты. *Неврол. нейропсихиатр. психосомат.* 2020;12(3):69-74.
11. Smit M et al. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: results of a controlled study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016;30:7-12.
12. Gündel H et al. Social phobia in spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001;71:499-504.
13. Gündel H et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2003;191(7):465-73.
14. van den Dool J et al. Determinants of disability in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016;32:48-53.
15. Григорьева В.Н. и др. Возможности современных технологий нейровизуализации для нового понимания патогенеза цервикальной дистонии. *Совр. техн. мед.* 2010;1:39-44.
16. Lencer R et al. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009;80(10):1176-9.
17. Fabbri G et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov. Disord.* 2010;25(4):459-65.
18. Stamelou M et al. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1668-81.
19. Yang J et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav.* 2017;7(2):e00592.



Клиническая характеристика аутоиммунных мозжечковых атаксий

Е.П. Нужный, М.Ю. Краснов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение

Аутоиммунные мозжечковые атаксии (АМА) – группа неврологических синдромов, характеризующихся поражением мозжечка в ходе аутоиммунного воспалительного процесса, в том числе опосредованного аутоантителами, которые вырабатываются к внеклеточным или внутриклеточным антигенам нейронов. Мозжечок является уязвимой мишенью для развития аутоиммунного поражения вследствие значительного разнообразия его антигенных детерминант.

Развитие аутоиммунных реакций связано с дефицитом иммунной толерантности, молекулярной мимикрией, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, патогенным действием Т-клеток и аутоантител, однако в настоящий момент антигенные мишени при АМА изучены недостаточно [1].

Современная классификация АМА включает в себя ряд атактических синдромов (как острых, так и хронических), число которых ежегодно увеличивается с идентификацией новых антигенов и аутоантител. Выделяют атаксии, развившиеся на фоне известного заболевания или триггера (глютеновая атаксия, паранеопластическая мозжечковая дегенерация (ПМД), постинфекционные церебеллиты, синдром Миллера Фишера, синдром опсоклонуса–миоклонуса, мозжечковый вариант энцефалопатии Хашимото), а также идиопатические АМА, не связанные с другими заболеваниями (атаксия, ассоциированная с антителами (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD-AA), первичная аутоиммунная атаксия (ПАА)) [2]. В крупном проспективном исследовании среди пациентов с хроническими атаксиями доля аутоиммунных атаксий составила 32%; наиболее частыми из них являлись глютеновая атаксия (27%), ПМД (3%) и атаксия с анти-GAD-AA (2%) [3].

Предполагается, что раннее начало иммуносупрессивной терапии обеспечивает наилучший прогноз заболевания, однако некоторые типы

АМА плохо реагируют на иммунотерапию, даже если такое лечение проводится на ранних стадиях. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для улучшения понимания аутоиммунных механизмов, лежащих в основе АМА, что может привести к разработке более эффективных иммунотерапевтических подходов.

Материал и методы

Исследование проводилось в Научном центре неврологии с 2013 по 2021 г. Обследованы более 120 пациентов с подозрением на аутоиммунный генез атаксии. Индикаторами для включения в исследование являлись: отсутствие или легкая выраженность атрофии мозжечка, отрицательный семейный анамнез, острый или подострый дебют, быстрое прогрессирование заболевания, несоответствие критериям диагностики мультиформной атрофии, ремиттирующий тип течения с обострениями и ремиссиями, сопутствующее аутоиммунное заболевание у пациента или близких родственников.

Всем пациентам проведено подробное неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в стандартных режимах. Лабораторные исследования включали стандартные анализы, анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (цитоз, белок, глюкоза, олигоклональный иммуноглобулин G (IgG), anti-GAD), исследование крови на наличие антинейрональных АТ (лайн-блот: Nu, Yo-1, CV2, Ma2, Ri, амфифизин), anti-GAD, АТ к глидину, тканевой трансглутаминазе и эндомизию (IgA, IgG), АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, исследование антинуклеарного и ревматоидного фактора, С-реактивного белка. Части пациентам проведен онкопоиск, в том числе позитронно-эмиссионная/компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ). При обнаружении новообразования проводилась биопсия с последующим гистологическим исследованием, консультация онколога.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Всего выявлен 21 пациент с АМА. В их числе: с ПМД – 13 пациентов, с атаксией с анти-GAD-AA – 6 пациентов и с ПАА – 2 пациента. Примечательно, что в ходе скрининга не были выявлены пациенты с глютеновой атаксией, которая является наиболее частой АМА в других странах [3].

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. Предполагаемый патогенез ПМД – иммунная перекрестная реакция между антигенами опухолевых клеток и нейронов мозжечка. Наиболее часто с ПМД ассоциированы рак молочной железы, яичников, мелкоклеточный рак легкого и лимфома Ходжкина. При ПМД описано около 30 антинейрональных АТ, среди которых наиболее часто встречаются anti-Yo-1 [4].

В нашей выборке пациентов с ПМД ($n = 13$) преобладали женщины – 10 (77%). Медиана возраста составила 55 лет (от 29 до 69 лет), длительность заболевания – 8 мес (от 1 до 16 мес). Клиническая картина у всех пациентов была представлена подострой мозжечковой атаксией (преимущественно статико-локомоторной) с быстрым темпом прогрессирования (на момент осмотра 10 пациентов передвигались с опорой или в кресле). Частыми сопутствующими синдромами были пирамидный и бульбарный, а также глазодвигательные нарушения, что свидетельствует о вовлечении в аутоиммунный процесс ствола головного мозга (в рамках стволового энцефалита).

Высокие титры антинейрональных АТ в крови обнаружены у 12 больных: anti-Yo-1 (7 пациентов), anti-Hu, anti-CV2, АТ к амфифизину и анти-GAD (по 1 пациенту); в 1 случае выявлено сочетание АТ к амфифизину и anti-GAD. У 4 пациентов проведен анализ ЦСЖ, патологический синтез олигоклонального IgG (2-й и 3-й типы) выявлен у 3 из них. Данные МРТ головного мозга у большинства пациентов соответствовали норме, легкие атрофические изменения мозжечка обнаружены у 3 больных.

Злокачественное новообразование удалось верифицировать у 11 больных. Среди женщин наиболее распространенными ассоциированными опухолями были опухоли яичника ($n = 4$) и рак

молочной железы ($n = 3$), среди мужчин – мелкоклеточный рак легкого ($n = 2$). В единичных случаях верифицированы болезнь Кастанеллана и хронический лимфолейкоз. У 2 пациентов по результатам ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ выявлены очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата: у мужчины 40 лет – объемное образование кожи спины (результаты биопсии неизвестны), у женщины 60 лет – в брюшных лимфоузлах (парагастральный, в воротах печени и др.), однако биопсия не была проведена, пациентка скончалась (аутопсия не проводилась).

У 12 пациентов ПМД стала первым проявлением основного онкологического заболевания. Во всех случаях стандартный онкопоиск, а затем и направление на ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ инициировали неврологи, основываясь на клинической картине, выявленных антинейрональных АТ и патологическом синтезе олигоклональных IgG.

Главным методом терапии ПМД было лечение основного онкологического заболевания (резекция опухоли, химиотерапия), 3 пациентам проведено лечение глюкокортикостероидами, в 1 случае – внутривенные инфузии иммуноглобулина. Катамнез известен для 7 пациентов: улучшение состояния ($n = 2$), стабилизация состояния ($n = 2$), прогрессирование на фоне лечения ($n = 1$), смерть от основного заболевания ($n = 2$).

Таким образом, ПМД представляют собой тяжелые инвалидизирующие труднокурабельные неврологические синдромы с быстрым темпом прогрессирования и относительно неблагоприятным прогнозом. Во всех случаях подострой мозжечковой атаксии необходимо проявлять настороженность в отношении ассоциированного онкологического заболевания и проводить тщательный онкопоиск, исследование крови и ЦСЖ на антинейрональные АТ. Представленные наблюдения пациентов с диагнозом ПМД подчеркивают важность эффективного взаимодействия неврологов, онкологов и специалистов лучевой диагностики с целью ранней диагностики и своевременного начала лечения паранеопластических заболеваний, предотвращения быстрого прогрессирования симптоматики и необратимого повреждения нервной системы.

Атаксия, ассоциированная с АТ к GAD. Диагноз атаксии с анти-GAD-AA установлен 6 пациентам (3 мужчин), медиана возраста 55,5 (от 31 до 67) года, длительность болезни 4,5 (от 1 до 9) года. У всех пациентов выявлены высокие титры



anti-GAD в крови: >2000 МЕ/мл. У 5 пациентов была исследована ЦСЖ, у всех выявлены anti-GAD в титре >1000 МЕ/л, у 1 пациента с острым дебютом атаксии – 2-й тип синтеза олигоклонального IgG и незначительное повышение уровня белка – до 0,488 г/л. Сопутствующими заболеваниями в данной группе больных были аутоиммунный тиреоидит (n = 2), сахарный диабет 2-го типа (n = 2), хронический гепатит С (n = 1). При проведении онкопоиска злокачественное новообразование не было выявлено ни у одного пациента. При МРТ головного мозга легкие атрофические изменения мозжечка выявлены у 4 пациентов.

Клиническая картина соответствовала острой (n = 1), подострой (n = 2) и хронической (n = 3) мозжечковой атаксии, реже наблюдались пирамидные знаки и глазодвигательные нарушения.

Для лечения применялись пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 3–5 г (у 1 больного с дальнейшим приемом таблетированного преднизолона), плазмаферез (n = 2), инфузии ритуксимаба (n = 1). Отчетливого положительного эффекта от лечения удалось достичь лишь у 2 больных с острым и подострым дебютом, что соответствует данным литературы [5].

Первичная аутоиммунная атаксия. Критерии диагностики ПАА были опубликованы М. Hadjivassiliou et al. в 2020 г. [6]. Согласно данным критериям, диагноз ПАА был установлен 2 пациентам с подострым дебютом “чистой” атаксии после полноценного исключения всех других известных приобретенных причин. У обеих больных на МРТ выявлена легкая атрофия червя мозжечка, признаки текущего аутоиммунного процесса (плеоцитоз и незначительное повышение уровня белка в ЦСЖ, диспротеинемия, лейкопения, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови и др.). Исследование антинейрональных АТ (IgG) методом непрямой иммунофлуоресценции (в одном случае – сыворотки крови, в другом случае – ЦСЖ) позволило выявить повышенный суммарный

титр антинейрональных IgG с патологическим свечением клеток Пуркинью коры мозжечка. В обоих случаях проведение онкопоиска не выявило какую-либо ассоциированную опухоль.

Заключение

Аутоиммунные мозжечковые атаксии представляют собой гетерогенную группу аутоиммунных заболеваний с преимущественным поражением клеток мозжечка вследствие сочетанных процессов нейровоспаления и нейродегенерации. Идентификация новых антигенов и аутоантител (anti-DPPX, anti-Caspr2, anti-MAG, CLIPPERS и др.) предполагает, что в ближайшее время будут обнаружены новые механизмы поражения мозжечка и разработаны новые терапевтические стратегии. Некоторые АМА хорошо поддаются иммунотерапии, по крайней мере на ранней стадии заболевания. Дальнейшие исследования этих сложных иммунных и нейродегенеративных механизмов важны для идентификации новых биомаркеров, определения прогноза заболевания и разработки эффективных терапевтических подходов.

Список литературы

1. Mitoma H et al. Immune-mediated cerebellar ataxias: clinical diagnosis and treatment based on immunological and physiological mechanisms. *J. Mov. Disord.* 2021;14(1):10-28.
2. Mitoma H et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2016;15(2):213-32.
3. Hadjivassiliou M et al. Cerebellar ataxia as a possible organ specific autoimmune disease. *Mov. Disord.* 2008;23(10):1370-7.
4. Jarius S, Wildemann B. ‘Medusa head ataxia’: the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. *J. Neuroinflamm.* 2015;12:168.
5. Baizabal-Carvallo JF. The neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies. *J. Autoimmun.* 2019;101:35-47.
6. Hadjivassiliou M et al. Criteria for primary autoimmune cerebellar ataxia – Guidelines from an International Task Force on immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2020;19(4):605-10.

Ботулинотерапия как основа сенсомоторного контроля двигательных расстройств

О.Р. Орлова^{1,2}, А.Ю. Мещерякова²

¹ ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет)

² ООО “Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии” (Москва)

Ботулинотерапия – направление теоретической и клинической медицины, изучающее механизмы действия ботулинического токсина, разрабатывающее методики клинического применения и внедряющее новые области применения ботулотоксина. Как терапевтический метод ботулинотерапия применяется для лечения мышечных спазмов, вегетативных расстройств и болевых синдромов путем локальных инъекций препарата. Стаж и послужной список ботулинотерапии впечатляют – более 50 лет в медицине и более 30 лет в неврологии. Сегодня метод широко востребован, и число людей, нуждающихся в инъекции ботулотоксина и решившихся на нее, год от года стремительно растёт.

С недавнего времени эксперты активно обсуждают терминологический вопрос. Всё убедительнее звучат мнения, что целесообразнее применять термины “ботулинический нейропротейн”, “ботулинический экзопротейн” или “нейромодулятор”, потому что по своему патофизиологическому эффекту ботулинический токсин не является токсином в прямом смысле слова. Кроме того, слово “токсин” пугающе действует как на пациентов, так и на многих врачей, при том что реально по своей безопасности как лекарственное средство эта молекула не имеет себе равных. Далее мы будем использовать предложенный нами и уже активно использующийся термин “ботулинический нейропротейн” (БНП).

В неврологии первыми и до сих пор самыми частыми показаниями к ботулинотерапии остаются фокальные дистонии. Дистония – это двигательное расстройство, характеризующееся стойкими и/или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило повторяющихся, движений и/или поз. Считается, что в патофизиологии дистонии важную роль играют дис-

функция базальных ганглиев и нарушения функциональных связей с моторной корой. Но в последнее время активно изучаются сенсорные расстройства у пациентов с дистонией. Вклад соматосенсорной системы в механизмы дистонии подтверждается следующими клиническими аспектами: облегчение симптомов дистонии с помощью корригирующих жестов (“сенсорных трюков”), повышенная фоточувствительность и зрительный дискомфорт у пациентов с блефароспазмом, боль в шее, которая часто предшествует цервикальной дистонии (ЦД), уменьшение дистонических движений после введения местного анестетика [1]. Клинические проявления дистонии включают моторные (непроизвольные мышечные сокращения, спазмы, скручивающие движения, патологические позы, тремор) и немоторные (боль, изменения восприятия чувствительности, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, расстройство сна) симптомы [2].

Эффекты ботулинотерапии проявляются во временной денервации как экстра-, так и интрафузальных мышечных волокон, тем самым не только влияя на тонус мышц прямым образом (через расслабление экстрафузальных волокон), но и временно устраняя афферентацию с рецепторов мышечных веретен на гамма-нейроны, снижая мышечный тонус [3]. Максимальная миорелаксация возникает через 2 нед и проходит через 12 нед после инъекции, что коррелирует с изменениями мышечного тонуса. В итоге косвенно БНП модулирует супраспинальные центры контроля движений, включая таламус и сенсомоторную кору головного мозга [4].

Симптомы, обусловленные нарушением сенсорной системы у пациентов с ЦД, могут проявиться как до манифестации дистонии, так и на фоне развившихся двигательных нарушений и привести к нарушению механизмов сенсомоторной интеграции, которые необходимы для вы-



полнения точных движений. У пациентов с дистонией повышены чувствительные пороги пространственной дискриминации, которые имеют тенденцию к восстановлению после инъекций БНП, что подразумевает кортикальную реорганизацию сенсорных областей.

У пациентов с ЦД отмечается нарушение восприятия движения собственного тела или его отдельных частей не только от мышц, вовлеченных в дистонию. Уменьшение дистонической активности после “блокирования” мышечных афферентов введением местного анестетика клинически показывает важность проприоцептивной чувствительности в контроле движений.

Нейровизуализационные исследования указывают на отчетливые функциональные и структурные изменения в нескольких областях мозга после инъекций БНП. У пациентов с ЦД наблюдается двусторонняя активация первичной и вторичной соматосенсорной коры, дополнительной моторной области, контралатеральной первичной моторной коры и мозжечка. Несколько предыдущих исследований краниальной дистонии и ЦД показали значительные изменения в сенсомоторных связях у пациентов, длительно получавших лечение ботулинотерапией, в сравнении со здоровой контрольной группой. Изменения в кортикальной активности, индуцированные БНП, были обнаружены при функциональной магнитно-резонансной томографии через 1 мес после инъекции у пациентов с ларингеальной дистонией, что показывает наличие кратко- и долгосрочных центральных эффектов ботулинотерапии. Также у пациентов с ЦД отмечена синхронная активация скорлупы, таламуса, моторной коры, отражающая гиперактивность прямого стриатоталамокортикального пути, а БНП вызывает снижение функциональных связей между скорлупой, сенсомоторной корой, таламусом и субталамическим ядром. Нормализация структурных изменений на фоне ботулинотерапии в таламусе и сенсомоторной коре наблюдалась спустя 4 нед после инъекции. Применяя воксельную морфометрию, проанализировали изменения, связанные с ботулинотерапией; после инъекций у пациентов с ЦД отмечалось увеличение объема серого вещества в правой прецентральной борозде; предположительно, эти изменения связаны с центральными последствиями модификации сенсорной афферентации. Недавно обнару-

жили, что асимметрия слева/справа в микроструктуре белого вещества медиальнее бледного шара у пациентов с ЦД уменьшилась через 4 нед после периферической инъекции БНП. Вероятно, использование БНП при дистониях наряду с клиническими улучшениями нормализует реструктурированный информационный поток через подкорково-корковые и кортико-кортикальные связи [4, 5].

Боль является частым и в 50% случаев первым симптомом у пациентов с ЦД. Противобололевой эффект БНП при лечении ЦД хорошо известен и долгое время считался результатом миорелаксации, приводящей к декомпрессии афферентных окончаний и устранению сенсibilизации. Однако 1/3 пациентов не сообщают о боли, а пациенты с болью не связывают ее с интенсивностью двигательных симптомов. В дополнение и противобололевые эффекты наступают до улучшения моторной функции (на 2–5-й день) и сохраняются значительно дольше [6]. Таким образом, в соответствии с современными концепциями, боль при ЦД обусловлена как самим мышечным спазмом, так и нарушением восприятия сенсорной информации и изменениями в эндогенной противобололевой системе. Анальгезирующее действие при дистониях привело к активному изучению противобололевых механизмов БНП.

После регистрации показания для ботулинотерапии – лечение хронической мигрени – противобололевые эффекты БНП стали активно изучаться и при других расстройствах. Доказана эффективность применения БНП при тригеминальной невралгии, постгерпетической и посттравматической невропатии, изучается БНП при диабетической невропатии, хронической тазовой боли, послеоперационных болях, плантарном фасциите, хронической боли в спине и других расстройствах. Существуют 4 основных механизма, которые, как считается, работают в лечении невропатической боли: блокада высвобождения медиаторов боли, включая вещество Р и CGRP-пептид; подавление нейрогенного воспаления вокруг нервных окончаний; деактивация натриевых каналов; влияние на аксональный транспорт. Наряду с болью у пациентов с ЦД зарегистрирована более высокая степень психической патологии, чем в общей популяции и у пациентов с другими видами дистонии. При ЦД частота депрессии на 15–53%, а тревожных рас-

стройств на 26–83% выше, чем в общей популяции. Нейрофизиологические исследования позволяют сделать предположения о взаимосвязи изменений кортикостриатоталамокоркового пути в развитии не только двигательных нарушений, но и психической симптоматики [7]. Недавно были описаны антидепрессивные эффекты применения БНП, причем антидепрессивный эффект БНП не зависит от места инъекций и может иметь центральные и периферические механизмы действия [8].

За прошедшие десятилетия применения ботулинотерапии открыты не только новые терапевтические свойства БНП, но также и новые аспекты патогенеза многих неврологических заболеваний. Как своеобразный “фармакологический нож” БНП позволил пересмотреть некоторые прежние клинические представления. Вот лишь некоторые примеры из нашей практики. При невралгии лицевого нерва непораженная сторона лица является не “здоровой”, а истинно гиперактивной и нуждается в миорелаксации. Бруксизм – двигательное расстройство, которое, возможно, представляет собой особую форму мышечной дистонии и требует регулярной ботулинотерапии. И эти примеры можно продолжить.

Таким образом, дистония – не моторное, а сенсомоторное расстройство. Подтверждение этому, несомненно, мы увидим в ближайшие годы, продолжая изучать терапевтические возможности уникального препарата в лечении широкого круга неврологических и других расстройств.

Список литературы

1. Avanzino L, Fiorio M. Proprioceptive dysfunction in focal dystonia: from experimental evidence to rehabilitation strategies. *Front. Hum. Neurosci.* 2014;8:1000.
2. Костенко Е.В. и др. Ботулотоксин при болевых синдромах. *Мед. совет.* 2018;1:58–63.
3. De Bartolo MI et al. Botulinum toxin effects on sensorimotor integration in focal dystonias. *Toxins.* 2020;12(5):277.
4. Hok P et al. The central effects of botulinum toxin in dystonia and spasticity. *Toxins.* 2021;13(2):155.
5. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2013. 245 с.
6. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 300 с.
7. Толмачева В.А. и др. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. *Неврол. нейропсихиатр. психосомат.* 2018;10(3):135–40.
8. Makunts T et al. Postmarketing safety surveillance data reveals antidepressant effects of botulinum toxin across various indications and injection sites. *Sci. Rep.* 2020;10(1):12851.



Влияние вегетативных нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона

А.А. Пилипович, О.В. Воробьева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте нейродегенеративное заболевание. Болезнь Паркинсона характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и постепенным формированием стойкой инвалидизации [1]. До сих пор не существует доказанных способов, позволяющих замедлить или остановить ее развитие, и вопрос поддержания удовлетворительного качества жизни таких пациентов имеет первостепенное значение. Качество жизни напрямую связано с качеством здоровья и признано важным показателем результатов лечения и характера прогрессирования заболевания [2].

Болезнь Паркинсона имеет широкий спектр двигательных и немоторных расстройств, вследствие которых она может влиять на многие показатели физического и психического состояния пациента и жизнь окружающих его лиц. Определение параметров, значительно снижающих качество жизни пациентов, поможет правильно расставить приоритеты в организации помощи при БП.

Влияние различных факторов на качество жизни у пациентов с БП рассматривалось в большом ряде работ [3–5]; многие из их посвящены негативному влиянию на качество жизни немоторных нарушений, таких как депрессия, снижение когнитивных функций, нарушение сна, некоторые вегетативные расстройства [6–10]. Однако спектр вегетативных нарушений широк, и они нуждаются в точной качественной и количественной оценке с учетом тяжести симптомов. Это необходимо для подбора терапии, которая положительно повлияет на общее самочувствие, качество жизни пациента и дальнейший прогноз течения заболевания. Многие из вегетативных нарушений при БП резистентны к дофаминергической терапии, продолжают нарастать, несмотря на стандартное лечение, и требуют отдельной специфической терапии. На поздних стадиях заболевания вегетативные нарушения часто выхо-

дят на первый план и приводят к развитию тяжелых осложнений, таких как недоедание, аспирация, мегаколон, кишечная перфорация. Вегетативные нарушения могут ухудшать качество жизни пациентов на любых стадиях заболевания, включая самый ранний, продромальный этап [11, 12]. Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) считается одним из наиболее распространенных (60–80% пациентов) и ранних немоторных проявлений БП [13, 14]. Известно, что такой признак вегетативных нарушений, как запор, может появиться на десятилетие раньше, чем двигательные симптомы паркинсонизма. Дисфункция ЖКТ при БП представлена довольно широкой группой симптомов: потерей массы тела, нарушением слюноотделения, дисфагией, симптомами гастропареза (потеря аппетита, раннее насыщение, тошнота, рвота, растяжение желудка и потеря массы тела), запорами, симптомами дискинезии кишечника и чрезмерным ростом бактерий в тонком кишечнике [15, 16]. Негативное влияние ЖКТ-дисфункции на качество жизни в целом, а также отдельные симптомов проявляется уже на ранних стадиях БП. Оценка дисфункции ЖКТ при БП обычно рассматривается исследователями в рамках интегративных шкал оценки немоторных расстройств при БП, не дающих полного понимания проблемы. Лишь в единичных работах применяются специализированные шкалы и оценивается выраженность отдельных ЖКТ-симптомов и их влияние на качество жизни при БП [17].

Целью данного исследования было определение степени влияния вегетативных ЖКТ-нарушений на качество жизни пациентов, измеренное по опроснику качества жизни больных БП (The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39).

Материал и методы

111 пациентов с БП (стадия I–III по шкале Хен–Яра; 52 женщины и 59 мужчин; средний

возраст 63,3 года), не имеющих деменции и тяжелой соматической патологии, были обследованы с применением следующих шкал:

– III часть унифицированной шкалы оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS);

– опросник PDQ-39 [18, 19];

– шкала оценки желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) [20–22];

– шкала оценки тяжести диспепсии Глазго (Glasgow Outcome Scale, GDSS) [23, 24];

– Бристольская шкала формы кала;

– краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE);

– шкала депрессии Бека;

– шкала тревоги Спилбергера [25].

Для определения влияния дисфункции ЖКТ (измеренной по шкалам GSRS и GDSS) на качество жизни (измеренное по опроснику PDQ-39) были рассчитаны линейные регрессионные модели. Для исследования комплексного влияния двигательных и аффективных (депрессии и тревоги) нарушений на оценку по опроснику PDQ-39 была построена общая линейная модель с контролем по возрасту и полу. На следующем этапе была рассчитана корреляция между доменами PDQ-39 и GSRS с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Анализ проводился с использованием пакета SPSS-7.

Результаты и обсуждение

Качество жизни обследованных пациентов с БП было умеренно снижено, суммарный индекс по опроснику PDQ-39 составил 28,96 (SD 16,48) (таблица). Похожие результаты были получены австрийскими авторами [17]. Их оценка суммарного индекса PDQ-39 продемонстрировала общее ухудшение качества жизни средней степени выраженности в когорте пациентов с БП (29,2, SD 17,3).

При оценке аффективного и когнитивного статуса пациентов установлено, что симптомы депрессии легкой–умеренной степени выраженности отмечались у 60% пациентов (рис. 1а), уровень тревоги был повышен у большинства пациентов (рис. 1б), умеренные когнитивные нарушения наблюдались у половины пациентов. Суммарные баллы, полученные при обследовании пациентов по шкалам, приведены в таблице.

Результаты обследования пациентов с БП по шкалам (в баллах)

Шкала	Общая оценка
Двигательные расстройства по III части шкалы UPDRS (0–56)	28,51 [SD 10,7]
Качество жизни по опроснику PDQ-39 (0–156)	45,1 [SD 25,7]
Дисфункция ЖКТ	
по шкале GSRS (0–90)	11,0 [SD 10,2]
по шкале GDSS (0–20)	3,4 [SD 3,6]
по Бристольской шкале формы кала (1–7)	3 [q12; q34]
Аффективные расстройства	
по опроснику депрессии Бека (0–63)	11,8 [SD 7,4]
реактивная/личностная тревожность по шкале тревоги Спилбергера	44,2/48,3 [SD 11,5/10,1]
Когнитивные расстройства по шкале MMSE (0–30)	28,3 [SD 1,5]

Обозначения: SD – стандартное отклонение, [q1; q3] – медиана.

Симптомы ЖКТ-дисфункции по шкале GSRS отмечались в целом у 89% наших пациентов. Среди симптомов дисфункции ЖКТ чаще всего встречались симптомы диспепсии (70,7%) и запоры (69,7%). Примерно половину пациентов беспокоили абдоминальные боли различной степени выраженности (53,5%) и симптомы рефлюкса (49,5%). Реже всего встречались проявления диареи (26,3%). Эти результаты соответствуют данным более ранних исследований о высокой частоте ЖКТ-дисфункции (60–80%), в частности запоров (50–80%), среди пациентов с БП [26–28].

Тяжесть диспепсии у обследованных пациентов варьировала от легкой до умеренной (рис. 2). По Бристольской шкале формы кала можно судить о скорости транзита масс по кишечнику; среди обследованных пациентов скорость была снижена у 38%, из них у 9% транзит был значительно замедленным (рис. 3).

У обследованной нами когорты пациентов общая оценка ЖКТ-дисфункции (GSRS) достоверно коррелировала с общей оценкой качества жизни (PDQ-39). С помощью общей линейной регрессионной модели мы показали, что гастроинтестинальная дисфункция имеет достоверное негативное влияние на качество жизни, и высокий балл по шкале GSRS может рассматриваться



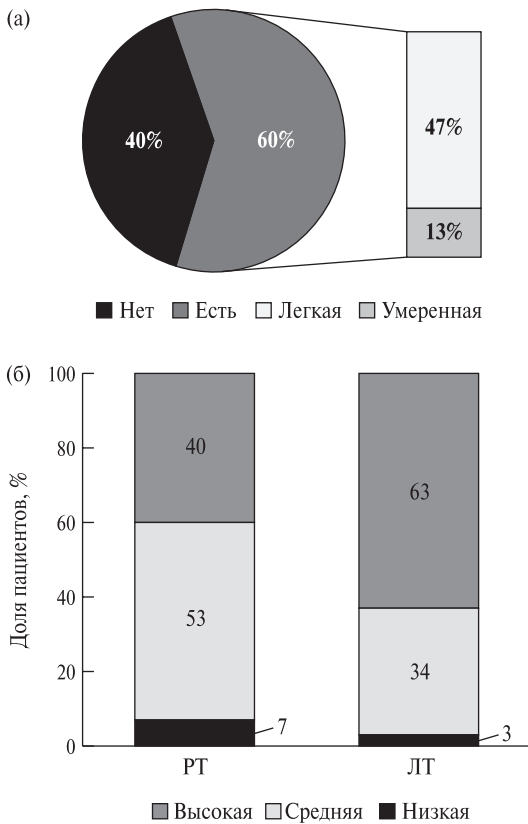


Рис. 1. Оценка пациентов с БП по шкале депрессии Бека (а) и шкале тревоги Спилбергера (б). Здесь и на рис. 4: ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность.

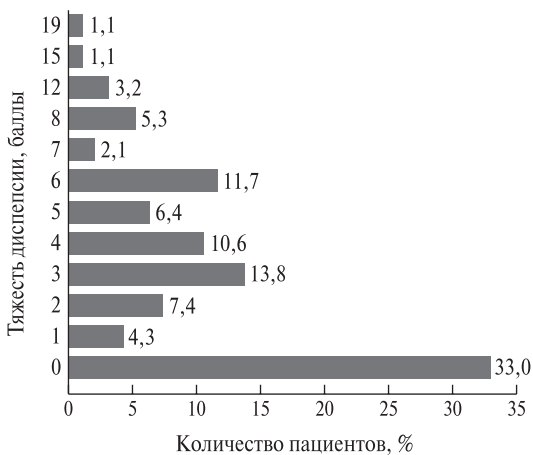


Рис. 2. Оценка тяжести диспепсии у пациентов с БП по шкале GDSS.

как предиктор нарушения качества жизни (рис. 4а).

Согласно ряду работ, аффективные нарушения, особенно депрессия, могут оказывать непосредственное негативное влияние на качество жизни пациентов с БП [29–31]. Авторы исследования использовали шкалу немоторных симптомов БП и оценивали относительное влияние на качество жизни отдельных клинических переменных шкалы [32]. Они показали, что депрессия более чем в 2 раза превышает влияние двигательных симптомов на состояние здоровья. Тревога и другие немоторные симптомы, по их данным, также являются важными детерминантами плохого состояния здоровья и качества жизни при БП.

В нашем исследовании качество жизни пациентов также было связано с аффективной и двигательной симптоматикой. По нашим данным, депрессивные и тревожные расстройства достоверно коррелировали с качеством жизни и ЖКТ-симптомами, в меньшей степени с двигательными расстройствами. Регрессионный анализ с построением общей линейной модели (см. рис. 4а) показал значимый и примерно равный вклад в снижение качества жизни депрессии (коэффициент регрессии 0,463) и ЖКТ-дисфункции (коэффициент регрессии 0,333), а также меньший, но тем не менее значимый вклад двигательных расстройств (коэффициент регрессии 0,163). Эти три показателя могут быть предикторами снижения качества жизни пациентов, тогда как показатели тревоги, по нашим данным, не добавляли точности этой модели. Таким образом, мы выявили достоверное негативное влия-

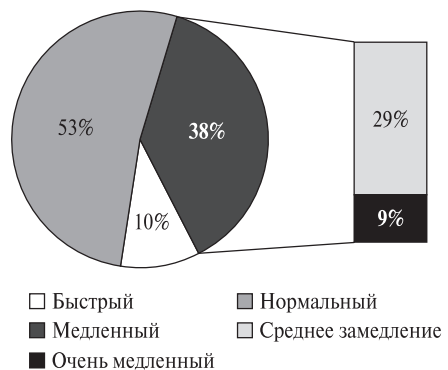


Рис. 3. Оценка тяжести запоров у пациентов с БП по Бристольской шкале (количество пациентов с разной скоростью транзита по кишечнику).

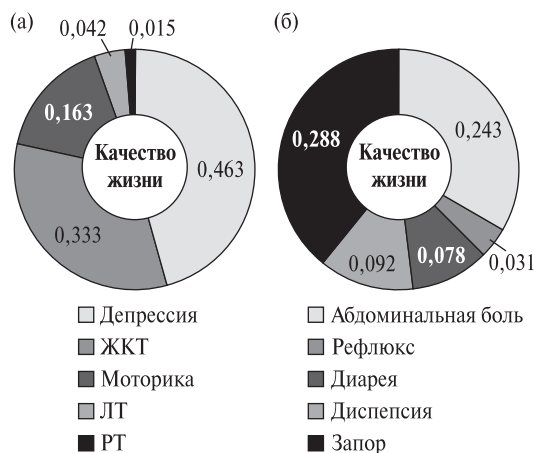


Рис. 4. Регрессионный анализ зависимости качества жизни при БП от депрессии, ЖКТ-дисфункции, двигательных нарушений и тревоги по PDQ-39 (а) и качества жизни от отдельных симптомов ЖКТ-дисфункции по PDQ-39 с доменами GRSR (б).

ние ЖКТ-дисфункции на качество жизни пациентов с БП в целом, сопоставимое с влиянием депрессии и двигательных расстройств.

По нашим данным, все симптомы ЖКТ-дисфункции, за исключением диареи, достоверно коррелировали с общим баллом по опроснику PDQ-39. Однако значимое влияние оказывали только абдоминальные боли и запор (рис. 4б). Эти данные согласуются с работой китайских исследователей, показавших, что запоры довольно часто встречаются у пациентов с БП [33]. Авторы также отметили, что пациенты с БП и запорами имеют высокую частоту возникновения депрессий, что ведет к ухудшению качества жизни. Сегодня хорошо известно о наличии сильной взаимосвязи развития запоров с депрессией как у пациентов с БП, так и у больных с большой депрессией без БП [34–36], чем, вероятно, можно объяснить повышенную значимость запора в снижении качества жизни по сравнению с другими ЖКТ-симптомами.

Полученные нами данные могут помочь в разработке индивидуального ухода и планирования медицинских услуг для пациентов с БП с самого начала заболевания. Коррекцию расстройств ЖКТ и депрессии следует рассматривать как важную часть терапии ранних стадий БП. Выявление ЖКТ-дисфункции на начальных этапах БП приведет к более эффективному терапев-

тическому вмешательству, поможет избежать ряда осложнений и значительно улучшить качество жизни пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для разработки стратегий управления факторами, влияющими на качество жизни пациента с БП, и эта работа требует мультидисциплинарного подхода.

Наши результаты демонстрируют, что ЖКТ-дисфункция (особенно запоры и абдоминальная боль) и депрессия оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов на ранних этапах БП. Влияние этих факторов у пациентов с БП, находящихся на 1–3-й стадии, даже более значимо, чем влияние моторных симптомов.

Список литературы

- Portillo MC et al. Management, levels of support, quality of life, and social inclusion in Parkinson's disease: interventions, innovation, and practice development. *Parkinsons Dis.* 2021;2021:4681251.
- Li H et al. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010;25(16):2740-6.
- Fereshtehnejad SM et al. Heterogeneous determinants of quality of life in different phenotypes of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137081.
- Wu Y et al. Determinants of the quality of life in Parkinson's disease: results of a cohort study from Southwest China. *J. Neurol. Sci.* 2014;340(1-2):144-9.
- Ongun N. Does nutritional status affect Parkinson's disease features and quality of life? *PLoS One.* 2018;13(10):e0205100.
- Song W et al. The impact of non-motor symptoms on the health-related quality of life of Parkinson's disease patients from Southwest China. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20(2):149-52.
- Martinez-Martin P et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011;26(3):399-406.
- Visser M et al. A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2008;255(10):1580-7.
- Santa Rosa Malcher CM et al. Sexual disorders and quality of life in Parkinson's disease. *Sex. Med.* 2021;9(1):100280.
- Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov. Disord.* 2018;33(3):372-90.
- Duncan GW et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov. Disord.* 2014;29(2):195-202.
- Shearer J et al. The impact of motor and non motor symptoms on health state values in newly diagnosed idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2012;259(3):462-8.
- Cloud LJ, Greene JG. Gastrointestinal features of Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011;11(4):379-84.
- Poirier AA et al. Gastrointestinal dysfunctions in Parkinson's disease: symptoms and treatments. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:6762528.



15. Zhang Z, Chen SD. Autonomic dysfunctions in Parkinson's disease: prevalence, clinical characteristics, potential diagnostic markers, and treatment. *Parkinsons Dis.* 2020;2020:8740732.
16. Skjærbæk C et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J. Clin. Med.* 2021;10(3):493.
17. Lubomski M et al. Health-related quality of life for Parkinson's disease patients and their caregivers. *J. Mov. Disord.* 2021;14(1):42-52.
18. Jenkinson C et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing.* 1997;26(5):353-7.
19. Hagell P, Nygren C. The 39 item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007;78(11):1191-8.
20. Kulich KR et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual. Life Outcomes.* 2008;6:12.
21. Dimenäs E et al. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1996;221:8-13.
22. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. Шевченко Ю.Л. 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 313 с.
23. el-Omar EM et al. The Glasgow Dyspepsia Severity Score – a tool for the global measurement of dyspepsia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996;8(10):967-71.
24. Veldhuyzen van Zanten SJ. Assessment of outcome in dyspepsia: has progress been made? *Gut.* 2002;50(Suppl 4):iv23-5.
25. Тесты и шкалы в неврологии. Руководство для врачей. Под ред. Кадыкова А.С., Манвелова Л.С. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 224 с.
26. Lyons KE, Pahwa R. The impact and management of non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Am. J. Managed Care.* 2011;17(Suppl 12):S308-14.
27. Chen H et al. Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis. *Transl. Neurodegener.* 2015;4(1):1.
28. Kenna JE et al. Characterization of gastrointestinal symptom type and severity in Parkinson's disease: a case-control study in an Australian cohort. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2021;8(2):245-53.
29. Su W et al. Correlation between depression and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021;202:106523.
30. Jenny AL et al. Nonmotor-related quality of life in Parkinson's patients with subjective memory complaints: comparison with PDQ-39. *Parkinsons Dis.* 2020;2020:7953032.
31. Soh SE et al. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17(1):1-9.
32. Hinnell C et al. Nonmotor versus motor symptoms: how much do they matter to health status in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2012;27(2):236-41.
33. Sun BH et al. Clinical features and relative factors of constipation in a cohort of Chinese patients with Parkinson's disease. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2021;12(1):21-31.
34. Sakakibara R et al. Does depression contribute to the bladder and bowel complaint in Parkinson's disease patients? *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2020;8(2):240-4.
35. Qin XL et al. Depression is associated with constipation in patients with Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2020;11:567574.
36. Garvey M et al. Frequency of constipation in major depression: relationship to other clinical variables. *Psychosomatics.* 1990;31(2):204-6.

Влияние генетических факторов на когнитивные нейросети мозга при развитии нейродегенеративных заболеваний

Н.В. Пономарева^{1,2}, С.А. Ключников¹, Н.Ю. Абрамычева¹, Е.П. Колесникова¹,
Д.Д. Малина¹, Р.Н. Коновалов¹, М.В. Кротенкова¹, В.Ф. Фокин¹,
Е.Ю. Федотова¹, Е.И. Рогаев^{2,3}, С.Н. Иллариошкин¹

¹ ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

² Научно-технологический университет “Сириус” (Сочи)

³ ФГБУН “Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова” РАН (Москва)

Введение

Генетические факторы лежат в основе развития нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера (БА) и болезни Гентингтона (БГ).

В этиологии БА роль генетической предрасположенности составляет не менее 58–74%. Болезнь Альцгеймера с ранним началом, с клиническим дебютом до 65 лет наследуется по ауто-сомно-доминантному типу и связана с мутациями в генах белка-предшественника амилоида (*APP*), пресенилина-1 (*PSEN1*) и пресенилина-2 (*PSEN2*) [1]. Генотип аполипопротеина Е (*APOE*), локализованного на хромосоме 19, является наиболее широко распространенным фактором риска БА, около 20% случаев деменции могут быть обусловлены наличием ε4-аллеля *APOE* (генотип *APOE*-ε4+) [2]. Генотип *APOE*-ε4+ ассоциирован с нейрофибриллярной патологией и накоплением в мозге β-амилоидного белка у недементных пожилых людей [3].

Болезнь Гентингтона – это ауто-сомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется снижением контроля произвольных движений, нарушениями в психической и когнитивной сферах. Заболевание обусловлено экспансией CAG-повторов в гене *HTT*, локализованном на хромосоме 4 [4].

Эти заболевания приводят к когнитивному дефициту и развитию деменции, преимущественно коркового (БА) и подкоркового (БГ) типов. Дисфункция и потеря нейронов при БА и БГ сопровождаются прогрессирующим функциональным разобщением структур мозга, что лежит в основе нарастающих когнитивных нарушений.

Современные исследования показали, что мозг организован по принципу функциональных

нейросетей, объединяющих как близко расположенные, так и анатомически удаленные структуры мозга, ответственные за обеспечение церебральных функций [5]. Функциональная коннективность реализуется на основе структурной коннективности, но является более гибкой, связанной с синаптической пластичностью. Экспрессия генов в мозге избирательно ассоциирована с функциональными нейросетями [6]. Когнитивные функции непосредственно зависят от функциональной коннективности.

Электроэнцефалография (ЭЭГ), магнитоэнцефалография (МЭГ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) являются эффективными методами исследования функциональных нейросетей мозга. Функциональная магнитно-резонансная томография оценивает активность мозга по изменениям BOLD-сигнала (BOLD – blood oxygenation level dependent (зависящий от уровня оксигенации крови)), отражающего уровень оксигенации оттекающей от областей мозга крови. Функциональная магнитно-резонансная томография анализирует низкочастотные колебания BOLD-сигнала в диапазоне от 0,01 до 0,08 Гц и характеризуется высоким пространственным, но относительно низким временным разрешением [7]. Данные ЭЭГ и МЭГ суммарно отражают электромагнитную активность постсинаптических потенциалов, прямо участвующих в информационных процессах. Электроэнцефалография и МЭГ имеют высокое временное разрешение (до 1 мс), но более низкое пространственное разрешение по сравнению с магнитно-резонансной томографией. Амплитудно-частотные параметры ЭЭГ характеризуются высокой наследуемостью.



Электрофизиологические методы позволяют оценивать изменения возбудимости, выявлять развитие эпилептиформной активности.

Показано, что нейросети покоя, выделенные на основе коннективности спонтанных низкочастотных колебаний BOLD-сигнала фМРТ в диапазоне от 0,01 до 0,08 Гц с помощью метода анализа независимых компонент, и нейросети, выявленные при функциональной нагрузке, имеют сходную локализацию [8]. Электроэнцефалография высокого разрешения позволяет выделять нейросети, имеющие сходную локализацию с нейросетями, полученными с помощью фМРТ.

В развитии БА и БГ выделяют несколько стадий, включая преклиническую, причем патологический процесс начинается за несколько десятилетий до первых клинических проявлений заболевания. Несмотря на значительный прогресс в этой области в последние годы, зависимость показателей функциональной коннективности нейросетей по данным фМРТ и ЭЭГ от генетических факторов, связанных с развитием БА и БГ, остается недостаточно изученной. Совместное применение ЭЭГ и фМРТ для исследования нейросетей мозга позволяет использовать преимущества обоих методов – высокого пространственного и временного разрешения. В условиях спокойного бодрствования, когда состояние и поведение испытуемых относительно стабильны, возможно сопоставление записей ЭЭГ и фМРТ, зарегистрированных у одного и того же испытуемого в неодновременных, но близких по времени экспериментальных сеансах.

Целью настоящего исследования являлся анализ влияния генотипа риска БА *APOE-ε4+* и мутации в гене *HTT*, вызывающей БГ, на показатели когнитивных нейросетей покоя с помощью методов ЭЭГ и фМРТ. Кроме того, проводилось изучение возрастной реорганизации функциональных нейросетей и их возможной роли в когнитивных процессах при старении.

Материал и методы

Обследовано 140 здоровых лиц в возрасте от 19 до 75 лет, разделенных на группы в зависимости от наличия (*APOE-ε4+*) или отсутствия (*APOE-ε4-*) $\epsilon 4$ -аллеля гена *APOE*. Дополнительно в каждой группе были выделены подгруппы моложе и старше 50 лет.

Обследованы также 31 носитель мутации в гене *HTT* (средний возраст $32,1 \pm 2,4$ года) и

32 здоровых испытуемых, не имеющих мутации в гене *HTT* (средний возраст $35,9 \pm 2,6$ года). Носители мутаций в гене *HTT* не имели моторных нарушений по шкале UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки состояния больных БГ). При ДНК-диагностике у всех этих испытуемых было выявлено наличие типичной “полиглутаминовой” экспансии повторов в гене *HTT*, число CAG-повторов было больше 37. Критериями исключения являлись наличие сопутствующей неврологической или психической патологии, прием медикаментов или наличие моторных проявлений БГ. Все испытуемые проходили неврологическое и психометрическое обследование, когнитивный скрининг.

Генотипирование *APOE* проводилось стандартным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК-диагностика носительства мутаций в гене *HTT* проводилась путем амплификации в ПЦР участка гена *HTT* в локусе 4p16.3, содержащего тандемные CAG-повторы, с последующим анализом длин амплифицированных продуктов.

Исследование количественной ЭЭГ проводилось как с помощью компьютерного электроэнцефалографа “Нейросенсор – Нейро-КМ” (ООО “Статокин”, РФ) в 16 областях головы [9], так и с использованием 256-канального электроэнцефалографа с помощью системы GES 300.

Исследование фМРТ покоя головного мозга проводилось в последовательности T2* для получения BOLD-сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тл. Данные фМРТ обрабатывались в программе SPM12 в среде MATLAB. Для изучения коннективности использовалось приложение CONN-18b.

Результаты

Ассоциация нейросетей мозга с генотипом *APOE-ε4+*, связанным с развитием БА, и ее изменения при старении. Результаты фМРТ свидетельствуют о том, что у клинически здоровых людей генотип *APOE-ε4+* ассоциирован с повышением межполушарной коннективности в лобно-теменной, латеральной зрительной и салиентной нейросетях. Межсетевая отрицательная коннективность между гиппокампом и париетальной корой у носителей *APOE-ε4+* была снижена. Такие изменения свидетельствуют об ослаблении

тормозных процессов в мозге у носителей *APOE-ε4+*. По данным ЭЭГ у носителей *APOE-ε4+* наблюдалась повышенная частота пароксизмальной активности при гипервентиляции [10]. Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что генотип *APOE-ε4+* в молодом возрасте характеризуется преимущественной дисфункцией ГАМКергических (ГАМК – γ-аминомасляная кислота) нейронов со снижением тормозных процессов в сетях гиппокампа и гиперактивностью энторинальной коры, которая может играть роль в накоплении β-амилоида в мозге [11].

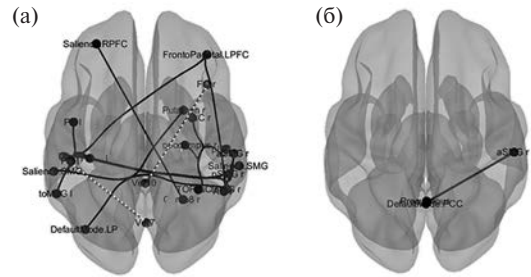
При старении у носителей *APOE-ε4+* снижение связности было более значительным, чем у носителей этого генотипа. Изменения происходили в нейросетях пассивного режима работы мозга, салиентности, фронто-париетальных нейросетях и в нейросети правого гиппокампа (рисунок).

На ЭЭГ спокойного бодрствования у носителей *APOE-ε4+* отмечалось прогрессирующее с возрастом замедление частоты альфа-ритма. Снижение связности в сетях гиппокампа по данным фМРТ коррелировало со снижением частоты альфа-ритма.

Ухудшение кратковременной вербальной памяти в тесте Лурия было связано со снижением связности левой височной извилины с предклинем и с височной площадкой левого полушария, а также со снижением связности в структуре задней нейросети внимания в левом полушарии и межполушарных связей в нейросетях салиентности.

Выявлена ассоциация более низких показателей когнитивных функций по шкале MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций) со снижением функциональной связности в структурах фронто-париетальной и зрительной нейросетей. Хотя различий по когнитивным показателям у носителей генотипов *APOE-ε4+* и *APOE-ε4–* не было, полученные данные позволяют предполагать, что у носителей генотипа *APOE-ε4+* в дальнейшем процессе старения снижение связности может играть роль фактора, вызывающего снижение когнитивных функций.

Ассоциация показателей функциональных нейросетей мозга с мутацией в гене HTT, связанной с развитием БГ. У носителей мутации в гене HTT



Изменение функциональной связности по данным фМРТ покоя у носителей генотипа *APOE-ε4+* (а) и носителей этого генотипа (б) при старении. Сплошными линиями обозначены те показатели связности, которые были снижены, а пунктирными – те, которые были повышены в группах старше 50 лет по сравнению с группами моложе 50 лет с таким же генотипом.

на преклинической стадии заболевания связность нейросетей стриатума и фронто-стриатных нейросетей была снижена по сравнению с нормой. Нейродегенеративные изменения в стриатуме были связаны со снижением когнитивных функций по шкале MoCA. Влияние мутации *HTT* на функциональные нейросети, вероятно, обусловлено ролью *HTT* в синаптической активности нейросетей стриатума и коры [12].

По данным ЭЭГ на преклинической стадии БГ наблюдалось снижение спектральной мощности в узком частотном диапазоне 7–8 Гц, на границе альфа- и тета-диапазонов, а также повышение низкочастотной тета-активности по сравнению с нормой. Изменения ЭЭГ были связаны со сроками до предположительного дебюта БГ. Обнаруженные изменения у носителей мутаций в гене *HTT* затрагивают низкочастотный альфа-ритм, модуляция которого в большей мере связана с кортикоталамическими и кортикостриатными системами [13].

Заключение

Проведенное исследование показало, что генетические факторы развития БА и БГ влияют на функциональные нейросети мозга на доклиническом этапе заболевания.

У носителей генотипа риска БА *APOE-ε4+* имеет место двухфазный характер изменений с первоначальным повышением связности нейросетей покоя по данным фМРТ и гипервозбудимостью по данным ЭЭГ, вплоть до развития эпилептиформной активности. На следующем

этапе в пожилом возрасте наблюдается снижение коннективности, функциональное разобщение нейросетей и замедление информационных процессов. Такие нейрофизиологические изменения в нейросетях, по данным нашего исследования и результатам других авторов, могут играть роль в развитии снижения когнитивных функций. Старение является одним из ключевых факторов, влияющих на нейросети мозга и их зависимость от генетического полиморфизма *APOE*.

На преклинической стадии БГ снижение функциональной коннективности нейросетей стриатума и их связей с корой, вероятно, играет роль в изменениях альфа-ритма. Реорганизация нейросетей мозга, выявленная по данным фМРТ и ЭЭГ, приводит к избирательному когнитивному дефициту, характерному для преклинической стадии БГ [14].

Перспективы исследований функциональных нейросетей связаны с использованием нейромодуляции для коррекции нарушений в нейросетях как возможного подхода к профилактике и лечению заболеваний. Одно из направлений профилактики – увеличение когнитивного резерва, который повышает устойчивость мозга к воздействию генетически обусловленных нейротоксических факторов, связанных с развитием БА и других нейродегенеративных заболеваний. Когнитивный резерв зависит от физической и когнитивной активности. Отмечено, что показатели реорганизации функциональных нейросетей позволяют оценить влияние образования на когнитивный резерв [15].

Исследования функциональных нейросетей позволяют охарактеризовать каскад патогенетических изменений – от генетической предрасположенности до изменения функций мозга и снижения когнитивных процессов при развитии нейродегенеративных заболеваний. Результаты наших исследований и данные других авторов свидетельствуют о том, что прогрессирующее разобщение нейросетей мозга, замедление информационных процессов, снижение торможения, гипервозбудимость и эпилептогенез являются ключевыми факторами когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях и развитии деменции. Изменения ЭЭГ и фМРТ, связанные с генотипами *APOE* и *HTT*, могут рас-

сматриваться в качестве возможных нейрофизиологических эндофенотипов – наследуемых биомаркеров, которые проявляются уже на доклинической стадии заболевания. Результаты могут быть использованы для задач персонализированной медицины и профилактики снижения когнитивных функций при старении.

Работа поддержана грантом РФФ 22-15-00448.

Список литературы

1. Rogaev EI et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995;376(6543):775-8.
2. Rogaev EI. [Genetic factors and a polygenic model of Alzheimer's disease]. *Genetika*. 1999;35(11):1558-71.
3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К; 2002. 248 с.
4. Иллариошкин С.Н. и др. Болезнь Гентингтона. Монография (серия "Двигательные расстройства"). М.: Издательское предприятие "Атмосфера"; 2018. 472 с.
5. Fox MD et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(27):9673-8.
6. Richiardi J et al. BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science*. 2015;348(6240):1241-4.
7. Пирадов М.А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврол. журн.* 2016;21(1):4-12.
8. Di X et al. Task vs. rest-different network configurations between the coactivation and the resting-state brain networks. *Front. Hum. Neurosci.* 2013;7:493.
9. Ponomareva NV et al. Quantitative EEG during normal aging: association with the Alzheimer's disease genetic risk variant in *PICALM* gene. *Neurobiol. Aging*. 2017;51:177.e1-8.
10. Ponomareva NV et al. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging*. 2008;29(6):819-27.
11. Nuriel T et al. Neuronal hyperactivity due to loss of inhibitory tone in *APOE4* mice lacking Alzheimer's disease-like pathology. *Nat. Commun.* 2017;8(1):1464.
12. McKinstry SU et al. Huntingtin is required for normal excitatory synapse development in cortical and striatal circuits. *J. Neurosci.* 2014;34(28):9455-72.
13. Moretti DV et al. EEG markers are associated to gray matter changes in thalamus and basal ganglia in subjects with mild cognitive impairment. *NeuroImage*. 2012;60(1):489-96.
14. Williams JK et al.; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Everyday cognition in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*. 2015;29(2):255-67.
15. Фокин В.Ф. и др. Влияние уровня образования на функциональную организацию мозга больных хронической церебральной ишемией. *Анн. клин. эксперим. неврол.* 2021;2:35-41.

Комплексный подход к диагностике болезни Паркинсона с использованием генетического анализа, позитронно-эмиссионной томографии и исследования обонятельной функции (на примере популяции пациентов Красноярского края)

Д.В. Похабов^{1,2}, В.Г. Абрамов², Д.Д. Похабов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии (Красноярск)

Введение

К числу наиболее современных и перспективных подходов к диагностике болезни Паркинсона (БП) и ряда других нейродегенеративных заболеваний относятся генетические методы (в первую очередь в семейных случаях) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Возможности ДНК-скрининга определяются удельным весом наследственности в генезе изучаемых форм патологии, а достоинством ПЭТ является высокая чувствительность к изменениям метаболизма визуализируемых структур до развития их выраженной атрофии. Так, при БП ПЭТ-исследование позволяет определить недостаток nigrostriатного дофамина, что дает возможность обнаружить болезнь даже на ранних стадиях ее развития.

Оптимальный радиофармпрепарат (РФП) для исследования дофаминергической системы – леводопа, меченная фтором-18 (¹⁸F-DOPA) [1]. Клиническое использование ¹⁸F-DOPA до настоящего времени является ограниченным, так как, согласно общераспространенной практике, оценка активности этого РФП у пациентов с БП проводится с использованием сложных кинетических моделей. Такой подход требует длительного (не менее 90 мин) динамического сканирования, что, как правило, приводит к снижению качества получаемых изображений из-за двигательных артефактов. Однако в работе I.L. Alves et al. показано, что протоколы статического сканирования с исследованием дофамина в подкорковых структурах не уступают динамическим

протоколам в точности количественной оценки пресинаптической дофаминовой функции [2].

Являясь важным методом исследования, ПЭТ сама по себе не ведет к постановке окончательного диагноза либо выработке рекомендаций по лечению. Конкретная характеристика того или иного процесса при применении этого метода определяется выбором РФП. Результатом обследования является набор числовых значений различных показателей, в частности характеризующих метаболизм дофамина в головном мозге, которые помогают врачу сделать вывод о состоянии больного и определить тактику лечения. Для интерпретации данных, полученных с помощью ПЭТ, необходимы представления о том, в каких пределах лежат нормальные значения показателей. При этом значения нормы зависят как от точности используемого прибора, так и от популяционной изменчивости показателей.

Наиболее часто используемым РФП является ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ), однако применение этого лиганда не позволяет решить ряд задач, связанных с ранней диагностикой БП, поскольку дает неспецифические результаты [3]. Разрабатываются также другие РФП, одним из наиболее перспективных считается [¹⁸F]LBT-999 – производное кокаина [4].

Снижение метаболизма дофамина начинается в дорсокаудальном отделе скорлупы на контралатеральной клиническому поражению стороне. Изменения метаболизма видны уже на ранних этапах развития БП, когда клинические проявле-



ния еще отсутствуют. Накопление ^{18}F -DOPA в полосатом теле коррелирует с числом клеток черной субстанции и активностью тирозингидроксилазы в полосатом теле. Кроме того, поглощение ^{18}F -DOPA коррелирует с возрастанием суммы баллов при оценке брадикинезии и ригидности. При этом не наблюдается сколько-нибудь значимой корреляции с показателями тремора, что указывает на его самостоятельный патогенез, связанный не только с дофаминергической системой [5].

Большинство случаев БП являются спорадическими, а около 10–15% больных имеют семейный анамнез [6]. Причинами развития БП могут быть мутации около 20 генетических локусов [7, 8]. Широко обсуждается роль в патогенезе БП митохондриальной дисфункции и ассоциированных с ней мутаций в генах *PARK2*, *PINK1*, *DJ-1*, *LRRK2*. Мутации в них чаще обнаруживаются при раннем дебюте заболевания.

Дисфункция обоняния может выявляться за 2–7 лет до двигательных проявлений БП [9]. Среди неврологически здоровых лиц с обонятельным дефицитом у 10–13% в будущем развивается БП. При БП обонятельные нарушения выявляются в 70–90% случаев [10], причем эти нарушения могут не ощущаться самим пациентом, поэтому для их выявления важным является проведение специального тестирования.

Материал и методы

Сформированная группа исследования по ПЭТ состояла из 33 человек – 21 женщины и 12 мужчин, не имевших выраженных соматических заболеваний, в возрасте от 21 до 80 лет ($51,9 \pm 14,9$ года). Всем пациентам первоначально была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для исключения структурных изменений и сопоставления МРТ- и ПЭТ-изображений. ПЭТ/КТ-исследование (КТ – рентгеновская компьютерная томография) с ^{18}F -DOPA выполнялось как минимум через 4 ч после последнего приема пищи. Через 50 мин после введения ^{18}F -DOPA проводилось статическое 3D-сканирование в течение 20 мин на ПЭТ/КТ-сканере Discovery 600 (GE Healthcare, США). Для коррекции аттенуации осуществлялось низкодозовое КТ-сканирование (120 кВ, 80 мА) с толщиной томографического слоя 3 мм. Полученные изображения анализировали на рабочей станции AW Volum Share 5 (GE Healthcare,

США) с помощью программного пакета PET/CT Review (GE Healthcare, США). Для более четкого сопоставления скинтиграфического изображения со структурами головного мозга ПЭТ-серии совмещали с T1-аксиальными тонкосрезовыми МРТ-изображениями с помощью программы Integrated Registration (GE Healthcare, США). Уровень аккумуляции РФП измеряли путем размещения области интереса в бледном шаре и головке хвостатого ядра. Кроме того, был измерен уровень поглощения ^{18}F -DOPA в затылочной коре в качестве референсной зоны (считается, что этот регион отличается неспецифическим накоплением РФП). Анализировали как абсолютные значения активности в килобеккерелях на миллилитр (кБк/мл), так и нормализованные показатели – отношения активности стриатум/затылочная кора (SOR) и хвостатое ядро/затылочная кора (COR). Кроме того, учитывали отношение активности в стриатуме к активности в хвостатом ядре (SCR).

Полученные данные были занесены в базу Microsoft Excel и обработаны в программе IBM SPSS Statistics 23 классическими методами статистического анализа: определяли величины среднего значения, медианы и стандартного отклонения показателей; проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка; устанавливали собственные значения матрицы ковариаций и коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Для оценки сочетанного разброса (объясненной дисперсии) проводили анализ главных компонент. Кроме того, были использованы мера выборочной адекватности Кайзера–Мейера–Олкина и критерий сферичности Бартлетта, а также критерий “каменистой осыпи” Кеттела для определения количества факторов в модели.

В анализ генетических нарушений были включены 60 пациентов с БП (18 мужчин и 42 женщины в возрасте от 20 до 83 лет), из которых 27 пациентов имели семейную форму заболевания, 33 пациента – спорадическую. Молекулярно-генетическая часть работы выполнялась на базе научно-практической лаборатории молекулярно-генетических методов исследований Сибирского федерального университета (Красноярск). Поиск мутаций, вовлеченных в патогенез БП, проводили с помощью MLPA-анализа и секвенирования по Сэнгеру; использовались коммерческие наборы SALSA MLPA P051 Parkinson mix 1 и

Таблица 1. Среднее значение (N), медиана (M) и стандартное отклонение (σ) показателей ПЭТ у здоровых добровольцев

Показатель	Возраст, годы	СкR	СкL	ХЯR	ХЯL	ЗKR	ЗKL	SORR	SORL	CORR	CORL	SCRR	SCRL
N	50,1	2,34	2,33	2,07	2,03	0,86	0,84	2,66	2,68	2,36	2,34	1,09	1,11
M	52,0	2,20	2,30	2,10	2,00	0,80	0,80	2,80	2,80	2,40	2,40	1,10	1,20
σ	16,60	0,57	0,56	0,50	0,49	0,22	0,20	0,52	0,53	0,48	0,47	0,21	0,21

Обозначения. Здесь и в табл. 2, 4: ЗК – затылочная кора, Ск – скорлупа, ХЯ – хвостатое ядро. Здесь и в табл. 2–5: L – слева, R – справа.

SALSA MLPA P052 Parkinson mix 2 (MRC-Holland).

Для проверки обонятельной функции нами был выбран Sniffin's sticks test (Burghart Messtechnik, Германия). Основным преимуществом этой методики является возможность неоднократного использования теста для исследования обоняния у неограниченного числа лиц в течение срока годности набора. Обоняние было протестировано у 45 пациентов с БП (15 мужчин и 30 женщин в возрасте от 35 до 78 лет, из них 7 курильщиков, 23 человека назвали свое обоняние сниженным, а 22 считали его нормальным), у 40 человек с эссенциальным тремором (ЭТ) (12 мужчин и 28 женщин в возрасте от 22 до 82 лет, из них 7 курильщиков, 7 человек назвали свое обоняние сниженным, 3 – усиленным, 30 – нормальным) и у 64 здоровых добровольцев из группы контроля (33 мужчины и 31 женщина в возрасте от 20 до 79 лет, в том числе 17 курильщиков). Из контроля исключались лица, у которых в анамнезе имелись воспалительные заболевания слизистой оболочки носа и пазух.

Результаты и обсуждение

Результаты ПЭТ-обследования включают в себя данные по активности РФП в различных зонах головного мозга: скорлупе, хвостом ядра и затылочной коре справа и слева. В исследовательских и диагностических целях используются как абсолютные значения активности, так и относительные показатели. Последние представляют собой соотношения абсолютных показателей, определяемых для каждого полушария головного мозга отдельно. Чтобы избежать ошибок в восприятии результатов ПЭТ-обследования, аббревиатурами, написанными кириллицей, обозначались абсолютные значения измеряемых показателей, латиницей – относительные значения, полученные из абсолютных. Для оценки характе-

ра распределения показателей и его статистической устойчивости была проведена серия измерений во всё возрастающей выборке. При этом величина выборки оценивалась с использованием обеих возможных стратегий: по каждой отдельной переменной и по совокупности данных для многомерного случая, т.е. с учетом связей, наблюдавшихся в данных. На первом этапе был проведен элементарный статистический анализ базы здоровых добровольцев ($n = 33$). Для этого по каждому из 12 показателей были определены величины среднего значения, медианы и стандартного отклонения (табл. 1). Затем каждый из этих показателей был проверен на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка; оказалось, что все абсолютные показатели не являются нормально распределенными, а все относительные – являются.

Для выявления линейных связей между показателями был проведен корреляционный анализ: подсчитывались коэффициенты ковариации и корреляции отдельно для абсолютных и относительных показателей. Собственные значения матрицы ковариаций позволяют точно оценить линейную размерность пространства исследуемых данных (табл. 2, 3).

Для относительных показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, были

Таблица 2. Собственные значения матрицы ковариаций абсолютных показателей (ПЭТ у здоровых добровольцев)

Показатель	СкR	СкL	ХЯR	ХЯL	ЗKR	ЗKL
СкR	0,80	0,86	0,68	0,66	0,27	0,26
СкL		0,92	0,72	0,71	0,28	0,28
ХЯR			0,58	0,56	0,22	0,22
ХЯL				0,55	0,22	0,22
ЗKR					0,10	0,09
ЗKL						0,09



Таблица 3. Собственные значения матрицы ковариаций относительных показателей (ПЭТ у здоровых добровольцев)

Показатель	SORR	SORL	CORR	CORL	SCRR	SCRL
SORR	0,07	0,06	0,06	0,05	0	0
SORL		0,07	0,05	0,05	0	0
CORR			0,07	0,05	-0,01	-0,01
CORL				0,06	0	-0,01
SCRR					0	0
SCRL						0

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Пирсона между относительными показателями (ПЭТ у здоровых добровольцев)

Показатель	SORR	SORL	CORR	CORL	SCRR	SCRL
SORR	1,000	0,779**	0,884**	0,767**	0,100	-0,057
SORL		1,000	0,720**	0,820**	0,010	0,200
CORR			1,000	0,864**	-0,373*	-0,326
CORL				1,000	-0,317	-0,394*
SCRR					1,000	0,586**
SCRL						1,000

Примечание. Здесь и в табл. 5 коэффициент корреляции значим: * – на уровне 0,05; ** – на уровне 0,001.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции Спирмена между абсолютными показателями (ПЭТ у здоровых добровольцев)

Показатель	СкR	СкL	ХЯR	ХЯL	ЗКR	ЗКL
СкR	1,000	0,973**	0,979**	0,979**	0,895**	0,915**
СкL		1,000	0,967**	0,963**	0,888**	0,892**
ХЯR			1,000	0,983**	0,883**	0,873**
ХЯL				1,000	0,882**	0,885**
ЗКR					1,000	0,964**
ЗКL						1,000

определены коэффициенты корреляции Пирсона (табл. 4), а для абсолютных показателей, распределение которых статистически значимо отличалось от нормального, – коэффициенты корреляции Спирмена (табл. 5).

Таким образом, для абсолютных показателей нормальными значениями активности РФП следует считать (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]): активность в скорлупе справа – 2,24 [2,02; 2,80] кБк/мл, слева – 2,26 [2,02; 2,75] кБк/мл; в хвостом ядре справа – 2,11 [1,78; 2,55] кБк/мл, слева – 2,01 [1,74; 2,49] кБк/мл; в затылочной

коре справа и слева – 0,81 [0,71; 1,00] и 0,81 [0,74; 1,02] кБк/мл соответственно. Для относительных показателей, имеющих нормальное распределение, получены следующие значения нормы (средняя величина ± стандартное отклонение): SOR справа – 2,66 ± 0,52, слева – 2,68 ± 0,53; COR справа – 2,36 ± 0,48, слева – 2,34 ± 0,47; SCR справа – 1,09 ± 0,21, слева – 1,11 ± 0,21.

Генетический анализ. При проведении MLPA-анализа с использованием наборов SALSA MLPA P051 и P052 ни у одного из 60 пациентов не выявлено делеций и дупликаций в генах *PARK2*, *PINK1*, *SNCA*, *ATP13A2*, *PARK7*, *LRRK2*, *UCHL1* и *GCH1*, а также точковых мутаций A30P в гене *SNCA* и G2019S в гене *LRRK2*. Анализ гена *GBA* путем секвенирования выявил 6 различных вариантов изменений структуры ДНК у 9 из 60 обследованных пациентов (табл. 6).

Нужно отметить, что мутации по типу крупных делеций и дупликаций не могут быть определены методом секвенирования, но выявляются методом MLPA-анализа. Так, например, иранские исследователи при проведении аналогичной работы с использованием наборов SALSA MLPA P051 и P052 показали, что какие-либо геномные перестройки были обнаружены у 14 (13,7%) из 102 неродственных спорадических пациентов с ранним началом и у 18 (35,3%) из 51 семьи с БП [11]. В работе нидерландских ученых при использовании тех же наборов перестройки в гене паркин были выявлены у 13 (11%) из 116 пациентов с ранним началом БП [12], а в Китае при проведении MLPA-анализа гена *PARK2* геномные перестройки обнаружены у 25 (3,3%) из 755 пациентов со спорадическими случаями БП, при этом для пациентов с ранним началом заболевания такое значение составило 11,4% [13]. При обследовании российских пациентов с использованием набора SALSA MLPA P051 частота встречаемости соответствующих мутаций составила 6,5%, однако в группе обследованных больных была несколько большая доля случаев с ранним началом и сотягощенным семейным анамнезом по БП, поэтому полученные значения могут рассматриваться как ориентировочные [14].

Для гена *GBA* наиболее распространенными точковыми мутациями, ассоциированными с БП, являются L444P (“тяжелая” мутация, в значительной мере снижающая активность β-глюкоцереброзидазы) и N370S (“мягкая” мутация, которая приводит к незначительному уменьше-

Таблица 6. Выявленные варианты мутаций и полиморфизмов в гене *GBA*

№	Возраст, годы	Пол	Возраст дебюта (длительность), годы	Мутация или полиморфизм	Характер заболевания	Количество пациентов, абс. (%)
1	49	Ж	44 (5)	L444P (rs421016, экзон 10, гетерозиготный вариант) – “тяжелая” мутация, ассоциированная с БП; T369M (rs75548401, экзон 8, гетерозиготный вариант) – полиморфизм, возможно ассоциированный с БП	Спорадический	1 (1,66)
2	33	М	30 (3)	L444P (rs421016, экзон 10, гетерозиготный вариант) – “тяжелая” мутация, ассоциированная с БП; E326K (rs2230288, экзон 8, гетерозиготный вариант) – полиморфизм, возможно ассоциированный с БП	Семейный	1 (1,66)
3	47	М	44 (3)	D409N (rs1064651, экзон 9, гетерозиготный вариант) – “тяжелая” мутация, ассоциированная с БП	Семейный	1 (1,66)
4	53	М	51 (2)	T369M (rs75548401, экзон 8, гетерозиготный вариант) – полиморфизм, возможно ассоциированный с БП	Семейный	3 (5,00)
5	79	Ж	65 (14)		Семейный	
6	50	Ж	45 (5)		Спорадический	
7	61	Ж	55 (6)	V460V (с.1497G>C, rs1135675, экзон 10, гетерозиготный вариант) – часть комплексной мутации RecNcil (p.L444P; p.A456P; p.V460V), ассоциированной с БП	Семейный	2 (3,33)
8	37	Ж	36 (1)	V460V (с.1497G>C, rs1135675, экзон 10, гомозиготный вариант) – часть комплексной мутации RecNcil (p.L444P; p.A456P; p.V460V), ассоциированной с БП	Спорадический	
9	66	Ж	56 (10)	с.*92G>A (rs708606, экзон 11, гетерозиготный вариант) – 3'-UTR полиморфизм, возможно ассоциированный с БП	Спорадический	1 (1,66)

нию активности кодируемого фермента) [15]. Среди обследованных нами пациентов какие-либо изменения первичной структуры ДНК в гене *GBA* выявлены у 9 пациентов. Интересно, что у 1 пациентки выявлена замена с.*92G>A, о связи которой с БП информация появилась лишь недавно: согласно исследованию M.V.M.B. Wilke et al., подобные мутации на границе экзон–интрон могут быть причиной развития недвигательных симптомов БП [16]. Считается, что *GBA*-ассоциированная БП не отличается фенотипически от идиопатической БП. Мы сравнили клиническое течение заболевания между группами пациентов с БП, имеющими и не имеющими какие-либо изменения в структуре гена *GBA*; каких-либо особенностей в клинической картине заболевания обнаружено не было, что согласуется с данными других исследований [15]. В литературе отмечается ассоциация “тяжелых” мута-

ций с ранним дебютом БП (до 50 лет), что подтверждается полученными нами данными, в частности для пациентов с мутациями L444P и D409N. В целом можно отметить, что частота встречаемости патогенетически значимых вариантов гена *GBA* (L444P и D409N) в представленной когорте пациентов составила 5%, что соответствует данным литературы.

Обонятельная функция. В 1-м субтесте был определен порог обоняния. В группе людей с БП среднее значение составило 2,44 балла, минимальное количество баллов, полученных испытуемым, – 0, максимальное – 7. Среднее значение баллов, набранных людьми с диагнозом ЭТ в данном субтесте, – 3,85, минимальное – 0, максимальное – 9. Минимально набранное количество баллов среди здоровых людей – 0, максимальное – 11, среднее значение данной группы по 1-му субтесту – 5,1.

Во 2-м субтесте определялась дискриминация – способность выбрать 2 одинаковых запаха из 3 предлагаемых. Среднее значение в группе людей с БП – 8,76 балла, минимально был набран 1 балл, максимально – 13 баллов. Пациенты с ЭТ набрали в среднем 10 баллов, минимально в ходе 2-го субтеста было получено 4 балла, максимально – 15 баллов. Средний балл, набранный здоровыми людьми в данном субтесте, – 11,53, минимальный и максимальный баллы – 4 и 15 соответственно.

Для определения идентификации, т.е. способности определять запах по предложенным 4 наименованиям, был проведен 3-й субтест. В ходе эксперимента пациенты с БП лучше узнавали запах рыбы, хуже всего – запах лимона и яблока, минимальное значение суммы баллов в этой группе – 0, максимальное – 13, среднее значение – 6,87. Люди с ЭТ лучше всего узнавали запах чеснока, хуже всего – запах лимона, минимальное значение суммы баллов в этой группе – 5, максимальное – 14, среднее значение – 10,08. Здоровые люди лучше узнавали запах чеснока, хуже всего – запах лимона и лакрицы (что объясняется этническими и культурными особенностями населения Красноярского края), минимальное значение суммы баллов в данной группе – 6, максимальное – 16, среднее значение – 11,28.

В группе пациентов с БП anosmia наблюдалась у 14 человек (31,1%), гипосмия – у 30 (66,7%) и лишь 1 человек (2,2%) набрал 30 баллов, что является минимальным порогом нормы. Из пациентов с ЭТ только у 2 человек (5%) выявлена anosmia, у 31 человека (77,5%) – гипосмия и нормальное обоняние – у 7 (17,5%). В группе здоровых добровольцев у 3 (4,7%) была anosmia, у 32 человек (50%) гипосмия и 29 человек (45,3%) набрали сумму баллов, соответствующую норме.

Заключение

Значения показателей ПЭТ с применением ¹⁸F-DOPA для различных участков головного мозга, полученные в представленном исследовании, можно считать стандартными для условно здоровых людей и использовать в качестве базовых значений, относительно которых следует определять отклонения от нормы у пациентов с БП и другими патологиями.

В процессе генетического исследования у пациентов с БП из Красноярского региона методом

MLPA проведен анализ генных перестроек и ряда точковых мутаций в основных генах БП. Мутации в анализируемых генах у обследованных пациентов не выявлены. Нужно учесть, что использованные нами коммерческие наборы позволяют анализировать не все возможные варианты в вышеперечисленных генах, что может несколько занижать частоту мутаций. Анализ мутаций гена *GBA* в выборке пациентов Красноярского региона показал их сопоставимую с европейскими популяциями частоту встречаемости. При этом из 2 мажорных мутаций гена *GBA* в нашей выборке пациентов не была выявлена мутация N370S. У 1 пациента был выявлен редкий вариант rs708606 на границе экзон–интрон в некодирующей области гена, возможно вносящий вклад в развитие БП.

Разработанная батарея обонятельных тестов позволяет эффективно и без высоких экономических затрат проводить исследования у пациентов с БП, ЭТ и здоровых лиц, дифференцируя данные группы. Определены соответствующие референсные значения. Данные о характеристиках тремора в совокупности с результатами исследования обоняния могут служить целям повышения точности дифференциальной диагностики.

Список литературы

1. Станжевский А.А. и др. Применение позитронной эмиссионной томографии для диагностики паркинсонизма. *Луч. диагн. тер.* 2010;3(1):12-9.
2. Alves IL et al. Dual time point method for the quantification of irreversible tracer kinetics: a reference tissue approach applied to [¹⁸F]-FDOPA brain PET. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37(9):3124-34.
3. Веселова И.А. и др. Методы определения маркеров нейромедиаторного обмена в целях клинической диагностики. *Журн. аналит. химии.* 2016;71(12):1235-49.
4. Chalon S et al. The story of the dopamine transporter PET tracer LBT-999: from conception to clinical use. *Front. Med.* 2019;6:90-6.
5. Otsuka M et al. Differences in the reduced ¹⁸F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms. *J. Neurol. Sci.* 1996;136(1-2):169-73.
6. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007;22(Suppl 17):S343-50.
7. Klein C et al. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet. Neurol.* 2007;6(7):652-62.
8. Singleton AB et al. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov. Disord.* 2013;28(1):14-23.
9. Ponsen MM et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2004;56(2):173-81.
10. Doty RL et al. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology.* 1988;38(8):1237-44.

-
11. Darvish H et al. Detection of copy number changes in genes associated with Parkinson's disease in Iranian patients. *Neurosci. Lett.* 2013;551:75-8.
 12. Elfferich P et al. Breakpoint mapping of 13 large parkin deletions/duplications reveals an exon 4 deletion and an exon 7 duplication as founder mutations. *Neurogenetics.* 2011;12(4):263-71.
 13. Guo JF et al. Exon dosage analysis of parkin gene in Chinese sporadic Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2015;604:47-51.
 14. Абрамычева Н.Ю. и др. Новый подход к молекулярно-генетическому скринингу у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврол. журн.* 2016;21(1):13-6.
 15. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: Соверо пресс; 2014. 405 с.
 16. Wilke MVMB et al. Evaluation of the frequency of non-motor symptoms of Parkinson's disease in adult patients with Gaucher disease type 1. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019;14(1):103.



К вопросу дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора

Д.Д. Похабов^{1,2}, В.Г. Абрамов², Д.В. Похабов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии (Красноярск)

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) и эссенциальный тремор (ЭТ) относятся к числу наиболее распространенных нозологических форм в неврологии. Однако довольно часто в дифференциальной диагностике данных заболеваний врачи испытывают большие затруднения, что значительно снижает успешность лечения [1].

Такой симптом, как дрожание, объединяет БП и ЭТ [2]. Тремор является одной из основных жалоб, по поводу которой пациенты обращаются за помощью к врачу, так как качество их повседневной жизни из-за гиперкинеза заметно ухудшается уже на ранних стадиях развития этих заболеваний. Отличительной особенностью БП является тремор покоя, который значительно снижается или исчезает во время движения или других активных действий пациента. Для ЭТ, напротив, характерен постурально-кинетический тремор [3]. Известно, что в генезе тремора важную роль играют холинергические механизмы, что доказывает успешное использование холинолитических препаратов.

От 10 до 30% больных БП не имеют дрожания, но именно данная акинетико-ригидная форма БП является наиболее неблагоприятной в плане более быстрого прогрессирования немоторных (в том числе когнитивных) симптомов в сравнении с формами БП, где присутствует дрожание. Отмечено, что за несколько лет до возникновения двигательных расстройств при БП развиваются обонятельные нарушения [4, 5]. Это обусловлено тем, что нейродегенерация начинается именно в обонятельных луковицах головного мозга. Для ЭТ характерен другой механизм развития болезни, и этого симптома у пациентов с ЭТ, по данным литературы, нет [6]. Следовательно, ольфакторная дисфункция может быть ран-

ним и значимым дифференциальным признаком БП в сравнении с ЭТ [7, 8].

Можно предположить, что детальный анализ дрожания рук у пациентов с БП и ЭТ, а также характер их обонятельной функции могут помочь в постановке правильного диагноза на ранней стадии развития заболевания. Однако в литературе сведения о взаимосвязи гипосмии и тремора практически отсутствуют, а есть лишь единичные наблюдения о взаимоотношениях гипосмии, когнитивных нарушений и галлюцинаций [9, 10].

Цель данной работы – исследование обонятельной функции и тремора у пациентов с БП и ЭТ в качестве метода дифференциальной диагностики этих заболеваний, а также проверка гипотезы об обратной зависимости степени нарушения обоняния и выраженности тремора у данных групп больных.

Материал и методы

Ольфакторная функция была исследована у 45 пациентов с БП (возраст от 35 до 78 лет, 15 мужчин и 30 женщин), у 40 пациентов с ЭТ (возраст от 22 до 82 лет, 12 мужчин и 28 женщин) и у 64 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы (возраст от 20 до 79 лет, 33 мужчины и 31 женщина). Диагностика состояния ольфакторной функции проводилась при помощи теста Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik, Германия) с определением 3 показателей: пороговой чувствительности, дифференциальной чувствительности и идентификации конкретного запаха [11].

Дрожание было проанализировано у 90 человек: у 30 здоровых добровольцев, 30 пациентов с БП и 30 пациентов с ЭТ. Параметры тремора исследовались с помощью беспроводного комплек-

Таблица 1. Результаты исследования обонятельной функции в сопоставляемых группах

Группа	Субтест, среднее значение, баллы			Общие результаты 3 субтестов, количество испытуемых, абс. (%)		
	1-й	2-й	3-й	аносмия	гипосмия	нормосмия
Здоровые	5,11 ± 2,32	11,53 ± 2,28	11,28 ± 2,18	3 (4,7)	32 (50,0)	29 (45,3)
БП	2,44 ± 1,91	8,76 ± 2,47	6,87 ± 2,69	14 (31,1)	30 (66,7)	1 (2,2)
ЭТ	3,85 ± 2,34	10,00 ± 2,65	10,08 ± 2,47	2 (5,0)	31 (77,5)	7 (17,5)

са мониторинга электрофизиологических сигналов “Колибри”. Исследование проводилось на кистях и предплечьях обеих рук. Каждый модуль регистрации включал поверхностную электромиограмму (ЭМГ), гироскоп и акселерометр. Благодаря беспроводной дистанционной записи параметры тремора были зарегистрированы как в покое, так и в движении. Всего исследование тремора включало 5 тестов. В 1-м тесте показатели были определены в покое; во 2-м тесте испытуемые находились в положении стоя с закрытыми глазами и вытянутыми прямо перед собой руками (проба Ромберга); в 3-м и 4-м тестах испытуемые касались, соответственно, правой и левой рукой кончика носа, находясь в положении стоя с закрытыми глазами; 5-й тест проводился в движении – испытуемые передвигались по комнате.

Результаты и обсуждение

В 1-м субтесте Sniffin sticks был определен порог обоняния. В группе пациентов с БП среднее значение составило 2,44 балла, в группе ЭТ – 3,85 балла, а у здоровых лиц – 5,11 балла. Во 2-м субтесте определялась дискриминация – способность выбрать 2 одинаковых запаха из 3 предлагаемых. Средний балл в группе пациентов с БП составил 8,76, при ЭТ – 10,00, у здоровых – 11,53. Для определения способности идентификации, т.е. способности определять запах по предложенным 4 наименованиям, был проведен 3-й субтест. В ходе эксперимента пациенты с БП лучше узнавали запах рыбы, хуже всего – запах лимона и яблока, среднее значение – 6,87 балла. Пациенты с ЭТ лучше всего узнавали запах чеснока, хуже всего – запах лимона, среднее значение – 10,08 балла. Здоровые люди лучше узнавали запах чеснока, хуже всего – запах лимона и лакрицы (что, возможно, объясняется этническими и культурными особенностями населения Красноярского края), среднее значение – 11,28 балла. Обобщенные данные представлены в табл. 1 и 2.

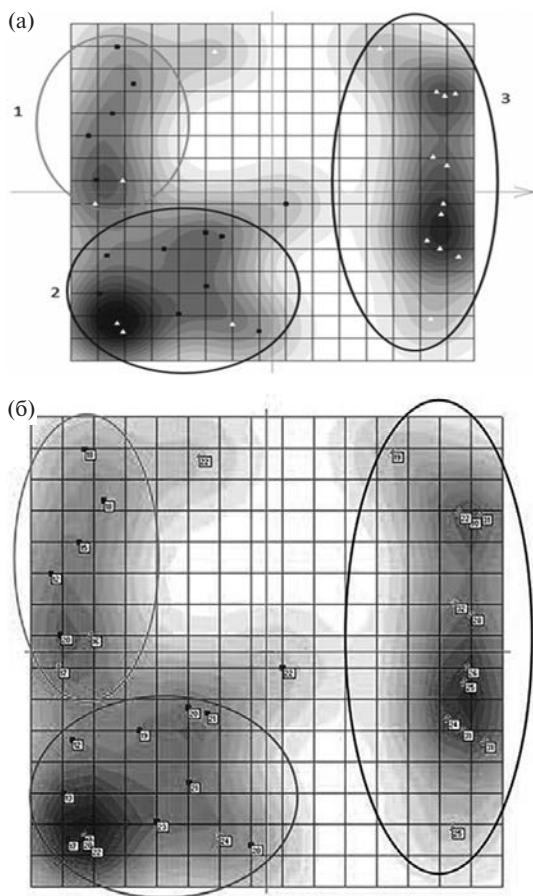
При оценке дрожания были исследованы различия в значениях частоты и амплитуды ЭМГ правой и левой руки в каждой из 3 представленных групп. Статистически значимые различия между правой и левой рукой были найдены в группе здоровых во 2-м, 3-м и 5-м тестах, а также в группе больных ЭТ в 1-м, 2-м, 3-м и 5-м тестах, что может быть связано с разным развитием мышц, их состоянием и выраженностью подкожного жирового слоя. В группе пациентов с БП различия не обнаружены. Был проведен анализ различий по данным показателям между исследуемыми группами. При анализе частоты колебаний потенциала ЭМГ были найдены достоверные различия по показателям с датчиков на левой кисти: между пациентами с БП и ЭТ – во всех 5 тестах; между здоровыми людьми и пациентами с диагнозом ЭТ – в 1-м, 3-м и 4-м тестах; между здоровыми людьми и пациентами, страдающими БП, – в 5-м тесте. По показателям с датчиков на правом предплечье достоверные различия были найдены между здоровыми людьми и пациентами с БП в 3-м тесте и между здоровыми людьми и пациентами с диагнозом ЭТ в 5-м тесте. Статистически значимые различия по показателю частоты колебаний потенциала ЭМГ с датчиков на левом предплечье были найдены также между здоровыми людьми и пациентами с БП в 5-м тесте.

При анализе амплитуды колебаний потенциала ЭМГ были найдены достоверные различия в 1-м тесте между пациентами с БП и здоровыми людьми, а также между здоровыми людьми и

Таблица 2. Результаты определения запаха по предложенным 4 наименованиям в сопоставляемых группах

Группа	Узнаваемость	
	выше	ниже
Здоровые	Чеснок	Лимон и лакрица
БП	Рыба	Лимон и яблоко
ЭТ	Чеснок	Лимон





Метод упругих карт: а – показано четкое разделение пациентов на 3 отдельных кластера; б – сумма баллов по обонятельному тесту каждого пациента. Кружками обозначены пациенты с БП, треугольниками – пациенты с ЭТ.

пациентами с ЭТ по показателям с датчиков на правой кисти. В этом же тесте были найдены различия между группами здоровых людей и пациентов с ЭТ по показателям с датчиков на правом предплечье и на левой кисти в 3-м и 5-м тестах. Тремор при ЭТ, как правило, уменьшается в покое и увеличивается при активной деятельности в отличие от БП, при которой имеются обратные закономерности. С этим могут быть связаны статистически значимые различия между изученными группами в покое и в тестах, предполагающих движение. Однако не по всем датчикам в данных случаях были обнаружены различия, это может свидетельствовать о том, что у больных имеются различные виды тремора, или

же о том, что стандартные методы статистики не всегда способны обнаружить имеющиеся различия. Кроме того, видно, что параметры частоты колебаний потенциала ЭМГ являются более показательными для данного обследования, чем параметры амплитуды, для которой различия между группами больных с БП и ЭТ не были найдены ни в одном из проведенных тестов. Различия между пациентами с БП и ЭТ по частоте тремора были найдены во всех проведенных тестах по показателям с датчиков на левой кисти, тогда как показатели с датчиков на правой конечности не дифференцировали этих больных между собой. Можно сделать вывод, что тремор левых конечностей различается между группами в большей степени, что скорее всего связано с тем, что у преобладающего числа людей левая рука менее развита физически, чем правая.

Далее была построена упругая карта на основе всех показателей тремора и обонятельных тестов, объединенных в единую базу (рисунок). На карте видно, что при объединении данных исследования тремора и обонятельной функции пациенты с различными заболеваниями хорошо дифференцировались друг от друга, образовав 3 отдельных кластера. Было принято решение сравнить показатели обследованных, входящих в разные кластеры, между собой. В итоге сравнения полученных кластеров статистически значимое различие между 1-м и 2-м кластерами было обнаружено лишь по одному показателю (сумма баллов в 3-м субтесте). Между 1-м и 3-м, а также 2-м и 3-м кластерами были обнаружены статистически значимые различия как по показателям тремора, так и по показателям обоняния. Более того, из исследуемых показателей тремора различия были найдены только в данных, характеризующих угол отклонения конечности в кинетическом тесте (данные гироскопа). Таким образом, практически все показатели 1-го и 2-го кластеров статистически неразличимы, что можно объяснить преобладанием в них пациентов с одной и той же патологией (БП). В то же время 3-й кластер, включающий исключительно пациентов с ЭТ, значительно отличается от двух других. Анализ количественной оценки обонятельной функции показал, что у пациентов в 3-м кластере (ЭТ) обоняние лучше, чем у пациентов в 1-м и 2-м кластерах. Если просмотреть значения каждого из показателей тремора, то станет ясно, что у

пациентов, попавших в 3-й кластер, они выше. Это подтверждает высказанную нами гипотезу об обратной зависимости между выраженностью тремора и степенью снижения обоняния: чем тяжелее тремор, тем меньше нарушено обоняние, и наоборот. Очевидно, что больные ЭТ, попавшие в 1-й и 2-й кластеры, имеют более неблагоприятный вариант течения болезни: известно, например, что у части пациентов с ЭТ развиваются когнитивные и аффективные осложнения, а при этом выраженность дрожания может уменьшаться [12].

Заключение

Сочетанный анализ тремора и обонятельной функции обеспечивает четкое и очевидное разграничение пациентов с БП и ЭТ. Показана обратная взаимосвязь между уровнем тремора и снижением обонятельной функции. Несколько пациентов с ЭТ вошли в кластер, состоящий из пациентов с БП, что было связано с наблюдаемой у них более низкой обонятельной функцией. Нужно продолжать наблюдение за данными пациентами в динамике, поскольку у них имеется вероятность развития БП в будущем. Представленные результаты могут быть использованы для дифференциальной диагностики БП и ЭТ, а также для персонализации терапии таких пациентов в будущем.

Список литературы

1. Труфанов Е.А. Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Мед. вестн. Юга России. 2013;1:73-9.
2. Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016;22(Suppl 1):S162-5.
3. Говорова Т.Г. и др. Тремор: классификация, клиническая характеристика. *Consilium Med.* 2018;20(9):95-100.
4. Fullard M et al. Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neurosci. Bull.* 2017;33(5):515-25.
5. Krismer F et al. Sniffing the diagnosis: olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017;35:36-41.
6. Васечкин С.В., Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2018;118(6-2):64-72.
7. Морозова С.В. и др. Обонятельные расстройства у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. *Неврол. журн.* 2014;19(1):4-8.
8. Пономарев В.В., Мазуренко Е.В. Диагностика болезни Паркинсона на ранних стадиях заболевания. *Мед. новости.* 2012;1:13-6.
9. Черникова И.В. и др. Клинические предикторы болезни Паркинсона. *Куб. научн. мед. вестн.* 2015;3(152):134-9.
10. Chaudhuri KR et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet. Neurol.* 2006;5(3):235-45.
11. Hummel T et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses.* 1997;22(1):39-52.
12. Иванова Е.О. и др. Клинико-электрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2013;18(5):21-6.



Спаستические паралигии в эпоху экзомного секвенирования

Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков

ФГБНУ “Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова” (Москва)

Создание и быстрое распространение современных методов молекулярной генетики – различных вариантов высокопроизводительного экзомного и геномного секвенирования (massive parallel sequencing, MPS) – принципиально изменили возможности практической ДНК-диагностики большинства наследственных болезней нервной системы, позволили выделить многочисленные “новые” формы, расширив представления о клинико-генетическом разнообразии и структуре гетерогенных групп, способствовали раскрытию механизмов действия генов. Это в полной мере относится к спастическим паралигиям – одной из основных и наиболее многообразных групп наследственных нейродегенераций. Их молекулярная расшифровка началась в конце 1980-х годов, когда картировали ген одной из X-сцепленных паралигий; формы с установленными локусами получили обозначение SPG (spastic paraplegia gene) с нумерацией по хронологии картирования: SPG1 и т.д. (сейчас предлагают заменить эту номенклатуру на использующую названия каузальных генов [1]). Темпы картирования и идентификации генов росли, но качественный скачок произошел с появлением технологий MPS. В 2017 г., когда прошел IV Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений, число SPG достигло 79, а сейчас хронологически последней является SPG86 [2]. Хотя рост числа форм за 5 лет не столь велик, получены многочисленные новые данные об известных SPG [3, 4]. По количеству преобладают аутосомно-рецессивные (АР) формы, за их счет в основном идет расширение спектра SPG в последние годы, но аутосомно-доминантные (АД) формы этих заболеваний в целом гораздо более часты.

В Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) 2017 г. положил начало первому в России репрезентативному клинико-молекулярному исследованию спастических паралигий с использованием методов MPS. Ранее ДНК-диагностика SPG в МГНЦ ограничивалась двумя частыми АД формами – SPG4 и SPG3: проводи-

ли секвенирование соответствующих генов *SPAST* и *ATL1* и поиск их крупных перестроек методом мультиплексной лигазависимой амплификации (MLPA). С 2017 г. в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ используется кастомная MPS-панель “спастические паралигии”, включающая 56 генов SPG и 7 генов близких к ним спастических атаксий. Панельное MPS стало основой ДНК-диагностики, в части семей с клинически нераспознанной спастической паралигией ДНК-диагностика проведена методами клинического экзомного или полноэкзомного MPS-анализа. Данные MPS анализируются биоинформатическими методами и верифицируются секвенированием по Сэнгеру в соответствии с разработанными в МГНЦ методическими рекомендациями [5]. Как и ранее, применяют MLPA для поиска крупных перестроек, не выявляемых методами MPS, кроме полногеномного. Обследуются пациенты консультативного отдела МГНЦ с клинически диагностированной или заподозренной врачами МГНЦ спастической паралигией и родственники; в отдельных семьях обследование проведено заочно по присланному образцам крови и медицинским документам. Кроме материала 2017–2022 годов использованы клинические данные и хранившиеся в лаборатории образцы ДНК обращавшихся ранее больных с неподтвержденными SPG4 и SPG3.

В группу с установленными вариантами SPG и спастической атаксией вошло 170 не связанных между собой семей из разных российских регионов, включая случаи SPG4 и SPG3, диагностированные до использования MPS. Цифровые данные, приведенные в этой статье, частично отличаются от опубликованных нами ранее за счет новых наблюдений. Спектр представлен 21 формой: 9 АД и 12 АР (таблица), большинство выявленных SPG – первые российские наблюдения. “Ядро” частых SPG окружено набором более или менее редких и уникальных форм. В 21 гене выявлены 142 различные мутации, 78 из них ранее не описаны.

Основной вклад в общую структуру вносят **AD формы**, в основном за счет SPG4.

Подгруппа **SPG4** характеризуется многообразием выявленных мутаций гена *SPAST*, причем значительна доля крупных делеций и дупликаций: более 20% случаев [6, 7]. Учитывая это, а также частоту SPG4, экономичность и быстроту проведения MLPA, мы при обследовании пациента с фенотипом и родословной, не исключаящими SPG4 и SPG3, начинаем ДНК-диагностику с MLPA (единый анализ для двух генов). Большинство случаев SPG4 были семейными (что иногда маскировалось неполной пенетрантностью) и имели типичную картину: начало во взрослом возрасте (чаще 4-е десятилетие жизни), относительно медленное прогрессирование с долгой сохранностью ходьбы, “неосложненный” фенотип, т.е. спастический парализ без других симптомов, обычная продолжительность жизни, сохранная фертильность. Вместе с тем, как и в ряде работ последних лет, показано, что SPG4 – далеко не только поздняя форма: у 1/3 пробандов болезнь началась до 20 лет, в том числе у 15% – на 1-м десятилетии, вплоть до 1-го года жизни [7]. Нередко ранние и поздние случаи сочетались внутрисемейно, что согласуется со сложившимся представлением об отсутствии гено-/фенотипических корреляций.

Исключением стало наблюдение с мутацией *SPAST* с.1496G>A (p.Arg499His) *de novo* [8]. Этнически смешанная семья (мать – русская, отец – вьетнамец) обратилась в МГНЦ с верифицированными данными полноэкзомного MPS, проведенного заочно за рубежом у единственного ребенка 2 лет 8 мес по поводу задержки психомоторного развития. Наследственность не отягощена, пре-/перинатальной патологии не было. В 6 мес заметили задержку двигательного развития на фоне мышечной гипотонии и умеренной атаксии. Со временем гипотония и атаксия уменьшились, частично сформировались двигательные навыки, однако ходьба не появилась; частично понимает речь, выполняет простейшие инструкции, но экспрессивная речь значительно задержана: 9–10 коротких слов. Электронейромиография и магнитно-резонансная томография (МРТ) без патологии. Осмотр: хорошо сидит, ползает, переступает при поддержке с опорой на внутренний край стоп, рекурвацией голени; мышечный тонус не изменен, рефлексы с рук и ахилловы живые, коленные повышены, неполный

Генетическая структура спастических параличей в 170 семьях

Вариант	Форма	N семьи	%
Аутосомно-доминантные SPG	SPG4	88	51,8
	SPG3	22	12,9
	SPG30	12	7,1
	SPG31	5	2,9
	SPG17	5	2,9
	SPG6	3	1,8
	SPG8	3	1,8
	SPG9A	1	0,6
	SPG12	1	0,6
	Аутосомно-рецессивные SPG и ARSACS	SPG11	10
SPG47		6	3,5
SPG7		2	1,2
ARSACS		2	1,2
SPG26		2	1,2
SPG39		2	1,2
SPG5		1	0,6
SPG15		1	0,6
SPG35		1	0,6
SPG51		1	0,6
SPG61	1	0,6	
SPG76	1	0,6	

Обозначения: ARSACS – спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ.

рефлекс Бабинского; легкая интенция в руках; поведение обычное. Действительно, картина атипична для SPG4: очень раннее начало, гипотония как первый признак, выраженность двигательных нарушений при негрубой пирамидной симптоматике, сопутствующие атаксия и задержка психоречевого развития; мутации *SPAST de novo* также весьма редки. Спастическую паралигию, тем более SPG4, у ребенка ранее не предполагали, и у наблюдавших его врачей вызвала сомнения диагностическая значимость MPS-находки. Однако поиск в литературе обнаружил более 20 описаний SPG4 с мутацией p.Arg499His, выявленной методами MPS [9, 10] (в каталоге наследственных болезней OMIM этих данных нет, что подчеркивает важность анализа первоисточников). Почти во всех случаях имелась мутация *de novo*, проявляющаяся очень ранней тяжелой спастической паралигией и другими симптомами, особенно умственной отсталостью, чаще прогрессирующей. Почему именно эта миссенс-мутация обычно возникает *de novo* и вызывает особые фенотипы, не установлено. Таким образом, SPG4 более разнообразна, чем считалось.



Вторая по частоте форма – **SPG3** (синоним: **SPG3A**) – продемонстрировала разнообразие мутаций гена *ATL1*, почти все локализовались в “горячих” экзонах. Доля крупных перестроек *ATL1* меньше, чем в гене *SPAST*, но значима: 2 наблюдения (9%) из 22. Как при **SPG4**, преобладали семейные случаи, часть с неполной пенетрантностью; картина в основном однотипная: почти всегда раннее начало с благоприятным “неосложненным” течением, что соответствует мировым данным. Легкая умственная отсталость у 3 больных мужского пола в 2 семьях, а также сопутствующая тяжелая костная патология у пробанда в одной из семей расценены как независимые, хотя в последнем случае полноэкзомное MPS не обнаружило второй наследственной болезни [11].

Неожиданно частой и разнообразной оказалась **АД форма SPG30** [12]. Эта форма, связанная с геном *KIF1A* из семейства кинезинов, – пример того, как методы MPS изменили первые представления о ранее выделенной SPG. Вначале **SPG30** была описана как очень редкая AP форма: в 2006 г. ген картировали в 3 инбредных семьях и в 2011 г. идентифицировали; 4-е и пока последнее наблюдение AP **SPG30** опубликовано в 2017 г. Вместе с тем появляется всё больше описаний АД **SPG30** с разнообразием мутаций и очень широким фенотипическим спектром: от “неосложненной”, медленно текущей, чаще семейной формы до ранней, тяжелой, с умственной отсталостью и другими симптомами, вызванной мутациями *de novo* [13, 14]. В наших 12 семьях найдены 10 разных мутаций *KIF1A*, локализованных, как и большинство известных мутаций, в моторном домене гена; 6 мутаций описаны впервые; частая мутация p.Ser69Leu и известная p.Arg254Leu обнаружены в 2 семьях каждая. Клинически представлены все варианты: 7 случаев “неосложненной”, медленно текущей параплегии, 5 из них семейные; 3 случая с мутациями *de novo* и тяжелой многосимптомной картиной, имитирующей раннее органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС); 2 случая с мутациями *de novo* и промежуточными фенотипами (негрубыми сопутствующими симптомами). Отметим, что до 2020 г. в OMIM была включена только AP **SPG30**, а АД форма отсутствовала, что вводило в заблуждение при найденной одной гетерозиготной мутации *KIF1A*. Поначалу мы расценивали эти находки как клинически незначимое носительство, но накопление таких случаев, в том

числе семейных с АД наследованием, заставило обратиться к литературе (еще один пример того, что при трактовке данных MPS важно не ограничиваться OMIM и базами генетических данных). Благодаря MPS “новая” АД **SPG30** за несколько лет вошла в число частых форм.

Действительно, если некоторые SPG остаются описанными в единичных семьях, то другие быстро перестают быть раритетом. Так, AP **SPG86**, выделенная в 2021 г. в 2 не связанных между собой инбредных суданских семьях, к началу 2022 г. найдена в 7 новых семьях разного этнического происхождения, включая 4 неинбредные [2].

Среди AP **SPG** самой частой, как и в среднем в мире, оказалась **SPG11** (ген *SPG11*, другое обозначение: *KIAA1840*). Из частых форм она самая тяжелая как по течению парапареза, так и по сопутствующим симптомам. Типичный возраст начала – 2-е десятилетие жизни, но он широко варьирует, что наблюдалось и в нашей подгруппе: от 12 до 45 лет; даже у sibсов возраст манифестации различался на 20 лет. У всех больных, кроме одного, имелись характерные сопутствующие признаки: легкие или умеренные когнитивные расстройства, а также атаксия и/или дизартрия. Истончение мозолистого тела, нередкое при ряде SPG, но особенно типичное для **SPG11**, отмечено почти во всех случаях с данными МРТ. Две не связанные между собой семьи имели идентичные компаунд-гетерозиготные генотипы, в которых одной из аллельных мутаций была крупная перестройка (дупликация экзонов 28–29), выявленная методом MLPA [15].

SPG7, вызываемая мутациями одноименного гена, по средним мировым данным, занимает 2-е место в структуре AP форм. Поскольку кодируемый белок параплегин является митохондриальной металлопротеиназой, **SPG7** относят к митохондриальным болезням с ядерным наследованием. Типично начало на 4-м десятилетии жизни, но возраст манифестации варьирует от детского до пожилого. Эта форма – еще один пример нового взгляда на известную болезнь и яркая иллюстрация близости спастических параплегий и атаксий. С распространением методов MPS появляется всё больше описаний **SPG7** с преобладающей атаксией (фенотипом спастической атаксии) и даже “чистой” атаксией; типична атрофия мозжечка, чаще умеренная [16, 17]. Прежде случаи с ведущей атаксией чаще пропускались: ген *SPG7* не входил в алгоритм целевой ДНК-диагностики

атаксий. Возможно, “нехватка” SPG7 в нашей группе (только 2 семьи) отчасти обусловлена тем, что случаи с картиной атаксии у взрослых не распознали как SPG7 и больных не направили на соответствующее панельное MPS. Среди других возможных симптомов – прогрессирующая наружная офтальмоплегия и миопатия, что согласуется с митохондриальной природой болезни. Довольно частым является сопутствующий паркинсонизм, например у 21% в группе из 35 больных [18]. “Неосложненная” SPG7 тоже существует, хотя даже в части случаев без атаксии выявляется атрофия мозжечка при МРТ. Наши наблюдения демонстрируют оба фенотипических варианта [19]. У братьев 40 и 33 лет с началом болезни, соответственно, в 37 и 28 лет преобладала прогрессирующая атаксия с умеренной атрофией мозжечка, затенявшая пирамидную симптоматику, и диагностика вначале шла по линии атаксий. В несемейном случае 43-летняя женщина была больна с 34 лет, спастическую параплегию клинически диагностировали уже в начале болезни, картина включала прогрессирующий спастический парализ (с 42 лет ходила с опорой), типичную деформацию стоп, тазовые расстройства и минимальную дизартрию, атаксии не было, но при МРТ отмечена негрубая атрофия мозжечка. Таким образом, SPG7 надо учитывать при атаксии взрослых, особенно с явным AP наследованием. В обеих семьях компаунд-гетерозиготные генотипы включали широко распространенную в мире мутацию p.Ala510Val, которую из-за частоты вначале считали нейтральным полиморфизмом. В одном случае аллельной мутацией, не найденной при MPS и выявленной при последующей MLPA, была экзонная делеция.

Случаи SPG11 и SPG7 с крупными перестройками генов, найденные даже среди немногих семей, подтверждают роль MLPA в комплексной ДНК-диагностике SPG.

Еще один пример пересечения спастических параплегий и атаксий – SPG76. Аутосомно-рецессивную форму, связанную с геном *CAPN1*, в 2013 г. описали в 4 семьях как спастическую атаксию, но, поскольку спастичность преобладала, а в части последующих наблюдений атаксия отсутствовала, болезнь классифицировали как “осложненную” SPG76. Типично начало на 3-м десятилетии с широким разбросом возраста дебюта; помимо спастического парализа (постоянный признак) и атаксии (около 70%) ха-

рактерна дизартрия; интеллект обычно не страдает, но описаны случаи с психозом; МРТ в одних случаях не изменена, даже при наличии атаксии, в других выявляет атрофию мозжечка, иногда другие изменения. Мутации *CAPN1* разнообразны, частых нет. Мы диагностировали SPG76 у мужчины 30 лет, единственного больного в русской неинбредной семье. С 20 лет появились нарастающие трудности ходьбы: напряжение ног, неустойчивость, невозможность бега; присоединились напряжение рук, трудность ходьбы по лестнице. Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга без изменений. Имеет инвалидность, но работает. В статусе: пирамидные симптомы в ногах и руках, легкая дизартрия, умеренная статическая и динамическая атаксия, походка спастико-атактическая с преобладанием спастичности, без опоры; интеллект сохранен. При панельном MPS найдены 2 новые гетерозиготные мутации в гене *CAPN1* – p.Arg133GlnfsTer39 и p.Arg512His, при семейной верификации по Сэнгеру – гетерозиготное носительство у родителей [19]. Во время подготовки публикации мы нашли в литературе описания 28 семей разной этнической принадлежности (20 – инбредные) с 59 больными, наше наблюдение стало первым восточноевропейским и одним из немногих в неинбредных семьях. В многоцентровом исследовании 2021 г. представлены 13 новых семей, инбредных только 5, преобладают европейские, одна – восточноевропейская [20]. Таким образом, SPG76 – редкая, но не уникальная форма.

Сочетание спастической параплегии и атаксии наиболее типично для спастических атаксий, как видно из названия группы, включающей 9 форм: 2 АД и 7 AP; 7 генов входят в нашу панель “спастические параплегии”. Наиболее известна **спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ** (синоним: **ARSACS**). Эта AP форма, связанная с геном *SACS*, перестала быть исключительно “квебекской” и оказалась более разнообразной, чем “классический” ранний вариант [21]. В нашей группе были 2 случая **ARSACS** [22]. Первый диагностирован у женщины 37 лет, единственной больной в дагестанской (лакской) неинбредной семье. При характерных основных симптомах (спастический парализ расстройства мочеиспускания, атаксия с атрофией мозжечка, аксональная невропатия, фридрейховская деформация стоп, изменения сетчатки) атипичными были начало во взрослом



возрасте (32 года) и негрубые когнитивно-мнестические расстройства. В связи с поздним началом мы исключали основные АД спиноцереbellарные атаксии, а, назначая затем панельное MPS “спастические параплегии”, предполагали SPG7, но выявили ARSACS: в экзоне 10 гена *SACS*, где локализовано большинство мутаций, была найдена гомозиготная мутация p.Arg2426Ter, ранее описанная в компаунд-гетерозиготном состоянии с миссенс-мутацией в семье с очень ранним началом болезни. Во втором случае анализом ДНК подтвержден диагноз ARSACS, установленный клинически в Научном центре неврологии у русского больного 31 года. Болезнь началась в детстве и имела типичные неврологические симптомы, но, как и у первой больной, были когнитивные нарушения; в экзоне 10 гена *SACS* найдены мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: известная p.Arg3224Ter и новая p.Ala1485Thr. Таким образом, ARSACS – редкая, но не уникальная болезнь, в том числе в России.

Самой интересной из диагностированных AP SPG стала **SPG47** – и по количеству случаев, и по молекулярным характеристикам [23]. SPG47 вызывается мутациями гена *AP4B1* – одного из генов цепи адапторного белка AP4. К AP4-связанным SPG относятся также SPG50, SPG51 и SPG52 (гены *AP4M1*, *AP4E1* и *AP4S1*), более редкие, чем SPG47 [2, 24]. Четыре клинически различными формы являются врожденными и имитируют тяжелое органическое поражение ЦНС, сопутствующие симптомы выходят на первый план, маскируя спастичность и затрудняя клиническую диагностику. В нашей группе SPG47 оказалась неожиданно частой: 6 случаев в неинбредных, не связанных между собой русских семьях; 5 из них с незаподозренной клинически SPG выявлены полноэкзомным секвенированием, 1 – панельным. Дети 3–9 лет были единственными больными в семьях, но 1 случай можно считать семейным: 3 беременности матери прервали из-за гидроцефалии у плодов мужского пола, расцененной как X-сцепленная, а беременность пробандом-девочкой сохранили, несмотря на выявленную вентрикуломегалию. Клиническая картина у всех была типичной: задержка двигательного развития на фоне мышечной гипотонии, трансформировавшейся в грубый спастический парапарез; выраженная умственная отсталость; микроцефалия; у 3 больных эпилепсия (она была предшествующим диагнозом в

этих случаях); при МРТ в 3 случаях найдена гидроцефалия, в 2 – гипоплазия мозолистого тела; факультативные экстраневральные симптомы – ожирение, низкорослость, гипоспадия. При MPS в 4 случаях обнаружен и идентичный генотип: гомозиготность по известной мутации c.1160_1161 delCA (p.Thr387ArgfsTer30) в экзоне 6 гена *AP4B1*; у 2 больных эта мутация найдена в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими. Мутация p.Thr387ArgfsTer30 в гомозиготном состоянии впервые описана у сибсов в неинбредной чешской семье, позже – в компаунд-гетерозиготном состоянии с другой мутацией у ребенка смешанного этнического происхождения и недавно – в гомозиготном состоянии у 5 больных из 4 не связанных между собой неинбредных польских семей [25–27]. Причины накопления в славянских популяциях не ясны, что требует дополнительных исследований. Другие AP4-связанные формы представлены случаем **SPG51** у девочки 2,5 года с картиной, сходной с SPG47 (но без микроцефалии): полноэкзомным секвенированием выявлена компаунд-гетерозиготность по новым мутациям *AP4E1* [23].

Методами клинического экзомного/полноэкзомного секвенирования диагностирован также ряд других редких “осложненных” форм с клинически нераспознанной SPG: АД SPG9A у монозиготных близнецов с неоднократно описанной мутацией p.Arg252Gln *de novo* в гене *ALDH18A1*, AP SPG35 у мальчика в этнически смешанной семье, компаунд-гетерозиготного по описанной ранее и новой мутациям гена *FA2H*, AP SPG26 у подростка из русской неинбредной семьи, гомозиготного по новой мутации p.Arg505Pro в гене *B4GALNT1*, второй в мире случай AP SPG61 у сибсов в инбредной даргинской семье – гомозигот по новой мутации гена *ARL6IP1* [28–30]. В большинстве верифицированных случаев молекулярный диагноз установлен методом MPS с использованием панели “спастические параплегии”, доказавшей свою информативность.

Группа молекулярно подтвержденных SPG довольно обширна и разнообразна. Вместе с тем почти в 40% обследованных семей диагноз спастической параплегии молекулярно не подтвердился или был сомнительным. Большая доля нерасшифрованных случаев соответствует результатам зарубежных исследователей, даже широко использовавших полноэкзомное MPS [31, 32]. Отчасти это можно объяснить существованием

еще не открытых генов, но новые SPG в основном редки; изучаются другие возможные причины [33]. В большинстве семей с неподтвержденной спастической параплегией диагноз остался неуточненным, но в части из них мы диагностировали другие наследственные болезни со спастическим паразезом. Чаще новые диагнозы были подтверждены таргетными методами, но некоторые случаи (атипичная болезнь Герстмана–Штройсслера, ювенильный боковой амиотрофический склероз типа 4) диагностированы методами MPS.

Таким образом, технология MPS высокоинформативна в диагностике генетически гетерогенных болезней, таких как спастические параплегии, но надо учитывать ограничения данного метода и нередкие трудности трактовки результатов.

Список литературы

- Lange R et al. Nomenclature of genetic movement disorders: recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force – an update. *Mov. Disord.* 2022;37(5):905–35.
- NIV; National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> Accessed 2022 May 23.
- Elsayed L et al. Insights into clinical, genetic, and pathological aspects of hereditary spastic paraplegias: a comprehensive overview. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:690899.
- Lallemant-Dudek P et al. Recent advances in understanding hereditary spastic paraplegias and emerging therapies. *Fac. Rev.* 2021;10:27.
- Рыжкова О.П. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). (Редакция 2018, версия 2). *Мед. генет.* 2019;8:3–23.
- Kadnikova V et al. Mutational spectrum of *SPAST* (SPG4) and *ATL1* (SPG3A) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci. Rep.* 2019;9(1):14412.
- Руденская Г.Е. и др. Наследственная спастическая параплегия 4-го типа (SPG4) у российских больных. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2019;119(11):11–20.
- Руденская Г.Е. и др. Атипичная спастическая параплегия 4-го типа (SPG4) с мутацией p.Arg499His гена *SPAST*. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2022;122(3):117–20.
- Schieving J et al. *De novo* *SPAST* mutations may cause a complex SPG4 phenotype. *Brain.* 2019;142(7):e31.
- Nan H et al. A p.Arg499His mutation in *SPAST* is associated with infantile-onset complicated spastic paraplegia: a case report and review of the literature. *BMC Neurology.* 2021;21:439.
- Руденская Г.Е. и др. Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа. *Анн. клин. эксперимент. неврол.* 2020;14(1):44–54.
- Rudenskaya GE et al. *KIF1A*-related autosomal dominant spastic paraplegias (SPG30) in Russian families. *BMC Neurology.* 2020;20(1):290.
- Pennings M et al. *KIF1A* variants are a frequent cause of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28(1):40–9.
- Nicita F et al. Heterozygous *KIF1A* variants underlie a wide spectrum of neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *J. Med. Genet.* 2021;58(7):475–83.
- Руденская Г.Е. и др. Спастические параплегии типов 11 и 15. *Анн. клин. эксперимент. неврол.* 2020;14(4):29–38.
- Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov. Disord.* 2017;32(3):332–45.
- Coarelli G et al. Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with *SPG7*. *Neurology.* 2019;92(23):e2679–90.
- De la Casa-Fages B et al. Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: expanding the spectrum of mitochondrial Parkinsonism. *Mov. Disord.* 2019;34(10):1547–61.
- Руденская Г.Е. и др. Аутосомно-рецессивные спастические параплегии типов 7 и 76. *Анн. клин. эксперимент. неврол.* 2021;15(2):13–20.
- Méreaux JL et al. Increasing involvement of *CAPN1* variants in spastic ataxias and phenotype-genotype correlations. *Neurogenetics.* 2021;22:71–9.
- Bagaria J et al. Genetics of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix–Saguenay (ARSACS) and role of saccin in neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(1):552.
- Руденская Г.Е. и др. Спастическая атакия Шарлевуа–Сагенэ (ARSACS): первое российское наблюдение и обзор литературы. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2020;120(2):85–91.
- Руденская Г.Е. и др. AP4-связанные наследственные спастические параплегии. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2021;121(2):71–8.
- Ebrahimi-Fakhari D et al. Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia. *Brain.* 2020;143(10):2929–44.
- Abdollahpour H et al. An *AP4BI* frameshift mutation in siblings with intellectual disability and spastic tetraplegia further delineates the AP-4 deficiency syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015;23(2):256–9.
- Ebrahimi-Fakhari D et al. Clinical and genetic characterization of *AP4BI*-associated SPG47. *Am. J. Med. Genet.* 2018;176(2):311–8.
- Szczaluba K et al. *AP4BI*-associated hereditary spastic paraplegia: expansion of phenotypic spectrum related to homozygous p.Thr387fs variant. *J. Appl. Genet.* 2020;61(2):213–8.
- Руденская Г.Е. и др. Аутосомно-доминантные спастические параплегии. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):75–87.
- Руденская Г.Е. и др. Редкие аутосомно-рецессивные спастические параплегии. *Мед. генет.* 2019;18(11):26–35.
- Chukhrova A et al. A new case of infantile-onset hereditary spastic paraplegia with complicated phenotype (SPG61) in a consanguineous Russian family. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(5):e61–2.
- D'Amore A et al. Next generation molecular diagnosis of hereditary spastic paraplegias: an Italian cross-sectional study. *Front. Neurol.* 2018;9:981.
- Elert-Dobkowska E et al. Next-generation sequencing study reveals the broader variant spectrum of hereditary spastic paraplegia and related phenotypes. *Neurogenetics.* 2019;20(1):27–38.
- Bis-Brewer D, Züchner S. Perspectives on the genomics of HSP beyond Mendelian inheritance. *Front. Neurol.* 2018;9:958.



Феномен застываний при паркинсонизме

Н.А. Скрипкина

ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России (Москва)

Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона (БП) существенно влияют на качество жизни пациентов. К таким нарушениям относят семанную походку, пропульсии (ускорение по ходу движения с невозможностью остановиться) и застывания. Застывания при ходьбе (синонимы: парадоксальная акинезия, моторный блок) характеризуются внезапными короткими эпизодами нарушения способности сделать шаг [1].

Застывания при ходьбе встречаются преимущественно на развернутых и поздних стадиях БП, как правило, после 5 лет от момента появления первых симптомов [2, 3]. Появление застываний в первые 1–2 года от начала болезни требует пересмотра диагноза и исключения других заболеваний: мультисистемных дегенераций с синдромом паркинсонизма (например, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия), а также заболеваний, формально не относящихся к паркинсонизму (нормотензивная гидроцефалия, псевдопаркинсонизм нижней части тела при гипертонической микроангиопатии).

Первое время после появления застывания длятся недолго (1–2 с) и в основном представлены стартовыми задержками и кратковременными остановками при поворотах, вызывая негрубые функциональные расстройства и редко приводя к падениям. С нарастанием продолжительности и повышением стадии БП длительность эпизодов застываний увеличивается, что нередко приводит к нарушению устойчивости и падениям [2, 4, 5].

Застывания могут возникать в момент переключения с одной двигательной программы на другую, например, в начале ходьбы, при поворотах, прохождении через узкое пространство (например, дверной проем), при достижении цели, например кресла, или спонтанно без явного триггера. К обстоятельствам, провоцирующим застывания, относятся одновременное выполнение двойного задания (например, счет во время

ходьбы или декламация стихов), пребывание в замкнутом пространстве или в толпе людей, когда выполняется двигательное задание с ограничением времени (например, переход через дорогу на зеленый сигнал светофора), быстрый поворот на 360°, ходьба мелкими шагами в быстром темпе. Окружающая обстановка и эмоционально окрашенные ситуации могут оказывать эффект на возникновение застываний, провоцируя их появление или, наоборот, ослабляя. Ритмичная стимуляция шагов, зрительные ориентиры и подъем по ступеням лестницы могут нивелировать застывания [6].

В зависимости от чувствительности застываний к дофаминергической терапии можно выделить застывания периода “выключения”, возникающие в период прекращения действия дофаминергических препаратов (дофаминчувствительные застывания), застывания периода “включения”, которые усиливаются на фоне действия дофаминергических препаратов (дофамининдуцированные застывания), и застывания, независимые от дозы и фазы действия дофаминергических препаратов (дофаминрезистентные застывания) [2, 7].

Нет четких данных относительно связи застываний с основными проявлениями паркинсонизма, за исключением постуральной неустойчивости [2]. В некоторых работах наличие и выраженность застываний коррелировали с нарушением речи [2], что может означать нарушение высшего уровня двигательного контроля.

Нарушение автоматизации движений и теория “интерференции”

Совершенствование навыков ходьбы и поддержания баланса приводит к тому, что со временем ходьба и поддержание баланса переходят в разряд автоматических действий и требуют меньшего внимания. У больных БП, особенно у пациентов с застываниями, автоматизация движений нарушается [8]. Этим объясняется появление за-

стываний при одновременном выполнении нескольких действий, например при пользовании мобильным телефоном во время ходьбы [9, 10].

Альтернативная гипотеза предполагает, что застывания запускаются эпизодически вызванными перекрестными конкурирующими влияниями моторной, когнитивной и лимбической корковых зон на базальные ганглии. Кратковременный одновременный поток импульсов от базальных ганглиев приводит к ингибированию локомоторных зон ствола и, следовательно, к появлению застываний [10].

Роль дисфункции лобных долей и нарушение пространственного восприятия

Отмечена связь застываний с когнитивными нарушениями, в первую очередь с регуляторными расстройствами [11–15]. Нарушение переключения с одного задания на другое, нарушение внимания, нарушение способности к принятию решений и трудность вхождения в задание отмечены в большей степени у больных БП с застываниями, чем без них [11–15]. Однако не все больные БП с регуляторными нарушениями отмечают застывания при ходьбе, поэтому данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения.

Застывания нередко возникают при попытке пройти через дверной проем. Фактически, процесс восприятия пространственных границ вынуждает здоровых испытуемых замедлять ходьбу пропорционально ширине дверного проема. Больные БП с застываниями при приближении к дверному проему уменьшают скорость ходьбы и длину шага в значительно большей степени, демонстрируя чрезмерный ответ на визуальную информацию, требующую обоснованного изменения программы ходьбы, что может объяснять появление застываний [16, 17].

Методы коррекции застываний

К сожалению, застывания у пациентов с БП относятся к симптомам, резистентным к медикаментозной терапии.

В некоторых случаях удается уменьшить выраженность застываний при назначении препаратов леводопы или увеличении их дозы [18]. Действие леводопы на застывания значительно снижается на поздних стадиях БП, когда на фоне прогрессирования заболевания существенно возрастает выраженность когнитивных рас-

стройств и постуральных нарушений. Более продолжительной стимуляции дофаминергических рецепторов с положительным эффектом в отношении застываний можно достичь при интрадуральной введении геля леводопы [19, 20].

Уменьшить риск развития застываний позволяет назначение ингибиторов моноаминоксидазы-В (МАО-В) разагилина и селегилина [21, 22]. Возможно, в этом случае застывания уменьшаются не за счет блокирования рецепторов МАО-В, а за счет действия метаболитов амфетамина.

C. Moreau et al. отмечали улучшение ходьбы и уменьшение выраженности застываний на фоне приема метилфенидата у пациентов с БП после нейростимуляции субталамического ядра [23]. Однако по результатам рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, включавшего 27 больных БП с застываниями, не наблюдалось достоверного улучшения ходьбы и уменьшения выраженности застываний на фоне приема метилфенидата [24].

Несмотря на длительное использование препаратов амантадина в лечении БП, его влияние на ходьбу и застывания не до конца изучено. По данным N. Giladi et al., у пациентов с БП на фоне лечения амантадином реже отмечались застывания, что может свидетельствовать о протективном эффекте этого препарата [2]. Вместе с тем в ретроспективном исследовании M. Macht et al., включавшем 6662 пациентов, была отмечена зависимость между приемом амантадина в комбинации с леводопой и более частой встречаемостью застываний [25]. В исследовании M.S. Lee et al. внутривенное введение амантадина в дозе 400 мг/сут уменьшало застывания периода “выключения” у пациентов с БП по сравнению с плацебо [26]. Необходимы новые исследования по оценке эффективности амантадина в отношении застываний и нарушения ходьбы в целом.

По мере прогрессирования заболевания дофаминчувствительные застывания трансформируются в дофаминрезистентные. В таких случаях определенный результат может быть достигнут при назначении препаратов с норадренергическим эффектом. Положительный эффект был получен при использовании комбинации энтакапона с дроксидопой [27].

Неинвазивные методы нейростимуляции могут облегчить застывания, частично резистентные к дофаминергической терапии. Транскрани-



альная магнитная стимуляция уменьшала количество застываний в проведенных небольших исследованиях [28]. Механизм этого улучшения неясен, возможно, он связан с влиянием на дофаминергические процессы в мозге. Вместе с тем нельзя полностью исключить влияние транскраниальной магнитной стимуляции на застывания посредством воздействия на дофаминергические структуры.

Застывания можно уменьшить при использовании различных внешних стимулов. Повышение внимания, использование зрительной и аудиостимуляции способствуют улучшению ходьбы и являются важной составной частью реабилитационной программы у пациентов с застываниями. По данным М.А. Dietz et al., перешагивания через нарисованные на полу параллельные линии с первых же попыток уменьшали количество эпизодов застываний [29]. С тем же успехом можно использовать трости и ходунки с лазерным лучом, поскольку перешагивание через лазерные полоски позволяет пациентам преодолевать застывания [30]. Использование ритмичной аудиостимуляции (звуки метронома, ритмичные звуковые стимулы, счет шагов) способствует уменьшению вариабельности цикла шага и десинхронизации шагов, которые являются важными факторами застываний [31]. В основе улучшения ходьбы при внешней стимуляции лежат 2 механизма: во-первых, уменьшается необходимость во внутреннем планировании и подготовке движений, во-вторых, внешние стимулы фокусируют внимание (особенно во время выполнения более сложного задания) и, таким образом, помогают ходьбе стать более приоритетной деятельностью. С нейронатомоической точки зрения под действием внешних стимулов происходит активация дополнительных путей, включающих мозжечково-теменно-премоторные связи, что позволяет “разгрузить” базальные ганглии и связанную с ними дополнительную моторную кору для генерации внутренних импульсов.

Заключение

Несмотря на появление всё новых данных, позволяющих исследователям продвинуться в понимании застываний, они остаются одним из наиболее малоизученных симптомов паркинсонизма. Продолжается изучение роли дисфункции лобных долей и базальных ганглиев в патогне-

незе застываний. Данные фундаментальных исследований позволяют предполагать, что причина застываний кроется в лобной дисфункции в сочетании с поражением мезенцефальной локомоторной зоны (вызванной нейродегенеративными процессами и нарушением кортикальной и стриарной импульсации).

Ведение пациентов с застываниями – серьезная клиническая проблема, требующая мультидисциплинарного подхода с участием специалистов по экстрапирамидной патологии, реабилитологов, инструкторов лечебной физкультуры, специалистов по когнитивной реабилитации.

Список литературы

1. Giladi N et al. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov. Disord.* 1997;12(3):302-5.
2. Giladi N et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001;56(12):1712-21.
3. Giladi N. Freezing of gait. *Clinical overview. Adv. Neurol.* 2001;87:191-7.
4. Lamberti P et al. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1997;38(4):297-301.
5. Schaafsma JD et al. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J. Neurol. Sci.* 2003;212(1-2):47-53.
6. Snijders AH et al. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov. Disord.* 2008;23(Suppl. 2):468-74.
7. Nonnekes J. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet. Neurol.* 2015;14(7):768-78.
8. Bartels AL, Leenders KL. Brain imaging in patients with freezing of gait. *Mov. Disord.* 2008;23(Suppl 2):S461-7.
9. Nutt JG et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet. Neurol.* 2011;10(8):734-44.
10. Spildooren J et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov. Disord.* 2010;25(15):2563-70.
11. Юнищенко Н.А. Нарушения ходьбы и поструральной устойчивости при болезни Паркинсона. *Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 148 с.*
12. Amboni M et al. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008;23(3):395-400.
13. Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2006;248(1-2):173-6.
14. Giladi N et al. Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function. *J. Neural. Transm.* 2007;114(10):1349-53.
15. Naismith SL et al. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010;25(8):1000-4.
16. Almeida QJ, Lebold CA. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010;81(5):513-8.
17. Cowie D et al. Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2010;48(9):2750-7.

-
18. Schaafsma JD et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2003;10(4):391-8.
 19. Chang FC et al. 24 h levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce falls and "unresponsible" freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015;21(3):317-20.
 20. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patients profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009;24(7):993-1000.
 21. Rascol O et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005;365(9463):947-54.
 22. Shoulson I et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann. Neurol.* 2002;51(5):604-12.
 23. Moreau C et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicenter, parallel, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet. Neurol.* 2012;11(7):589-96.
 24. Espay AJ et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2011;76(14):1256-62.
 25. Macht M et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6620 patients. *Mov. Disord.* 2007;22(7):953-6.
 26. Lee MS et al. Primary progressive freezing gait in a patient with CO-induced parkinsonism. *Mov. Disord.* 2010;25(10):1513-5.
 27. Fukada K et al. L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) co-administered with entacapone improves freezing of gait in Parkinson's disease. *Med. Hypotheses.* 2013;80(2):209-12.
 28. Valentino F et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study. *Mov. Disord.* 2014;29(8):1064-9.
 29. Dietz MA et al. Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov. Disord.* 1990;5(3):243-7.
 30. Donovan S et al. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease: an open-label study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010;17(4):240-5.
 31. Arias P, Cudeiro J. Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One.* 2010;5(3):e9675.



Реабилитация при болезни Паркинсона: современное состояние и перспективы

И.Г. Смоленцева^{1,2}, Н.А. Амосова¹, А.В. Кузьмина^{1,2}

¹ ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Реабилитация при болезни Паркинсона (БП) в дополнение к медикаментозному лечению начиная с ранней стадии позволяет увеличить толерантность к физической нагрузке, улучшить общую мобильность, функцию ходьбы, баланса и мышечной силы у пациентов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [1–9]. Физическая активность при БП позволяет осуществлять контроль за скоростью прогрессирования симптомов, «тренируя» функции головного мозга [1–5]. Кроме того, физические упражнения, особенно аэробные, могут улучшать когнитивные функции и уменьшать симптомы депрессии – нейропсихиатрические проявления, которые определяют прогрессирование заболевания [9–12].

Периферические и центральные механизмы, лежащие в основе влияния физических упражнений на нейродегенеративный процесс при БП

Модели на животных показали, что физическая активность может непосредственно влиять на течение нейродегенеративного процесса, вероятно опосредованно воздействуя с помощью нейротрофических факторов, миокинов и механизмов нейропластичности [13–19]. Потенциальные механизмы включают ангиогенез, синаптогенез, подавление окислительного стресса и воспаления, а также восстановление митохондриальных функций [19].

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) является ключевой молекулой пластичности мозга, вызванной физической нагрузкой, он координирует действие других нейротрофических факторов, нейротрансмиттеров и гормонов [18]. Этот нейротрофин участвует в нейрогенезе взрослых, включая пролиферацию, дифференцировку и

созревание клеток, а также связан с их выживанием и регуляцией синаптической пластичности [20]. Исследования подтверждают, что BDNF опосредует зависимый от физических упражнений нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе, тем самым улучшая когнитивные функции, включая память и способность к обучению [19]. Нейротрофический фактор головного мозга может продуцироваться в скелетных мышцах в ответ на механическое сокращение и стимулировать окисление липидов посредством активации АМР-активируемой протеинкиназы. Однако неясно, может ли BDNF высвобождаться из мышц в кровотоки и напрямую проникать в мозг [21]. Было высказано предположение, что другие циркулирующие молекулы, выделяемые в кровоток при мышечном сокращении, пересекают гематоэнцефалический барьер и могут способствовать увеличению экспрессии BDNF в головном мозге. Кроме того, возможно, физическая активность способствует увеличению продукции BDNF непосредственно в центральной нервной системе [18].

Отмечено влияние миокинов и других мышечных циркулирующих факторов, продуцируемых и секретируемых во время физической активности, на нейродегенеративный процесс. Во время тренировки скелетные мышцы взаимодействуют с другими органами, в том числе с головным мозгом. Хорошо известно, что мышцы могут работать как орган эндокринного типа, оказывая благотворное влияние на здоровье всего организма и отдельных органов. Вероятно, физические упражнения стимулируют мышцы к выработке и высвобождению сотен миокинов и других факторов во время сокращений и/или во время пролиферации, дифференцировки и регенерации мышечных клеток [13–15]. Таким образом, в ответ на физическую активность передача сигналов миокинов наряду с высвобождением в

кровоток внеклеточных везикул (экзосом), содержащих пептиды, нуклеиновые кислоты, микроРНК, мРНК и митохондриальную ДНК, опосредует межорганный коммуникацию, включая пути, связанные с перекрестными взаимодействиями между мышцами и головным мозгом [16]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше прояснить молекулярные сигнальные пути, связанные с высвобождением миокинов, и их вероятное положительное воздействие на головной мозг.

Клинические и фундаментальные исследования подтверждают влияние физических упражнений на нейропластичность при БП [12]. Нейропластичность представляет собой непрерывный процесс ремоделирования и формирования новых нейрональных связей с помощью структурных или физиологических механизмов в ответ на внешнее воздействие или изменение условий функционирования. Накоплены доказательства того, что аэробные упражнения способны улучшить двигательные функции за счет усиления синаптической передачи дофамина и глутамата в базальных ганглиях [18]. Физические упражнения могут вызывать повышенную экспрессию нейротрофических факторов, увеличение кровотока, изменение иммунного ответа, усиление нейрогенеза (особенно в гиппокампе) и изменение метаболизма [19]. Такие изменения могут привести к улучшению нейронных связей между базальными ганглиями, таламусом и корой, которые в итоге приводят к улучшению моторных и немоторных функций у больных БП.

Моторное переобучение, моторный контроль и обучение компенсаторным стратегиям движения в реабилитации при БП

Двигательная реабилитация, потенциально влияющая на нейропластичность, – это применение методов с переобучением, обучением и контролем за двигательными навыками [22, 23]. *Моторное переобучение* определяется как набор методов, связанных с практическими двигательными навыками, способными к изменению. Эти процессы включают взаимодействие лобно-теменной коры, базальных ганглиев и мозжечка. Различают 3 фазы моторного обучения:

1) концентрация: процесс освоения со значительным улучшением двигательных функций во время занятия;

2) автоматизация: движения становятся точными, выполняются без излишнего напряжения, требуют минимальных когнитивных ресурсов, стабильны во времени и устойчивы, например, при выполнении двойных задач;

3) стабилизация (сохранение): сформированный двигательный навык, движения легко выполняются, с высокой степенью координации и автоматизации.

Способность выполнять сложные задачи и согласовывать сложные условия зависит от автоматизма. Автоматизм зависит от функции базальных ганглиев, и поэтому у пациентов с БП эта функция в большей степени нарушается. Несмотря на эти расстройства, пациенты способны к моторному обучению в связи с тем, что базальные ганглии играют ключевую роль в автоматизации. Однако удержание (сохранение) двигательных навыков затруднено у пациентов с БП. Выработать новый навык можно путем компенсации дисфункции базальных ганглиев с помощью активации других структур мозга, таких как мозжечок. Поскольку считается, что потенциал к обучению уменьшается с течением болезни, наибольшие преимущества могут быть получены на ранней и развернутой стадиях заболевания. Принятие во внимание общих принципов моторного переобучения и использование внешних стимулов позволят улучшить концентрацию, автоматизацию и стабилизацию.

Контроль за двигательными актами (моторный контроль). У здоровых людей моторные области коры задействованы не только во время фактического выполнения движения, но также во время мысленного образа движения (воображение движения) или просто во время наблюдения за кем-то, выполняющим движение (наблюдение за действием). Следовательно, наблюдение за движением и мысленный образ движения могут привести к улучшению навыков ходьбы. Обе стратегии в значительной степени основаны на полученной сенсорной информации и, как полагают, задействуют одни и те же механизмы, вовлекающие активацию зеркальных нейронов. Зеркальные нейроны участвуют в выполнении действия, но также возбуждаются и при воображении того же действия, что способствует активации премоторной области коры.

Обучение компенсаторным стратегиям движения. Основа тренинга компенсаторным стратегиям при ходьбе состоит в том, чтобы компенсиро-



вать нарушения с помощью внутренней (автоматической) генерации поведения. Он включает в себя подсказки, концентрацию внимания и компенсаторные стратегии для сложных двигательных актов. В исследованиях применялись слуховые и зрительные стимулы. Компенсаторные стратегии с применением слуховых и зрительных стимулов с высокой степенью достоверности влияют на скорость ходьбы. Со средней степенью достоверности влияют на длину шага, двигательные функции, застывания при ходьбе. С низкой степенью достоверности влияют на функциональную мобильность, баланс, качество жизни.

Кроме того, в процессе реабилитации необходимо применять методы с повторами, увеличивать интенсивность занятий с постепенным повышением нагрузки, обучать выполнению двойной задачи, сочетанию (мульти-modalность) методов.

Особенности реабилитации при БП

Целью реабилитации при БП является улучшение качества жизни путем поддержания или увеличения независимости пациента, безопасности и благополучия. Это достигается за счет профилактики малоподвижного образа жизни и падений, улучшения повседневной активности и снижения ограничений в повседневной деятельности.

В зависимости от стадии заболевания реабилитация при БП направлена на решение разных задач: на ранней стадии заболевания — это профилактика снижения двигательной активности, повышение выносливости и толерантности к физическим нагрузкам; на развернутой стадии — уменьшение выраженности моторных нарушений, обучение эффективным двигательным стратегиям по сохранению позы, устойчивости, улучшению ходьбы, профилактика падений; на поздней стадии — профилактика падений, гнойно-септических осложнений и контрактур, поддержание витальных функций [24–27].

Что нужно учитывать при проведении реабилитационных мероприятий у пациентов с БП:

- наличие периодов “включения” и “выключения” в течение дня с применением различных реабилитационных методов, продолжительности и интенсивности занятий;
- оценку когнитивных функций и возраст пациента, которые определяют степень сложности выбора метода реабилитации;

- наличие застываний, которые определяют выбор метода реабилитации;
- наличие утомляемости, которая определяет выбор метода реабилитации, продолжительность и интенсивность занятий.

Относительные противопоказания к реабилитации пациентов с БП:

- у пациентов на фоне глубокой стимуляции мозга противопоказано проведение диатермии (терапия короткими волнами, микроволнами);
- наличие психотических расстройств и выраженных когнитивных нарушений.

Особенности реабилитации при наличии феномена “включения—выключения”:

- в периоде “включения” нет ограничений в применении рекомендованных методов реабилитации. Аэробные нагрузки высокой интенсивности не должны быть продолжительностью более 10 мин;
- в периоде “выключения” необходимо избегать двойной постановки задач при проведении занятия. Двойная задача может оказать негативное влияние на ходьбу и баланс, что может привести к падению. Если избегать выполнения двойной задачи во время ходьбы, это может уменьшить число падений.

Методы реабилитации

Условно реабилитационные методы при БП можно разделить на: 1) комплекс различных методов для восстановления и поддержания различных двигательных функций (двигательная реабилитация); 2) технологии с биологической обратной связью (БОС) и виртуальной реальностью; 3) когнитивный тренинг; 4) психотерапию; 5) эрготерапию; 6) логопедическую коррекцию.

К основным методам двигательной реабилитации относят лечебную физкультуру, силовые тренировки, скандинавскую ходьбу, тредмил-тренинг, данс-терапию, китайскую гимнастику тай-чи.

Большинство исследований изучали влияние *физических упражнений* на функциональную мобильность при БП [24–28]. Главными задачами применения физических упражнений являются улучшение показателей ходьбы (длины шага, скорости и продолжительности ходьбы), улучшение амплитуды движений, физических показателей (силы, подвижности и выносливости) и равновесия. При этом чаще используется комплекс упражнений, включающий в себя активные или

пассивные движения для конечностей и позвоночника, растяжку, силовые упражнения и ходьбу. Физические упражнения с высокой степенью достоверности позволяют влиять на двигательные функции, скорость ходьбы, силу мышц, со средней степенью достоверности – на функциональную мобильность, баланс, с меньшей степенью достоверности – на падения, застывания при ходьбе, длину шага, продолжительность ходьбы, скорость поворотов, эффективность баланса, уровень повседневной активности и качество жизни.

Силовые тренировки. За последние 20 лет было доказано, что силовые тренировки улучшают как моторные, так и немоторные симптомы при БП. Силовые тренировки при БП могут улучшать двигательные функции за счет повышения нейрональной активности мышц, снижение которой связано с гипокинезией и мышечной слабостью. Исследования показывают, что для пациентов с БП на ранней и развернутой стадиях заболевания силовые тренировки могут быть низкими (2 раза в неделю в течение 12 нед) и умеренными (2–3 раза в неделю в течение 8–10 нед) по интенсивности.

Аэробные тренировки: беговая дорожка, езда на велосипеде, свободная ходьба, танцы и китайская гимнастика тай-чи.

Наиболее распространенной и изученной формой аэробных тренировок является применение *тредмил-тренинга* (беговой дорожки), который влияет на скорость ходьбы, амплитуду движений в конечностях [29].

Скандинавская ходьба (версия ходьбы, выполняемая со специально разработанными палками для ходьбы, похожими на лыжные палки) – самый простой и эффективный метод коррекции ходьбы, который можно осуществлять в домашних условиях [30]. Кроме того, результаты наблюдений показали длительную эффективность данной методики. Скандинавская ходьба по сравнению с методикой простой ходьбы позволяет улучшать функциональные параметры ходьбы (способность произвольно менять темп ходьбы и параметры шага, улучшать инициацию при ходьбе) [30].

Показано, что *данс-терапия* влияет на функциональную мобильность и равновесие, она также может влиять на скорость ходьбы, длину шага, продолжительность ходьбы, застывания при ходьбе, двигательные функции, качество жизни [31]. Данс-терапия позволяет увеличивать амплитуду движений, выполнять сложные по-

следовательные движения, шаги в разных направлениях, ходьбу назад, ходьбу в узком пространстве, баланс стоя на одной ноге, смещение массы тела, контролируемое смещение центра масс. Выбор танца для пациента будет зависеть от его индивидуальных особенностей.

Восточные боевые искусства, такие как *китайская гимнастика тай-чи*, успешно применяются в реабилитации при БП. Китайская гимнастика тай-чи сочетает в себе глубокое дыхание и медленные движения и тем самым улучшает баланс и функциональную подвижность, уменьшая количество падений. Однако достоверного влияния на скорость ходьбы, длину шага и продолжительность ходьбы китайская гимнастика тай-чи не оказывала [32].

Мультимодальные методы реабилитации. Эти методы направлены на улучшение повседневной активности, повышение функциональных возможностей пациентов и состоят из мультимодальных направлений, которые одновременно оказывают влияние на мышечную силу, координацию движений, позу, равновесие и ходьбу [33].

Коррекция функции дыхания. Тренировка дыхательных мышц – это техника, направленная на улучшение функции дыхательных мышц с помощью специальных упражнений. В частности, было показано, что тренировка инспираторных мышц улучшает дыхательную функцию и может уменьшать одышку при физической нагрузке.

Коррекция болевого синдрома. Скелетно-мышечные боли часто возникают при БП. При исключении других причин таким пациентам может быть показана реабилитация. Лечение болевого синдрома может включать: 1) физические упражнения при скелетно-мышечной и невропатической боли; 2) методики обезболивания с помощью чрескожной электронейростимуляции и мануальной терапии; 3) техники периферической десенсибилизации; 4) моторные образы и зеркальную терапию; 4) когнитивные стратегии.

Логопедическая коррекция при БП. При БП развиваются нарушения речи и глотания, особенно на поздней стадии заболевания. Пациентам с БП при наличии нарушений речи показаны логопедические занятия с применением артикуляционной гимнастики, работы со звуками, логопедического массажа, мультисистемного речевого тренажера с БОС для усиления голоса [20, 34]. Одним из наиболее широко распространенных методов лечения речевых нарушений, связанных



с БП, является логопедическая коррекция по методике Ли Сильверман [34]. Также при дисфагии и дизартрии рекомендовано применение занятий на аппарате нейромышечной электрофизиологической стимуляции VocaSTIM.

Новое поколение реабилитационных подходов (приложения для мобильных телефонов или планшетов)

С тех пор как смартфоны стали популярными, было разработано множество приложений, связанных со здоровьем, для специалистов, пациентов и населения в целом. В настоящее время этот ресурс используется в качестве дополнительного лечения. Общеизвестно, что приложения являются “демократичным” источником информации и реабилитации, поскольку они поддерживают основные принципы удобства использования, доступности и равных возможностей для медицинских работников, пациентов, родственников и лиц, осуществляющих уход. Для БП доступно несколько приложений, и только одно с частично опубликованными данными. Так, на веб-странице по БП в Великобритании мы можем найти список приложений, проверенных и рекомендованных для пациентов с этим заболеванием. Есть приложения для сна, громкости голоса, настроения, глотания, памяти (запись историй пациентов), подвижности, речи и ловкости.

Заключение

Реабилитация при БП является эффективным современным направлением в лечении для поддержания функциональной независимости и качества жизни с момента постановки диагноза и на протяжении всего заболевания. Периферические и центральные механизмы, лежащие в основе влияния физических упражнений на нейропластичность мозга, имеют важное значение для профилактики и/или лечения БП. Необходимы дальнейшее изучение молекулярных механизмов нейропластичности и разработка новых методов реабилитации.

Список литературы

1. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Штока В.Н. и др. М: МЕДпресс-информ; 2002. 608 с.
2. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М: МЕДпресс-информ; 2017. 336 с.

3. Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. Методы реабилитации при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014;114(6-2):80-6.
4. Литвиненко И.В. и др. Новые возможности коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона. Успехи геронтол. 2012;25(2):267-74.
5. Похабов Д.В. Реабилитация больных с нарушениями ходьбы при паркинсонизме. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2012;112(10-2):20-4.
6. Allen NE et al. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Mov. Disord. 2010;25(9):1217-25.
7. Ashburn A et al. A randomised controlled trial of a home-based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007;78(7):678-84.
8. Bridgewater KJ, Sharpe M. Trunk muscle training and early Parkinson's disease. Physiother. Th. Pract. 1997;13(2):139-53.
9. Comella CL et al. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. Neurology. 1994;44(3 Pt 1):376-8.
10. Cruise KE et al. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. Acta Neurol. Scand. 2011;123(1):13-9.
11. Shen X et al. Effects of exercise on falls, balance, and gait ability in Parkinson's disease: a meta-analysis. Neurorehabil. Neural. Repair. 2016;30(6):512-27.
12. Mak MK et al. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. Nat. Rev. Neurol. 2017;13(11):689-703.
13. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2017;7(11):a029793.
14. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. Bone. 2015;80:115-25.
15. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? Exerc. Sport Sci. Rev. 2005;33(3):114-9.
16. Henningsen J et al. Quantitative analysis of the secretion of the MCP family of chemokines by muscle cells. Mol. Biosyst. 2011;7(2):311-21.
17. Henningsen J et al. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. Mol. Cell. Proteomics. 2010;9(11):2482-96.
18. Griffin EW et al. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. Physiol. Behav. 2011;104(5):934-41.
19. Erickson KI et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011;108(7):3017-22.
20. Ebersbach G et al. Comparing exercise in Parkinson's disease – the Berlin LSVT®BIG study. Mov. Disord. 2010;25(12):1902-8.
21. Morris ME et al. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009;24(1):64-71.
22. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. Phys. Ther. 2000;80(6):578-97.
23. Behrman AL et al. Practice as an intervention to improve speeded motor performance and motor learning in Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 2000;174(2):127-36.

-
24. Nieuwboer A et al. The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. *J. Rehabil. Med.* 2001;33(6):266-72.
 25. Stozek J et al. [The effect of the complex rehabilitation on posture and gait in Parkinson disease]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003;37(Suppl 5):67-81.
 26. Dibble LE et al. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006;21(9):1444-52.
 27. Dibble LE et al. High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves quality of life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009;15(10):752-7.
 28. Ellis T et al. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005;86(4):626-32.
 29. Kurtais Y et al. Does treadmill training improve lower-extremity tasks in Parkinson disease? A randomized controlled trial. *Clin. J. Sport Med.* 2008;18(3):289-91.
 30. Yang YR et al. Downhill walking training in individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2010;89(9):706-14.
 31. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2012;26(2):132-43.
 32. Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait Posture.* 2008;28(3):456-60.
 33. Frazzitta G et al. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov. Disord.* 2009;24(8):1139-43.
 34. Kalf H et al. Guidelines for speech-language therapy in Parkinson's disease. Nijmegen, Miami (FL): ParkinsonNet (The Netherlands)/National Parkinson Foundation (USA); 2011. 137 p.



Новые подходы к оценке вклада астроцитарной дисфункции в развитие паркинсонизма (на модели *in vivo*)

А.В. Ставорская, Д.Н. Воронков, А.С. Ольшанский,
А.С. Гущина, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Основной демографической тенденцией современного общества является старение населения. К началу 2021 г. в РФ численность населения старше 65 лет составляла 15,8% [1]. По мере увеличения средней продолжительности жизни растет и распространенность нейродегенеративных заболеваний, приводящих к инвалидизации пациентов, а также к большим финансовым затратам на лечение и реабилитацию, что делает эти заболевания социально значимыми [2–4]. Как известно, болезнь Паркинсона (БП) характеризуется избирательной дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, приводящей к нарушениям дофаминергического пути к базальным ганглиям. В гибнущих нейронах имеет место накопление aberrантного α -синуклеина, прогрессирование окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, подавление нейрогенеза, нарушение синаптической пластичности, развитие нейровоспаления и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. В некоторых работах БП признают в качестве патологии, связанной с ускоренным старением, со всеми признаками старения на клеточном, тканевом и системном уровнях.

Современные методы лечения паркинсонизма не предотвращают прогрессирования текущего нейродегенеративного процесса. Именно поэтому создание новых подходов к терапии БП, к числу которых относится восполнение дофамина в центральной нервной системе с помощью трансплантации экзогенных дофаминпродуцирующих клеток, может способствовать улучшению результатов лечения [5, 6]. К настоящему времени наиболее перспективной представляется нейротрансплантация полноценных по своим морфофункциональным характеристикам дофаминергических нейронов, дифференцированных

из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). В свою очередь, ИПСК можно получать из соматических тканей (фибробластов) самих пациентов с помощью открытой в 2006 г. технологии клеточного репрограммирования [7]. Такой подход исключает этические проблемы и обеспечивает генетическую идентичность трансплантата и организма реципиента. Однако нейротрансплантация по-прежнему не позволяет добиться стабильного результата, что не дает этому методу трансформироваться в крупномасштабные клинические приложения. В недавних работах было показано, что для трансплантированных нейронов характерным является отложение aberrантного α -синуклеина, что фактически подразумевает индукцию дегенерации в ткани трансплантата. В стареющем или пораженном нейродегенерацией мозге при БП могут отсутствовать многие механизмы, поддерживающие выживание трансплантированных клеток.

При многих нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БП, наблюдается дисфункция астроцитов [8–10]. Для нейродегенеративных патологий, при которых наблюдается выраженный глиоз в веществе мозга, в качестве одного из механизмов повреждения нейронов предполагается избыточная провоспалительная реакция астроцитов [8, 11]. Известно, что астроциты влияют на функции нейронов несколькими путями – они секретируют факторы, регулирующие синаптогенез и синаптический прунинг, контролируют концентрацию внеклеточного калия, модулируют метаболическую активность нейронов и нейротрансмиссию [12]. Активация астроглии и глиоз – универсальная реакция нервной ткани на повреждение, возникающая как в результате острых повреждений, так и при хроническом процессе. Реактивные астроциты продуцируют матриксные металлопротеиназы и

молекулы клеточного матрикса, принимая участие в ремоделировании ткани и формируя глиальный рубец. Активированная астроглия вырабатывает нейротрофические факторы (в том числе нейротрофический фактор мозга и трансформирующий фактор роста β), цитокины и хемокины, активно взаимодействует с микроглией. Показана способность астроцитов захватывать клеточный детрит [12]. Кроме того, астроциты обеспечивают компенсаторную регуляцию нейротрансмиссии, взаимодействуя с синапсами и контролируя содержание внеклеточного глутамата, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и дофамина [12].

Отметим, что при БП значение астроцитов не ограничивается их провоспалительным ответом на нейродегенерацию или участием в пластических изменениях. Астроциты, как и нейроны, экспрессируют гены *PARK2*, *PINK1*, *DJ-1* и *LRKK2*, связанные с наследственными формами БП [9]. Показано, что мутации в этих генах приводят к нарушениям функций астроцитов [13, 14]. Кроме того, при БП в астроцитах обнаруживают патологические белковые включения, подобные нейрональным [15, 16]. Астроциты, предположительно, не только повреждаются токсическими формами α -синуклеина, но и участвуют в их распространении в структурах мозга [17, 18].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют обсуждать терапевтический потенциал и возможности фармакологической регуляции функций астроцитов и “управления” глиальной реакцией при нейродегенеративных заболеваниях [11]. Отмечен также нейропротективный эффект их котрансплантации с нейронами на моделях нейродегенеративных заболеваний [19].

В эксперименте возможности избирательного воздействия на астроглию ограничены. В отличие от нейронов для астроцитов разработано весьма небольшое количество моделей избирательного повреждения. Среди них – трансгенные животные с возможностью направленного повреждения GFAP-позитивной астроглии (GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок) и нокаутные по виментину и GFAP мыши, демонстрирующие сниженную реактивность глии [20–22]. Недостаток генетических моделей в том, что они вызывают лишь частичную гибель астроглии, поскольку в нормальных условиях экспрессия GFAP характерна не для всех астроцитов [20].

Для избирательного повреждения астроцитов применяются лишь 2 токсина – флуороцитрат [23] и L-изоформа α -аминоадипиновой кислоты (L-AA) [24]. Флуороцитрат – ингибитор аконитазы (фермента цикла Кребса), активно захватывается глиальными клетками, благодаря чему подавляет активность астроглии и ведет к ее повреждению [25, 26], однако он проявляет и неспецифическое токсическое действие, что ограничивает возможность его использования [27]. Другой токсин – L-AA, структурный аналог глутамата, – проявляет избирательную токсичность по отношению к астроцитам *in vitro* и *in vivo*. Механизм действия данного токсина неясен, но показано, что L-AA захватывается Na-зависимыми транспортерами глутамата и вызывает снижение синтеза белка и апоптоз астроцитов [28, 29]. Однократные инъекции L-AA в префронтальную кору, стриатум и амигдалу приводят к гибели глиальных клеток [28, 30], не влияя при этом непосредственно на нейроны, что показано методами электронной микроскопии [31].

Таким образом, вклад глиальной дисфункции в патогенез экстрапирамидных заболеваний недостаточно освещен, а существующие модели охарактеризованы не полностью. Кроме того, хотя астроциты содержат ферменты катаболизма дофамина моноаминоксидазу и катехол-О-метилтрансферазу, роль глии в модуляции функций nigростриатной дофаминергической системы как в норме, так и при паркинсонизме изучена недостаточно [32]. Перспективный экспериментальный подход для решения этих вопросов – направленная регуляция глиальных функций *in vivo*, в том числе специфическое повреждение астроцитов.

В связи с этим целями нашего исследования были описание морфологических изменений в стриатуме под действием глиального токсина L-AA и оценка влияния глиальной дисфункции на двигательную активность животных, в том числе в условиях снижения синтеза дофамина.

Описание исследования

Эксперимент был проведен на 30 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3,5–4 мес. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами и этическими нормами проведения исследований.



Повреждение астроцитов осуществляли введением L-AA в стриатум мозга крыс. Концентрация L-AA в растворе составляла 20 мкг/мл [24]. Экспериментальной группе животных во время стереотаксической операции в указанную область мозга унилатерально справа вводили 5 мкл раствора L-AA в соответствии с координатами атласа мозга крыс, в левое полушарие вводили фосфатно-солевой буфер (phosphate buffered saline, PBS) в том же объеме. Контрольные животные получали инъекции 5 мкл PBS билатерально.

Исследование двигательной активности животных проводили в условиях нормальной и сниженной дофаминергической нейротрансмиссии, для чего за 1 ч до тестирования животным внутрибрюшинно вводили α -метил-р-тирозин (α -MT), известный ингибитор тирозингидроксилазы, в дозе 100 мг/кг [33]. В качестве контроля остальные животные получали внутрибрюшинные инъекции 0,9% раствора NaCl.

Таким образом, животные были разделены на следующие группы: 1) животные с введением L-AA; 2) животные с введением L-AA и α -MT; 3) ложноперированные; 4) ложноперированные с введением α -MT.

Тестирование двигательной активности

Изменение поведения экспериментальных крыс исследовали с помощью тестов “открытое поле” (ОП) и “сужающаяся дорожка” (СД). Установка для оценки двигательной активности ОП представляла собой квадратный короб, пол которого был разделен на 25 равных квадратов. При тестировании в течение 3 мин учитывали общее количество пересеченных квадратов. Установка для изучения двигательных нарушений СД представляла собой 2 сужающиеся планки, наложенные друг на друга, одна из которых (нижняя) более широкая, длина планок – 150 см. На узком конце дорожки располагался короб (укрытие). Вся конструкция приподнята над полом на высоту 70 см. Экспериментальное животное должно было пройти по верхней планке от начала дорожки до укрытия. Подсчитывалось число соскальзываний передними и задними конечностями с верхней планки на нижнюю при проходе по всей длине установки и их процент от общего количества шагов.

Двигательную активность животных регистрировали на 3-и сутки после введения L-AA.

Этот срок был выбран по данным литературы, поскольку показано, что максимальное снижение плотности астроглии выявляется через 2–4 дня после введения токсина, после чего происходит замещение поврежденных областей вновь образованными астроцитами [24].

Иммуноморфологическое исследование

Через 72 ч после операции животных из группы, получавшей L-AA ($n = 5$), и ложноперированных животных ($n = 5$) декапитировали гильотиной, извлекали мозг и фиксировали 24 ч в 4% формалине. Иммунофлуоресцентным методом выявляли GFAP, ядерный антиген нейронов NeuN и тирозингидроксилазу – ключевой фермент синтеза дофамина. Связывание выявляли при помощи соответствующих антител к иммуноглобулинам кролика или мыши, меченных флуорохромом CF488 или CF555.

Морфологические изменения в стриатуме

У животных в хвостатом ядре на стороне введения L-AA через 72 ч после инъекции обнаруживали обширную область со сниженной GFAP-реактивностью шириной до 1000 мкм (рис. 1, размещенный на 2-й обложке). В области повреждения наблюдали резкое снижение экспрессии GFAP и гибель астроцитов, а вокруг нее выявляли вал активированных астроцитов с утолщенными отростками. На противоположной стороне активированные астроциты с высокой экспрессией GFAP обнаруживались в непосредственной близости к треку иглы, вокруг которого выявляли незначительные повреждения ткани. При выявлении маркерного белка ядер нейронов NeuN на стороне введения L-AA иммуноокрашивание ядер нейронов в области повреждения не снижалось, а плотность нейронов не менялась по сравнению с контролем, что свидетельствует о жизнеспособности нейронов и подтверждает избирательное действие L-AA на астроциты (см. рис. 1).

Реакция на тирозингидроксилазу показала отсутствие снижения интенсивности окрашивания в области повреждения, что свидетельствует об отсутствии повреждения дофаминергических нигростриатных волокон. Таким образом, иммуноморфологическое исследование продемонстрировало, что на 3-и сутки после введения

L-АА в стриатум повреждается GFAP-позитивная астроглия в обширной зоне вокруг области введения, однако не обнаруживается дегенеративных изменений собственных нейронов хвостатого ядра и nigrostriальных дофаминергических окончаний.

Изменения двигательной активности животных

При тестировании в ОП наблюдалась тенденция к снижению двигательной активности под действием L-АА. Введение α -MT значительно уменьшало пройденное животными расстояние как у получавших L-АА, так и у ложнопериоперированных крыс, что согласуется с данными литературы [33]. Такое изменение двигательной активности соответствует снижению синтеза дофамина под действием α -MT (рис. 2). При этом эффект α -MT в группе животных с интрастриатным введением L-АА был более выраженным по сравнению с группой, получавшей только α -MT.

Изменения, согласующиеся с полученным в ОП результатом, выявили и в тесте СД. Интактные и ложнопериоперированные животные не имели значимых различий по доле оступаний слева и справа, а подавление дофаминергической передачи α -MT у ложнопериоперированных животных не влияло на этот показатель (рис. 3).

У животных, получавших L-АА, значительно возрастало количество ошибок (оступаний) со стороны, контралатеральной введению токсина. При этом, как и в тесте ОП, усиление эффекта L-АА отмечалось на фоне введения α -MT.

Таким образом, повреждение астроцитов под действием L-АА оказывало влияние на стриатные функции, что проявлялось в снижении двигательной активности и асимметричных нарушениях походки животных. В условиях снижения дофаминергической передачи при ингибировании тирозингидроксилазы токсином α -MT нарушения движения, вызванные повреждением астроцитов, сохранялись и усиливались.

Выявленное влияние введения L-АА связано с повреждением астроцитов, что подтверждается морфологическим контролем сохранности нейронов и nigrostriальных окончаний. Однако введение L-АА сопровождалось как дегенерацией астроцитов, так и выраженными реактивными изменениями глии вокруг области введения глialного токсина. Следовательно, введение L-АА необходимо считать в большей степени

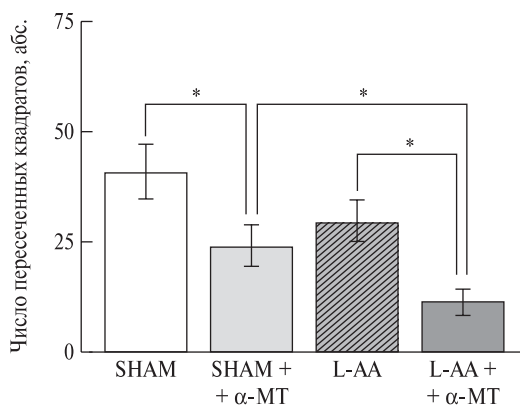


Рис. 2. Влияние введения L-АА и α -MT на двигательную активность в тесте ОП. Высота столбика – среднее, разброс – стандартная ошибка среднего. * – значимые различия между группами (ANOVA Fisher LSD тест, $p < 0,05$). Здесь и на рис. 3 SHAM – ложнопериоперированные животные (введение PBS).

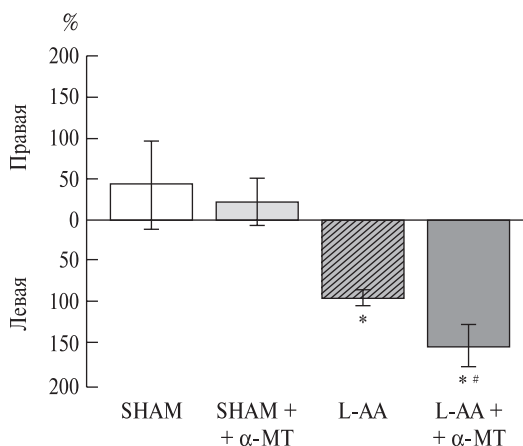


Рис. 3. Ошибки в тесте СД (разность в процентах относительно противоположной стороны). 0% – одинаковое количество ошибок по левой и правой стороне. Ниже пересечения с осью абсцисс – процент ошибок по левой стороне, выше – процент ошибок по правой стороне. * – значимые отличия от соответствующих контрольных групп; # – $p = 0,09$ по сравнению с группой L-АА. ANOVA Post hoc Fisher LSD тест, $p < 0,05$.

моделью дисфункции астроцитов, чем моделью их удаления, поскольку дегенерация астроглии сопровождалась пролиферацией и миграцией вновь образованных клеток, замещающих поврежденные. В целом, выявляемая глialная

реакция соответствовала изменениям, наблюдаемым при широком спектре нейродегенеративных патологий, когда повреждение глии, нарушение глиейрональных взаимодействий и контактов астроцитов друг с другом сопровождается глиозом [8].

Ранее на моделях паркинсонизма были продемонстрированы активация и увеличение числа астроцитов в хвостатом ядре при дегенерации nigростриатных дофаминергических окончаний; предполагается, что эти изменения имеют компенсаторное значение. В то же время повреждение астроцитов черной субстанции флуорцитратом замедляет восстановление двигательных нарушений после введения нигрального нейротоксина 6-OHDA, что свидетельствует о нейропротективной роли астроглии [26]. Следовательно, компенсаторные процессы как на тканевом, так и на нейрохимическом уровнях при повреждении nigростриатной системы связаны с астроглией, а повреждение или дисфункция астроцитов отягчают нейродегенеративный процесс при БП.

Проведенная работа согласуется с предполагаемой ролью астроцитов в регуляции функций стриатума [34]. В нашем эксперименте развитие двигательных симптомов, по-видимому, было связано с медиаторными нарушениями в хвостатом ядре, вызванными дисфункцией астроцитов. Известно, что астроциты участвуют в обмене глутамата и ГАМК, а также катаболизируют дофамин – основные медиаторы, участвующие в контроле активности проекционных нейронов стриатума [32]. Повреждение астроглии, вероятно, приводит не только к увеличению содержания внеклеточного глутамата, но и к нарушению дофаминергической модуляции кортикостриатного пути, а также к дисбалансу тормозных и возбуждающих влияний в nigрострионигральной петле. Выявленное усиление брадикинезии при подавлении синтеза дофамина на фоне повреждения астроцитов согласуется с предположением об их влиянии на nigростриатные дофаминергические окончания.

В целом, проведенное исследование демонстрирует перспективность модели глиальной дисфункции с введением L-АА для установления роли астроглии в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Полученные результаты указывают на регуляторную роль астроцитов в nigростриатной системе и подчеркивают возможный

вклад глиальной дисфункции в моторные нарушения при БП.

В работах, связанных с заместительной клеточной терапией при БП, данная модель представляется эффективным инструментом, способствующим выявлению в трансплантированных нейронах характерных для старения клеточных изменений, а также оценке состояния микроокружения трансплантата, влияющего на судьбу трансплантированных клеток в ткани головного мозга. Это поможет идентифицировать и протестировать новые молекулярные мишени, управлению которыми будет важно для повышения эффективности заместительной клеточной терапии при БП, а также, возможно, новые способы подавления ускоренного старения при экспериментальной БП.

Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики. Население. Демография. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ Ссылка активна на 27.05.2022.
2. Prince M et al. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease Int.; 2015. 87 p.
3. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet. Neurol.* 2006;5(6):525-35.
4. Findley LJ. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007;13(Suppl):S8-12.
5. Airavaara M et al. Neurorestoration. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18(Suppl 1):S143-6.
6. Korecka JA et al. Cell-replacement and gene-therapy strategies for Parkinson's and Alzheimer's disease. *Regen. Med.* 2007;2(4):425-46.
7. Takahashi K et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007;131(1):861-72.
8. Verkhratsky A et al. Glia in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Biochem. Soc. Trans.* 2014;42(5):1291-301.
9. Halliday GM, Stevens CH. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011;26(1):6-17.
10. Banasr M, Duman RS. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol. Psychiatry.* 2008;64(10):863-70.
11. Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity.* 2017;46(6):957-67.
12. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010;119(1):7-35.
13. Zhao Y et al. Nigrostriatal pathology with reduced astrocytes in LRRK2 S910/S935 phosphorylation deficient knockin mice. *Neurobiol. Dis.* 2018;120:76-87.
14. Mullett SJ et al. DJ-1 expression modulates astrocyte-mediated protection against neuronal oxidative stress. *J. Mol. Neurosci.* 2013;49(3):507-11.
15. Kovacs GG. Invited review: neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2015;41(1):3-23.

16. Rostami J et al. Human astrocytes transfer aggregated alpha-synuclein via tunneling nanotubes. *J. Neurosci.* 2017;37(49):11835-53.
17. Lindström V et al. Extensive uptake of α -synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage. *Mol. Cell. Neurosci.* 2017;82:143-56.
18. Cavaliere F et al. *In vitro* α -synuclein neurotoxicity and spreading among neurons and astrocytes using Lewy body extracts from Parkinson disease brains. *Neurobiol. Dis.* 2017;103:101-12.
19. Song JJ et al. Cografting astrocytes improves cell therapeutic outcomes in a Parkinson's disease model. *J. Clin. Invest.* 2018;128(1):463-82.
20. Jäkel S, Dimou L. Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation. *Front. Cell. Neurosci.* 2017;11:24.
21. Wilhelmsson U et al. Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration. *J. Neurosci.* 2004;24(21):5016-21.
22. Laterza C et al. Attenuation of reactive gliosis in stroke-injured mouse brain does not affect neurogenesis from grafted human iPSC-derived neural progenitors. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192118.
23. Willoughby JO et al. Fluorocitrate-mediated astroglial dysfunction causes seizures. *J. Neurosci. Res.* 2003;74(1):160-6.
24. Khurgel M et al. Selective ablation of astrocytes by intracerebral injections of amino adipate. *Glia.* 1996;16(4):351-8.
25. Voloboueva LA et al. Inhibition of mitochondrial function in astrocytes: implications for neuroprotection. *J. Neurochem.* 2007;102(4):1383-94.
26. Kuter K et al. Prolonged dysfunction of astrocytes and activation of microglia accelerate degeneration of dopaminergic neurons in the rat substantia nigra and block compensation of early motor dysfunction induced by 6-OHDA. *Mol. Neurobiol.* 2018;55(4):3049-66.
27. Fonnum F et al. Use of fluorocitrate and fluoroacetate in the study of brain metabolism. *Glia.* 1997;21(1):106-13.
28. Smiałowska M et al. Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacol. Rep.* 2013;65(6):1572-9.
29. Nishimura RN et al. Induction of cell death by L-alpha-amino adipic acid exposure in cultured rat astrocytes: relationship to protein synthesis. *Neurotoxicology.* 2000;21(3):313-20.
30. Saffran BN, Crutcher KA. Putative gliotoxin, alpha-amino adipic acid, fails to kill hippocampal astrocytes *in vivo*. *Neurosci. Lett.* 1987;81(1-2):215-20.
31. Takada M, Hattori T. Fine structural changes in the rat brain after local injections of gliotoxin, alpha-amino adipic acid. *Histol. Histopathol.* 1986;1(3):271-5.
32. Jennings A, Rusakov DA. Do astrocytes respond to dopamine? *Opera Medica Physiol.* 2016;2(1):34-43.
33. Watanabe S et al. Effects of alpha-methyl-p-tyrosine on extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens and the dorsal striatum of freely moving rats. *J. Oral Sci.* 2005;47(4):185-90.
34. Dvorzhak A et al. Astrocytes and presynaptic plasticity in the striatum: evidence and unanswered questions. *Brain Res. Bull.* 2018;136:17-25.

Распространенность когнитивных нарушений у лиц пожилого, старческого возраста и долгожителей

О.Н. Ткачева¹, Э.А. Мхитарян¹, Р.И. Исаев¹, Н.К. Рунихина¹, Н.В. Шарашкина¹, Ю.В. Котовская¹, И.Д. Стражеско¹, Н.Н. Воробьева¹, Н.Н. Яхно²

¹ *Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Москва)*

² *Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет)*

Когнитивные нарушения (КН) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом и старческом возрасте. По состоянию на 2019 г. в мире насчитывалось около 57 млн. лиц, страдавших выраженными нарушениями когнитивных функций (деменцией). Учитывая тенденцию к постарению населения, предполагается, что число больных с деменцией в ближайшие десятилетия будет расти и, по прогнозам, к 2050 г. составит 152,8 млн. человек. По расчетным данным, в России в 2019 г. проживало 1950000 пациентов с деменцией. Однако по официальным данным в нашей стране деменция диагностирована менее чем у 200000 пациентов.

Целью исследования являлось изучение распространенности КН у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей в российской популяции, а также анализ ассоциации КН с другими гериатрическими синдромами, социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами.

Материал и методы

Было проведено несколько исследований в различных возрастных группах, в разных условиях пребывания пациентов.

Первое исследование (ЗАБОТА) проводилось в поликлиниках г. Москвы и включало пациентов 65 лет и старше, обратившихся к любым специалистам и не имевших на момент обращения острых заболеваний. Больным проводилось нейропсихологическое обследование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment,

MoCA), краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), теста на литеральные ассоциации, теста рисования часов (ТРЧ), батареи тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), части А теста слежения, теста на запоминание и воспроизведение 12 слов. Эмоциональный статус оценивался по гериатрической шкале депрессии. Также всем пациентам проводилась комплексная гериатрическая оценка. Обследовано 258 пациентов – 59 мужчин (23%) и 199 женщин (77%). Средний возраст больных составил $75,63 \pm 5,94$ года.

Второе исследование проводилось для оценки когнитивного статуса у людей перипенсионного возраста (60–64 лет). Когнитивный статус оценивали с использованием MoCA-теста. О наличии когнитивных расстройств свидетельствовал балл ниже 26. В исследование было включено 368 человек (118 женщин и 250 мужчин) 60–64 лет (средний возраст $61,95 \pm 1,83$ года).

В третьем эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживавшие в 11 регионах РФ, в возрасте ≥ 65 лет. Включено 3545 пациентов в возрасте от 65 до 107 лет. Для оценки когнитивного статуса применялась скрининговая шкала Mini-Cog.

В исследовании долгожителей участвовали люди в возрасте ≥ 90 лет, которые находились в стационарных учреждениях социального обеспечения (пансионатах, интернатах или домах престарелых) Москвы. Включено 430 человек (98 мужчин, 332 женщины) в возрасте от 90 до 104 лет. Исследование когнитивного статуса проводилось с использованием оригинального

опросника по самооценке памяти, MMSE, теста 5 слов, вербальных ассоциаций, БТЛД, ТРЧ.

Во всех исследованиях пациенты были проконсультированы гериатром. Проводилась комплексная гериатрическая оценка с проведением динамометрии, скорости ходьбы, теста “встань и иди”, тестов базовой и инструментальной активности в повседневной жизни. Состояние питания оценивалось при помощи краткой шкалы оценки питания. Проводился опрос и анализ медицинской документации на предмет наличия патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной систем.

Результаты

По результатам исследования пожилых пациентов поликлинического звена, КН отсутствовали только у 17,1% пациентов. Умеренное когнитивное расстройство выявлено у 49,6% пациентов, и в 79% случаев оно было обусловлено цереброваскулярными заболеваниями. Деменция выявлена у 7,8% пациентов. В 40% случаев она была представлена сосудистой деменцией, в 35% – возможной болезнью Альцгеймера, в 20% – смешанной деменцией, и у 5% пациентов выявлялись дисметаболические нарушения в виде гипергликемии, гипотиреоза и др.

При оценке когнитивного статуса у людей перипенсионного возраста у 36,8% мужчин и 44,8% женщин были обнаружены КН (сумма баллов по шкале MoCA <26), не подходящие до степени деменции. При одинаковой выраженности факторов риска женщины реже продолжали работать после достижения пенсионного возраста и чаще имели низкий доход, т.е. социальный статус женщин был несколько хуже, чем мужчин, а также у женщин чаще выявлялись КН (44,8 против 36,8%).

В исследовании ЭВКАЛИПТ КН были выявлены у 60,8% обследуемых, а выраженные КН – у 19,9% (0 или 1 балл по Mini-Cog). Пациенты с когнитивными расстройствами имели более низкий социально-экономический статус.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что риск КН повышается на 10% с увеличением возраста на каждый 1 год, но не зависит от пола обследуемых. С повышением риска КН также были ассоциированы одинокое проживание (на 28%), проживание в интернате (на 90%), вдовство (в 2,2 раза) или отсутствие партнера (в 2,2 раза), дефицит массы тела (в 2,9 раза), нали-

Результаты самооценки памяти у долгожителей

№	Вопрос	Количество опрошенных, n	Положительный ответ, %
1	Беспокоят ли вас расстройства памяти?	386	68,7
2	Имеются ли нарушения памяти (на недавние события)?	418	72,5
3	Страдает ли память на отдаленные события?	414	42,3
4	Были ли у родственников проблемы с памятью (переставали ли узнавать близких)?	418	12,7
5	Стало ли сложно подбирать слова при разговоре?	412	49,0
6	Стало ли сложно ориентироваться в малознакомой местности?	393	47,3

чие инвалидности (на 54%), начальное (в 4,8 раза) и среднее (на 75%) образование, низкие материальные возможности (на 95%). Напротив, наличие ряда факторов было ассоциировано со снижением риска КН. Так, у лиц с избыточной массой тела и ожирением риск был ниже – на 14 и 24% соответственно, у проживающих в семье – на 24%, имеющих супруга(-у) – на 55%, разведенных – на 29%, продолжающих работать – на 73%, имеющих высшее образование и ученую степень – на 55 и 59% соответственно, средние и высокие материальные возможности – на 38 и 52% соответственно.

У долгожителей на основании клинических данных деменция была диагностирована у 298 человек (69%). В этой группе кроме стандартных нейропсихологических тестов применялся также оригинальный опросник по самооценке памяти (таблица).

Однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной рассматривали наличие деменции, а в качестве независимых – ответы на 3-й, 5-й и 6-й вопросы опросника, показал, что положительный ответ на эти вопросы повышает шансы иметь деменцию в 2,4–3,7 раза. Последующий многофакторный анализ с поправкой на возраст и пол (n = 388) продемонстрировал, что прогностической значимостью обладают 3-й (отношение шансов 2,50;



95% доверительный интервал 1,48–4,24; $p = 0,001$) и 6-й (отношение шансов 2,48; 95% доверительный интервал 1,49–4,10; $p < 0,001$) вопросы опросника, положительный ответ на которые увеличивает шансы иметь деменцию в 2,5 раза.

Образование во всех исследованиях являлось протективным фактором – чем выше уровень образования, тем ниже вероятность наличия КН. Также обнаружено, что наличие других гериатрических синдромов увеличивало частоту КН.

Заключение

По результатам проведенных исследований получены данные о высокой распространенности КН у людей старшего возраста – от 7,8% среди пожилых, посещающих поликлиники, до 69% у долгожителей. На выраженность и распространенность когнитивных расстройств оказали влияние возраст, уровень образования, одино-

чество, низкие материальные возможности, а также наличие других гериатрических синдромов. Напротив, протективными факторами оказались избыточная масса тела, проживание в семье, наличие работы, высшее образование, средние и высокие материальные возможности.

Также необходимо отметить, что проведение как детального нейропсихологического тестирования, так и минимального обследования с применением теста Mini-Cog показало высокую чувствительность в выявлении КН.

Учитывая высокую распространенность КН среди гериатрических пациентов и хороший результат краткого тестирования, рекомендуется включение оценки когнитивного статуса с применением теста Mini-Cog в стандартное обследование пациентов гериатрического профиля. Также целесообразно применять опросники самооценки памяти.

Высокая распространенность КН требует разработки мер вторичной профилактики.

Синдром Туретта: хирургическое лечение фармакорезистентных форм

В.М. Тюрников, А.С. Симонян, А.О. Гуца

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Синдром Туретта (СТ) является нейропсихиатрическим заболеванием с началом, как правило, в детском возрасте. Клиническими симптомами СТ служат множественные моторные и вокальные тики, а также психопатологические проявления в виде обсессивно-компульсивного синдрома, синдрома гиперактивности и дефицита внимания, идей самоповреждения и т.д. Тики возникают многократно в течение дня и вызывают выраженное снижение качества жизни. В большинстве случаев симптоматика регрессирует или уменьшается после пубертатного возраста. Спектр препаратов, используемых для лечения СТ, довольно широк, и в целом у значительной части пациентов с СТ возможно достижение состояния удовлетворительной социальной адаптации [1]. Однако у части больных консервативное лечение малоэффективно или сопровождается выраженными побочными эффектами. Таких пациентов можно рассматривать как кандидатов на нейрохирургическое лечение. Стереотаксические абляции для лечения СТ применялись с 1960 г., причем первоначально в качестве мишени нейрохирургами использовались только таламические ядра (вентролатеральная группа ядер таламуса) [2]. Полученные результаты, согласно имеющимся данным литературы, были вариабельными, но в основном положительными.

Глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS) для лечения СТ впервые применили V. Vandewalle et al. в 1999 г., используя в качестве мишени для имплантации электродов таламические ядра [3]. Количество операций при СТ быстро увеличивалось и сопровождалось расширением спектра используемых для стимуляции подкорковых структур мозга. С 1999 по 2010 г. в 19 нейрохирургических центрах 10 стран мира было проведено 55 операций DBS у пациентов с СТ. В качестве точки-цели использовались наружный и внутренний сегменты бледного шара, дорсомедиальный таламус, субталамическое ядро, переднеventральный отдел внутренней

капсулы и др. Результаты оперативного лечения во всех опубликованных клинических сериях были положительными: выраженность тиков уменьшалась на 15–85% (для оценки результатов использовалась Йельская общая шкала тяжести тиков (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)) [4].

Механизм лечебного эффекта DBS до сих пор не до конца ясен. Согласно современным представлениям, хроническая электростимуляция (более оправдан термин “нейромодуляция”) действует как “искусственный пейсмекар” мозга. Предполагается, что подаваемые высокочастотные импульсы “навязывают” стимулируемому ядру искусственный паттерн нейронных разрядов, обеспечивая тем самым десинхронизацию патологического ритма в сенсомоторных кругах. Помимо этого DBS вызывает значительное увеличение синтеза аденозинтрифосфата, что сопровождается аккумуляцией продукта ее метаболизма – аденозина, угнетающего возбуждающую нейротрансмиссию в таламусе. Обсуждается влияние DBS на интенсивность выделения в мозге пептидных факторов роста и другие возможные механизмы действия, активирующие аденозиновые A₁-рецепторы. Эффект модуляции наглядно подтверждается при воздействии DBS на одну и ту же подкорковую структуру головного мозга (внутренний сегмент бледного шара, GPi) при двух противоположных по патогенезу заболеваниях – СТ и болезни Паркинсона (БП). Согласно дофаминергической гипотезе патогенеза СТ, причиной вокальных и моторных гиперкинезов является избыток дофамина (пресинаптическая дисфункция) либо повышенная чувствительность рецепторов дофамина (постсинаптическая дисфункция). Дофаминергическая гипотеза СТ подтверждается эффектом от назначения препаратов, блокирующих синтез дофамина, что вызывает при СТ подавление тиков; напротив, при назначении препаратов, усиливающих продукцию дофамина или дофаминергическую активность, таких как амфетамины,



отмечается усиление гиперкинезов. В патогенезе БП ключевое значение имеет снижение уровня дофамина в эффекторных зонах мозга за счет прогрессирующей дегенерации дофаминпродуцирующих нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга.

В отечественной литературе число публикаций по хирургическому лечению СТ крайне незначительно [5, 6].

В нашей работе изучалось влияние хронической стимуляции постероventральной области GPi на выраженность тикозных гиперкинезов у пациентов с СТ.

С 2012 по 2021 г. в Научном центре неврологии прооперировано 6 больных с СТ. Пять пациентов – мужчины в возрасте от 18 до 31 года (18, 25, 26, 28, 31 год), оперирована также одна женщина 35 лет. Заболевание у всех 6 пациентов началось в возрасте от 5 до 7 лет.

Все пациенты в течение длительного времени находились под наблюдением неврологов и получали консервативное лечение, включая нейролептики. До и после операции выраженность тиков у больных оценивалась по шкале YGTSS.

Двум пациентам была выполнена КТ-направленная (КТ – рентгеновская компьютерная томография) двусторонняя имплантация DBS-электродов в постероventральную область GPi. Четверем пациентам была выполнена МРТ-направленная (МРТ – магнитно-резонансная томография) двусторонняя имплантация стимулирующих электродов в постероventральную область GPi.

Результаты оперативного лечения во всех случаях были положительными. Тики по шкале YGTSS уменьшились на 20–85%, в среднем на 37,5%. Отдаленные результаты оценивались в срок от 1 до 10 лет, эффект от операции был стабильным. Значимых осложнений не наблюдалось.

Таким образом, метод двусторонней стимуляции бледного шара (постероventральная часть GPi) может эффективно использоваться для лечения тяжелых форм СТ с выраженными инвалидизирующими тиками, не поддающимися традиционному консервативному лечению.

Список литературы

1. Зыков В.П. и др. Возможности применения антиэпилептических препаратов в лечении тикозных гиперкинезов и синдрома Туретта у детей. Рус. журн. детск. неврол. 2016;11:20-6.
2. Hassler R, Dieckmann G. [Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease]. Rev. Neurol. (Paris). 1970;123(2):89-100.
3. Vandewalle V et al. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. Lancet. 1999;353(9154):724.
4. Billnitzer A, Jankovic J. Current management of tics and Tourette syndrome: behavioral, pharmacologic, and surgical treatments. Neurotherapeutics. 2020;17(4):1681-93.
5. Тюрников В.М. и др. Глубокая стимуляция мозга при синдроме Туретта с выраженными инвалидизирующими тиками и генерализованной дистонии. В кн.: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011: 284-6.
6. Tyurnikov VM et al. Neuromodulation of the central nervous system activity on the example of neuromodulation of the central nervous system: experience in surgical treatment of Tourette syndrome and Parkinson's disease. J. Asymmetry. 2016;10(4):85-9.

Новые возможности использования когнитивных вызванных потенциалов высокого разрешения в оценке прогрессирования болезни Гентингтона

Г.Р. Уразгильдеева, Н.В. Пономарева, Е.П. Колесникова,
Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) — это аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется снижением контроля произвольных движений с развитием хореического и других гиперкинезов, нарушениями поведения и снижением когнитивных функций. Заболевание обусловлено экспансией CAG-повторов в 1-м экзоне гена *HTT*. Полная пенетрантность мутантного гена и абсолютная детерминированность болезни у носителей мутации, у которых еще нет клинических признаков БГ, позволяют проследить латентные стадии нейродегенерации, что важно для понимания патогенеза БГ и других нейродегенеративных заболеваний [1, 2]

Несмотря на то что для БГ доступно только симптоматическое лечение, проводится активная работа по поиску нозомодифицирующих терапевтических подходов, а некоторые из них уже проходят клинические испытания [3, 4]. Для того чтобы проследить развитие патологического процесса, а также оценить эффективность новых методов лечения, необходим поиск надежных и чувствительных биомаркеров нейродегенеративного процесса при БГ. Для решения этой задачи помимо лабораторных и нейровизуализационных методов исследования могут быть использованы и нейрофизиологические подходы. Нейрофизиологические показатели — электроэнцефалография (ЭЭГ) и различные виды вызванных потенциалов (ВП) — отражают изменения функциональных систем мозга на фоне текущего нейродегенеративного процесса при БГ [5].

Метод когнитивных ВП для оценки нейрофизиологических изменений при БГ используется уже несколько десятилетий. Как для доклинических носителей мутантного гена *HTT*, так и для пациентов с развернутой клинической стадией БГ показано увеличение латентности когнитив-

ных ВП P300, свидетельствующее о нарушении восприятия и обработки информации. В обеих группах пациентов совместное применение воксель-ориентированной МРТ-морфометрии (МРТ — магнитно-резонансная томография) и ВП выявляет тесную взаимосвязь между анатомическими (прогрессирующая потеря серого вещества) и функциональными изменениями головного мозга [6].

Метод ВП также использовался для изучения процессов, связанных с торможением в парадигмах “Go/noGo” [7], при этом обнаружили, что у симптомных пациентов с БГ значительно нарушена способность подавлять реакции по сравнению с контролем. По электрофизиологическим данным у больных БГ наблюдалась заметная селективная аттенуация noGo-P3. Также было обнаружено, что noGo-P3 коррелирует с числом CAG-повторов: чем больше степень экспансии повторов, тем меньше амплитуда noGo-P3.

Таким образом, нейрофизиологических исследований по изучению функциональной активности мозга при БГ с помощью различных парадигм довольно много, однако они не в полной мере могут отразить состояние фронтостриарной системы, которая страдает при БГ еще на асимптомной стадии.

Функциональная активность фронтостриарной системы напрямую зависит от состояния средних шипиковых нейронов полосатого тела, дегенерация которых является морфологическим свидетельством развития БГ [8]. Оценка нейрофизиологических изменений во фронтостриарных системах может быть произведена с помощью ВП с парадигмой Струпа и задачей на переключения (Set-shifting Task) [9]. Выполнение теста Струпа и заданий на переключение тесно связано с функционированием фронтостриарных систем. Исследования с помощью функцио-



Демографические характеристики обследованных

Показатель	Носители мутации <i>HTT</i>		Норма
	асимптомные	симптомные	
Количество больных, абс.	12	7	11
Возраст, годы	38,6 ± 4,2	40,6 ± 4,4	40,3 ± 3,6
Мужчины/ женщины, абс.	6/6	5/2	4/7

нальной МРТ показали, что при выполнении теста Струпа (задание на интерференцию) в основном активируются фронтальная область головного мозга, передняя поясная кора и дорсолатеральная префронтальная кора [10]. Фронтостриарные системы отвечают за исполнительный контроль поведения и способность к переключению между задачами [11].

Оценка когнитивных ВП с использованием парадигмы Струпа и заданием на переключение (КВПСП) может быть достаточно чувствительной, чтобы обнаруживать нейрофизиологические изменения даже у асимптомных носителей мутации *HTT*. Метод показал перспективность в качестве биомаркера прогрессирования патологического процесса на доклинической стадии БГ [9].

В последние годы развитие методов ЭЭГ и ВП высокого разрешения позволило значительно повысить качество и точность оценки изменений функциональной активности мозга при заболевании центральной нервной системы и различных функциональных состояниях. Для этой цели используются многоканальная (128–256 каналов) регистрация ЭЭГ и ВП и новые методы компьютерной обработки, в частности LORETA (low resolution brain electromagnetic tomography – электромагнитная томография мозга низкого разрешения).

LORETA, введенная в 1994 г., – инновационный метод в области нейровизуализации с высоким временным разрешением, поскольку она позволяет продемонстрировать 3-мерную реконструкцию распределения электрической активности мозга и предлагает линейное решение обратной задачи [12]. В этой программе мозг представлен в виде 3-мерной сетки, состоящей из 2394 вокселей с пространственным разрешением 7 мм. LORETA использует сферическую модель головы, зарегистрированную в атласе человеческого мозга J. Talairach, P. Tournoux

[13]. Эта программа имеет относительно низкое пространственное разрешение, поскольку создает размытые изображения, сохраняя местоположение максимальной активности, но с определенной дисперсией. Тем не менее ее средняя ошибка локализации составляет всего одну ячейку сетки. По сравнению с другими методами решения обратной задачи LORETA показала наибольшую точность в локализации глубоких нейрональных источников [14].

Изучение КВПСП электрофизиологическими методами высокого разрешения ранее не проводилось. Анализ КВПСП с помощью 256-канальной системы GES300 и программного обеспечения LORETA позволит с высоким пространственным и временным разрешением определить изменения параметров компонентов КВПСП на разных этапах заболевания и получить новые данные о реорганизации источников вызванного ответа при развитии БГ.

Цель исследования – оценить изменения амплитудно-временных характеристик, локализации источников КВПСП высокого разрешения и их интенсивности у носителей мутации в гене *HTT* на латентной и клинически выраженной стадиях БГ по сравнению с нормой.

Методика

В нашем пилотном исследовании мы оценивали чувствительность когнитивно-нейрофизиологических параметров для документирования прогрессирования заболевания на асимптомной и симптомной стадиях БГ (таблица).

Всем участникам проводились такие обследования: регистрация и анализ амплитудно-временных характеристик, локализации и интенсивности источников КВПСП с помощью 256-канальной системы GES300 и программного обеспечения LORETA. Для правильного выполнения оцифровки электродов и исключения ошибок регистрации проводилась фотограмметрия.

Участники исследования прошли тестирование по следующим шкалам: раздел “Оценка когнитивных функций” шкалы UHDRS (Unified Huntington’s Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона) (включает тест на беглость речи в словах, начинающихся на определенную букву, тест на сопоставление символов и цифр и тесты Струпа на чтение слов, называние цвета и интерферен-

цию), FAB-тест (Frontal Assessment Battery – батарея лобной дисфункции), тест MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций), тест создания альтернирующего пути (части А и Б), раздел “Анализ поведения” шкалы UHDRS, шкала HADS-SIS (Hospital Anxiety and Depression Scale–Snaith Irritability Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии в комбинации со шкалой Снейта по оценке раздражительности).

У включенных в исследование здоровых лиц не было родственных случаев с БГ или другими нейродегенеративными заболеваниями. Все они прошли неврологическое обследование, при этом критерием исключения было наличие неврологической или психической патологии.

Асимптомные носители мутаций в гене *HTT* не имели моторных нарушений по шкале UHDRS. При ДНК-диагностике у всех этих лиц было выявлено наличие мутации в гене *HTT*, причем число копий CAG-повторов было больше 37. У пациентов с дебютом БГ были выявлены моторные нарушения (общая сумма баллов при оценке двигательной функции по шкале UHDRS ≥ 6) [15].

Достоверных различий по психометрическим показателям между группами носителей мутаций в гене *HTT* и здоровых лиц не было.

Методика нейрофизиологического исследования объединяет парадигму Струпа с парадигмой переключения. Стимулы представляли собой 4 цветных слова (т.е. “красный”, “синий”, “желтый” и “зеленый”), расположенных в центре экрана. Эти цветные слова представлены либо в ромбе, либо в квадрате. Данные формы служат сигнальными стимулами, обозначающими правило задачи. Сигнал и целевой стимул разделены короткой задержкой в 150 мс. Когда предъявляется ромб, испытуемых просят реагировать в соответствии с “правилом цвета”; когда предъявляется квадрат, испытуемые реагируют в соответствии с “правилом слов”. Субъекты реагируют указательными пальцами на “синий” (нажатие левой клавиши) и “желтый” (нажатие правой клавиши). Средние пальцы используются для реакции на “красный” (левый средний палец) и “зеленый” (правый средний палец). Для “правила цвета” испытуемые отвечают в соответствии с цветом, напечатанным словом, и игнорируют значение слова (например, “синий” напечатан зеленым цветом, испытуемые отвечают указа-

тельным пальцем левой руки). Для “правила слов” испытуемые реагируют в соответствии со значением слова и игнорируют цвет шрифта слова.

Результаты

Предварительный анализ показал, что параметры компонентов N2 и P3 КВПСП и локализация источников этих компонентов были изменены у больных БГ на стадии дебюта заболевания.

На рисунке (он размещен на 3-й обложке) приведены примеры КВПСП у здорового испытуемого, асимптомного носителя мутации в гене *HTT* и носителя мутации в гене *HTT* (55 повторов CAG) на стадии дебюта БГ. Локализация источника компонента N2 КВПСП у носителя мутации в гене *HTT* на преклинической стадии заболевания изменена по сравнению с нормой, в то время как у пациента с дебютом БГ отмечается снижение мощности источника компонента N2 и изменение его локализации.

Заключение

Наше пилотное исследование показало, что нейрофизиологические характеристики таких когнитивных тестов, как тест Струпа и задание на переключения, достаточно чувствительны, чтобы обнаруживать изменения в прогрессировании еще на доманифестной стадии заболевания. Наличие нейрофизиологических изменений у носителей мутации *HTT* до начала клинических проявлений БГ, ассоциация с клинически значимыми параметрами и отсутствие подобных изменений в контрольной группе позволяют предположить, что эти показатели перспективны в качестве нового биомаркера преклинической стадии БГ.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. и др. Болезнь Гентингтона. М.: Издательское предприятие “Атмосфера”; 2018. 472 с.
2. Ключников С.А. Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 28 с.
3. Tabrizi SJ et al. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington’s disease. *Neuron*. 2019;102(4):899.
4. Jabłońska M et al. Pridopidine in the treatment of Huntington’s disease. *Rev. Neurosci*. 2020;31(4):441-51.
5. Ponomareva NV et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington’s disease. *J. Neurol. Sci*. 2014;344(1-2):114-20.



-
6. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 30 с.
 7. Beste C et al. Response inhibition in Huntington's disease – a study using ERPs and sLORETA. *Neuropsychologia*. 2008;46(5):1290-7.
 8. Plenz D. When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. *Trends Neurosci*. 2003;26(8):436-43.
 9. Beste C et al. A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. *Sci. Rep*. 2013;3:1797.
 10. Parris BA et al. An fMRI study of response and semantic conflict in the Stroop task. *Front. Psychol*. 2019;10:2426.
 11. Aron AR et al. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat. Neurosci*. 2003;6(2):115-6.
 12. Pascual-Marqui RD et al. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol*. 1994;18(1):49-65.
 13. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-D proportional system: an approach to cerebral imaging. New York, NY: Theime; 1988. 122 с.
 14. Pascual-Marqui RD. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int. J. Bioelectromagn*. 1999;1(1):75-86.
 15. Tabrizi SJ et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet. Neurol*. 2009;8(9):791-801.

Нарушения дыхания при болезни Паркинсона

Н.В. Федорова

ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России (Москва)

При болезни Паркинсона (БП) описаны разнообразные нарушения дыхания [1–7]. Чаще всего они связаны с гипофонией, ригидностью и утомляемостью мышц при вокализации, обструкцией верхних дыхательных путей, подавлением кашлевого рефлекса, стридором и дыхательной недостаточностью. Кроме того, у больных БП возникают и рестриктивные нарушения в связи с нарушением эластичности грудной клетки, ригидностью и гипокинезией дыхательной мускулатуры. Слабость, гипокинезия, ригидность поперечнополосатой мускулатуры носоглотки, дисфункция мышц верхних дыхательных путей, задержка бронхиальной секреции, нерегулярные движения голосовой щели и надгортанных структур, дыхательная апраксия (неспособность произвольно менять ритм и глубину дыхания), гиперсаливация также вносят свой вклад в патогенез дыхательных расстройств при БП. Отмечено появление тахипноэ в часы бодрствования и в фазе быстрого сна у пациентов с БП. Многие авторы описали обструкцию верхних дыхательных путей, распространенность которой значительно варьирует: от 6,7 до 67% [6, 7].

Два типа обструкции верхних дыхательных путей были впервые описаны при БП с помощью методов спирометрии и волоконно-оптической эндоскопии [3, 4, 8]. Первый тип (“трепетание дыхания”) характеризуется регулярными последовательными замедлениями и ускорениями потока воздуха с частотой, подобной тремору рук (5–8 Гц). При втором типе резкие и нерегулярные изменения потока воздуха (часто падающие до нуля) наблюдаются из-за нерегулярных и резких движений голосовых и надглоточных структур, что приводит к периодическому закрытию дыхательных путей.

Отложение α -синуклеина при БП начинается в каудальной части ствола головного мозга; в этой связи структуры, участвующие в контроле дыхания и ответственные за координацию вентилиации и выявление периферической гипоксе-

мии или гиперкапнии, могут быть непосредственно затронуты нейродегенерацией. Нейродегенеративный процесс при БП затрагивает не только дофаминергические нейроны, но и астроциты: потеря астроцитов в ключевых областях, участвующих в дыхательной активности, приводит к дефициту аденозинтрифосфата, который, в свою очередь, ведет к проблемам с энергетическим обеспечением дыхания [1, 2, 8]. При некоторых формах БП на развернутых стадиях заболевания появляются выраженные поздние нарушения (камптокормия и синдром пизанской башни), которые также приводят к деформации грудной клетки и уменьшению дыхательного объема легких.

Некоторые из этих нарушений дыхания в случае, если они появляются в период “выключения” (период окончания действия однократной дозы леводопы), уменьшаются с помощью дофаминергической терапии. Однако у некоторых пациентов с БП могут развиваться “респираторные кризы” с затрудненным дыханием, одышкой, задержкой дыхания и нарушениями частоты и глубины дыхания после начала приема леводопы, что можно расценить как дыхательные дискинезии пика дозы (хорея дыхательных мышц) и нарушение функции дыхательного центра [4, 5]. Эти расстройства появляются через 30–120 мин после приема очередной дозы и сопровождаются улучшением двигательной активности и появлением хореиформных дискинезий различной локализации.

Синдром апноэ при БП, вероятно, связан с центральной дисфункцией дыхательных центров ствола головного мозга и/или поражением периферических дыхательных путей. Апноэ, возникающее во время сна, может быть классифицировано как центральное (если поток воздуха снижается из-за нарушения активации дыхательных мышц), обструктивное (если закупорка верхних дыхательных путей останавливает поток воздуха, несмотря на усиление дыхательных мышц)



и смешанное. Непрерывное положительное давление в дыхательных путях (CPAP-терапия, constant positive airway pressure) эффективно уменьшает апноэ, улучшает насыщение кислородом, углубляет сон у пациентов с БП [9]. Леводопа с контролируемым высвобождением перед сном ассоциируется с менее тяжелым обструктивным апноэ во сне при БП.

Аспирационная пневмония представляет собой серьезное осложнение, которое может объяснить острое/подострое начало лихорадки и дыхательной недостаточности у пациента с БП. Физиологически глотание требует адекватной координации между глоточной и дыхательной мускулатурой, но этот механизм часто нарушается при БП [10]. Дисфагия типична для поздних стадий заболевания, в среднем она появляется через 10–11 лет после манифестирования первых двигательных симптомов. Мягкая механическая диета, жидкая пища, прием еды в позе с опущенным подбородком во время глотания в большинстве случаев являются профилактикой аспирации. Пациентам с выраженной сиалореей, у которых может быть повышенный риск аспирации, нередко помогает лечение антихолинэргическими препаратами или инъекциями ботулотоксина в слюнные железы.

Данные о влиянии глубокой стимуляции подкорковых структур (deep brain stimulation, DBS) на дыхательные расстройства при БП противоречивы: стимуляция субталамического ядра может увеличивать риск “фиксированного надгортанника” и нарушать велофарингеальную функцию. Однако низкочастотная стимуляция (145 Гц) с более короткой длительностью импульса (60 мкс) приводит к клиническому улучшению дыхания. Выбор в качестве мишени хронической стимуляции педункулопонтинного ядра может изменить контроль центральной вентилиации.

Таким образом, БП часто ассоциируется с нарушениями дыхания, и их следует рассматривать как часть самого заболевания, а не как отдельную проблему. Наличие дыхательных симптомов должно насторожить врача как показатель того, что БП плохо контролируется медикаментами или быстро прогрессирует.

Противопаркинсонические препараты могут играть потенциальную роль в улучшении функции легких, но также, возможно, оказывать негативное влияние в виде усиления одышки у пациентов, страдающих дискинезиями.

В ближайшем будущем выбор новых мишеней DBS может способствовать лучшему контролю аксиальных двигательных симптомов и нарушения дыхания.

Список литературы

1. Brown LK. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *Clin. Chest Med.* 1994;15(4):715-27.
2. Tzelepis GE et al. Respiratory muscle dysfunction in Parkinson's disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138(2):266-71.
3. De Bruin PF et al. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993;148(6 Pt 1):1576-80.
4. Weiner WJ et al. Respiratory dyskinesias: extrapyramidal dysfunction and dyspnoea. *Ann. Intern. Med.* 1978;88(3):327-31.
5. Jankovic J, Nour F. Respiratory dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1986;36(2):303-4.
6. Gardner WN et al. Breathing in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1987;45:271-4.
7. Sabaté M et al. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 1996;138(1-2):114-9.
8. Huang JY et al. Effect of rapid eye movement sleep behavior disorder on obstructive sleep apnea severity and cognition of Parkinson's disease patients. *Chin. Med. J.* 2018;131(8):899-906.
9. Gross RD et al. The coordination of breathing and swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia.* 2008;23(2):136-45.
10. D'Arrigo A et al. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease: a narrative review. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00165-2020.

Прогрессирующий надъядерный паралич: клинические фенотипы

Н.В. Федорова¹, Е.В. Бриль^{1,2}, Т.К. Кулуа¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва)

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) представляет собой группу гетерогенных заболеваний, отличающихся от идиопатической болезни Паркинсона (БП) рядом клинических признаков, низкой реакцией на препараты леводопы или отсутствием терапевтического эффекта леводопы, а также неблагоприятным прогнозом.

Частота ПНП, по данным различных исследований, составляет 5–18 человек на 100 000 населения [1, 2], но истинная распространенность этого заболевания до конца не известна. Средний возраст начала заболевания 55–70 лет. Заболевание начинается без явных предвестников, в последующем наблюдается переменное прогрессирование симптомов. Прогноз ПНП неблагоприятный, средняя продолжительность жизни после дебюта составляет около 7 лет. Наиболее частая причина смерти – аспирационная пневмония.

Основными клиническими признаками ПНП являются:

1) паркинсонизм, характеризующийся двусторонней и симметричной брадикинезией с преобладанием аксиальной ригидности и отсутствием реакции на препараты леводопы;

2) псевдобульбарный синдром (дизартрия, дисфония, дисфагия, насильственный плач или смех);

3) глазодвигательные нарушения – парез вертикального взора, который, однако, может отсутствовать в 50% случаев и редко является первым симптомом ПНП;

4) лобный синдром – брадифрения, дефицит познавательных и исполнительных функций, палилалия, эхолалия, хватательный симптом, снижение вербальной беглости.

У больных ПНП довольно рано появляются нейроофтальмологические нарушения, предшествующие параличу вертикального взора: на-

рушение способности подавления вестибулоокулярного рефлекса, отсутствие быстрой фазы оптокинетического нистагма, нестабильность фиксации взгляда, скачкообразные подергивания глазных яблок (дисфиксационные саккады), затуманивание зрения, неуверенность при инициализации движения глаз по команде, замедление и гипометрия саккад, снижение скорости и амплитуды произвольных движений глазных яблок, ограничение или отсутствие конвергенции глазных яблок, снижение частоты мигания, апраксия открытия и закрытия век, блефароспазм.

Когнитивные нарушения при ПНП проявляются замедленностью мышления, нарушением исполнительных функций (80% пациентов), лобной или лобно-височной деменцией (30%), апраксией (36%), апатией (91%), депрессией (50%).

Клинические критерии диагностики ПНП были разработаны в 1996 г. (таблица) [3].

В последние годы описано несколько различных клинических фенотипов (вариантов) ПНП [4–12].

Классический фенотип ПНП (синдром Ричардсона). Наиболее характерный признак классического ПНП – паралич вертикального взора, особенно при взгляде вниз. Однако в большинстве случаев паралич взора вниз развивается лишь спустя 2–3 года от начала болезни. До развития паралича взора у пациентов выявляются более легкие глазодвигательные нарушения: замедление и гипометрия вертикальных саккадических движений и нарушение плавности вертикальных следящих движений, а также нарушение подавления вестибулоокулярного рефлекса и отсутствие или замедление быстрой фазы оптико-кинетического нистагма в вертикальной плоскости. Характерной чертой ПНП является исключительная редкость мигания, иногда больные испытывают затруднения при произвольном от-



Клинические критерии диагностики ПНП

Облигатные признаки	Признаки, свидетельствующие против диагноза	Подтверждающие признаки
<ol style="list-style-type: none"> 1. Прогрессирующее течение 2. Начало после 40 лет 3. Парез вертикального зрения (вверх или вниз) 4. Развитие выраженной постуральной неустойчивости с частыми падениями на 1-м году заболевания 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Энцефалит в анамнезе 2. Синдром “чужой” конечности, нарушение сложных видов чувствительности. Фокальная атрофия лобных или теменно-височных отделов при магнитно-резонансной томографии головного мозга 3. Галлюцинации и бред, не связанные с дофаминергической стимуляцией 4. Корковая деменция альцгеймеровского типа (с выраженной амнезией, афазией или агнозией) 5. Выраженные мозжечковые симптомы, рано развивающаяся необъяснимая вегетативная недостаточность (ортостатическая гипотензия, импотенция, расстройство мочеиспускания) 6. Выраженная асимметрия симптомов паркинсонизма 7. Нейровизуализационные признаки структурных изменений головного мозга (например, инфаркты базальных ганглиев и ствола, фокальная атрофия) 8. Болезнь Уиппла, подтвержденная при необходимости полимеразной цепной реакцией 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Симметричные акинезия или ригидность, более выраженные в проксимальном отделе конечности, чем в дистальном 2. Патологическая установка шеи (ретроколлис) 3. Отсутствующая, минимальная или преходящая реакция паркинсонических симптомов на препараты леводопы 4. Раннее развитие дисфагии и дизартрии 5. Раннее развитие нейropsychологических нарушений, в том числе ≥ 2 признаков (апатия, нарушение абстрактного мышления, снижение речевой активности, полевое поведение, эхопраксия) или лобных знаков

Возможный диагноз ПНП требует либо паралича вертикального зрения (вверх или вниз), либо замедления вертикальных саккад в сочетании с выраженной постуральной неустойчивостью и частыми падениями, развивающимися на 1-м году болезни.

Вероятный диагноз ПНП требует сочетания паралича вертикального зрения и выраженной постуральной неустойчивости.

Достоверный диагноз ПНП требует наличия клинически возможного или вероятного ПНП и гистологических изменений, типичных для ПНП.

крывании, реже закрывании глаз (апраксия открывания и закрывания глаз).

Помимо глазодвигательных нарушений для классического варианта ПНП характерны симметричный синдром паркинсонизма, преимущественно аксиальный, раннее развитие постуральных нарушений с частыми падениями. На ранней стадии у таких больных не отмечается затруднений инициации ходьбы или уменьшения длины шага и площади опоры, как при БП. Затруднения больного скорее связаны с тем, что он не может правильно скоординировать движения туловища и нижних конечностей таким образом, чтобы не происходило резких смещений центра тяжести тела относительно площади его опоры. Голова и туловище больного нередко бывают отклонены кзади. Больной может неожиданно упасть на спину, даже не предпринимая попыток удержать равновесие. При ПНП больные чаще падают назад, хотя падения могут происходить в любую сторону.

Кроме того, у пациентов с синдромом Ричардсона быстро развивается грубая дизартрия и дисфагия, отмечается преобладание повышения тонуса мышц разгибателей спины с формирова-

нием ретроколлиса, умеренная пирамидная недостаточность с гиперрефлексией и патологическими стопными знаками, развивается деменция с выраженными чертами лобной психики, речевыми персеверациями с повторением слов, слогов и целых фраз.

Фенотип ПНП-паркинсонизм. Для этого фенотипа характерно более благоприятное течение с ранними проявлениями типичной БП. У таких пациентов часто присутствуют асимметричный тремор, брадикинезия, ригидность, умеренный эффект леводопы; при этом отмечается более медленный темп прогрессирования заболевания, чем при классическом фенотипе Ричардсона. На ранних этапах дифференциальная диагностика с БП затруднена. Однако присоединение в последующем лекарственных дискинезий, вегетативных нарушений, зрительных галлюцинаций более характерно для БП, чем для ПНП.

Фенотип ПНП-акинезия с застываниями при ходьбе. Для данного фенотипа характерны прогрессирующие застывания при ходьбе, изолированные расстройства ходьбы в течение нескольких лет; лишь затем присоединяются другие ти-

пичные проявления ПНП. В течение первых 5 лет для этого фенотипа не характерны тремор, ригидность, деменция, ограничение вертикального взора.

Фенотип ПНП-кортикобазальный синдром. При этом редком фенотипе отмечаются прогрессирующая асимметричная ригидность конечностей, апраксия, корковые расстройства чувствительности, синдром чужой конечности, дистония и низкий эффект препаратов леводопы. Прижизненная дифференциальная диагностика невозможна; Международное общество расстройств движений рекомендует рассматривать этот фенотип как “возможный” диагноз ПНП.

Фенотип ПНП с нарушениями речи. Этот фенотип является клиническим вариантом первичной прогрессирующей афазии, характеризуется нарушением грамматизма речи, ее прерывистостью с искажением слов (речевая апраксия), лишь в последующем присоединяются другие моторные симптомы ПНП.

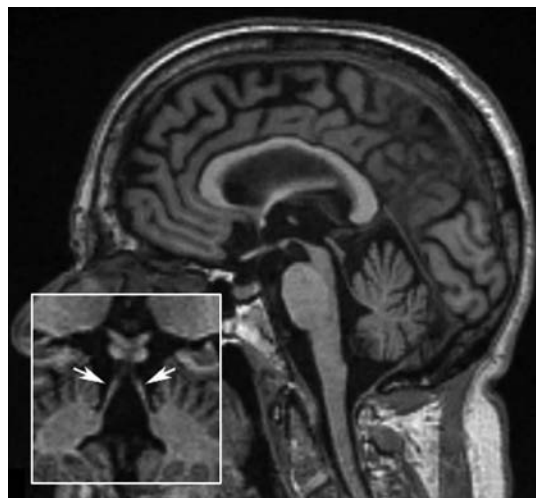
Фенотип ПНП с лобными симптомами (поведенческий вариант). Для данного редкого фенотипа характерны симптомы поведенческого варианта лобно-височной деменции в течение нескольких лет до появления моторных симптомов ПНП. В клинической картине доминируют личностные расстройства, асоциальное поведение, нарушение познавательных функций, когнитивные нарушения.

Фенотип ПНП с мозжечковой атаксией. Этот фенотип характеризуется мозжечковой атаксией в качестве первого симптома заболевания, лишь затем присоединяются характерные проявления ПНП. В первые годы болезни этот фенотип необходимо дифференцировать с мультисистемной атрофией, однако для данного фенотипа не характерны выраженные вегетативные нарушения.

Дифференциальная диагностика ПНП

Несколько неврологических заболеваний могут проявляться ПНП-подобным фенотипом, т.е. клинической картиной, соответствующей синдрому Ричардсона или атипичным вариантам ПНП.

Если в клинической картине ПНП преобладает синдром паркинсонизма, дифференциальную диагностику следует проводить с БП, мультисистемной атрофией, гепатоцеребральной дегенерацией, постэнцефалическим паркинсониз-



Сагитальное Т1-взвешенное изображение пациента с ПНП – фенотип синдрома Ричардсона. Выраженная атрофия среднего мозга (синдром колибри или пингвина). Стрелки указывают на атрофию верхней ножки мозжечка.

мом, кортикобазальной дегенерацией, пантотенат-ассоциированной нейродегенерацией. При наличии выраженных когнитивных нарушений дифференциальная диагностика должна проводиться с болезнью Альцгеймера, деменцией с тельцами Леви, болезнью Ниманна–Пика, нормотензивной гидроцефалией, лобно-височной деменцией [11, 13, 14].

Магнитно-резонансная томография (Т1-взвешенные томограммы) позволяют выявить у пациентов с ПНП атрофию среднего мозга и верхней ножки мозжечка (рисунок) [15].

Таким образом, выраженный клинический полиморфизм ПНП существенно затрудняет своевременную диагностику данного заболевания и требует разработки информативных биомаркеров – нейровизуализационных, биохимических и др.

Список литературы

1. Nath U et al. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*. 2001;124(Pt 7):1438-49.
2. Takigawa H et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav*. 2016;6(12):e00557.
3. Litvan I et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*. 1996;47(1):1-9.



-
4. Litvan I et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996;60(6):615–20.
 5. Soliveri P et al. Limb apraxia and cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Neurocase*. 2005;11(4):263–7.
 6. Gerstenecker A et al. Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Res*. 2013;210(3):1205–10.
 7. Höglinger GU et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the Movement Disorder Society Criteria. *Mov. Disord*. 2017;32(6):853–64.
 8. Litvan I et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain*. 1997;120(Pt 1):65–74.
 9. Ling H. Clinical approach to progressive supranuclear palsy. *J. Mov. Disord*. 2016;9(1):3–13.
 10. Williams DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy–parkinsonism (PSP-P)? *Mov. Disord*. 2010;25(3):357–62.
 11. McFarland NR. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneap. Minn.)*. 2016;22(4 Movement Disorders):1117–42.
 12. O’Sullivan SS et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1362–72.
 13. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К; 2003. 248 с.
 14. Golbe LI. The epidemiology of progressive supranuclear palsy. *Adv. Neurol*. 1996;69:25–31.
 15. Massey LA et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov. Disord*. 2012;27(14):1754–62.

Эпигенетика нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений

Е.Ю. Федотова, Н.Ю. Абрамычева, Е.В. Яковенко, Н.С. Ардаширова,
Е.П. Нужный, С.А. Ключников, М.В. Ершова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Эпигенетика является относительно новой областью исследований в неврологии. На сегодняшний день становится понятным, что кроме классических наследуемых генетических признаков существуют различные эпигенетические механизмы их регуляции, отличающиеся динамической природой и способностью к изменению в течение жизни, в том числе под воздействием тех или иных факторов [1].

Впервые термин “эпигенетика” был предложен Конрадом Ваддингтоном в 1942 г. как “новая ветвь биологии”, в которой изучаются процессы взаимодействия генов, их продуктов, внешних факторов, приводящих к формированию фенотипа. Им же была предложена идея “эпигенетического ландшафта”, где клетка (организм) “движется” по исходно детерминированному, разветвленному вариантам своего развития, и выбор траектории движения в точках разветвления обусловлен как внутренними, так и внешними факторами. Исходя из этой аналогии, генетическая информация определяет для клетки/организма “рамки” и возможности этого развития с некоторым пространством для вариаций, а эпигенетические механизмы могут объяснить выбор той или иной траектории под воздействием “продуктов генов” и “внешних факторов”. Эпигенетика, изучающая динамичные и изменяемые процессы, дополняет генетику с ее детерминизмом, не противореча ей. Например, генетика не может полностью объяснить, как один и тот же набор хромосом может дать развитие организма во времени от одноклеточной зиготы до взрослой особи с многообразием клеток, органов и систем. Также генетика не объясняет возможность изменения организма под действием окружающей среды, тогда как эпигенетика дает такую возможность. По образному выражению лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине

Питера Медавара: “Генетика предполагает, эпигенетика располагает”.

На сегодняшний день эпигенетика в первую очередь изучает контроль активности генов, их экспрессии (и на уровне транскрипции, и на уровне трансляции). Регуляция экспрессии – это динамичный, сложно “дирижуемый” процесс, который меняется во времени и в пространстве (это “место соединения” внешних и внутренних факторов). Благодаря этой изменчивости эпигенетическая регуляция потенциально может быть использована для коррекции патологического фенотипа; считается, что возможности эпигенетической коррекции гораздо шире, чем генетической. Например, к эпигенетической коррекции можно отнести бессмысловые олигонуклеотиды, которые сегодня считаются одним из наиболее перспективных подходов к лечению генетических заболеваний.

Традиционно выделяют 3 механизма эпигенетической регуляции – метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК. Первые 2 механизма влияют на транскрипцию и участвуют в формировании эухроматина и гетерохроматина (активного и неактивного хроматина), что определяет возможность транскрипции. Некодирующие РНК могут влиять и на транскрипцию, и на трансляцию, связываясь с комплементарными участками ДНК и РНК. Помимо основных 3 механизмов эпигенетической регуляции также выделяют и другие процессы, которые могут быть отнесены к эпигенетике: ремоделирование хроматина, 3D-организация ядра, редактирование РНК, метилирование РНК и т.д. [2].

Метилирование ДНК – это модификация нуклеотидов (преимущественно цитозина) с помощью метильной группы. Эта модификация может рассматриваться как дополнительный слой информации (“эпи-информация”). Метильная



группа на цитозине в составе динуклеотида цитозин-гуанин (СрG-динуклеотида) обычно закрывает доступ к генетической информации для ее транскрипции. Часто такие СрG-динуклеотиды располагаются в регуляторных, промоторных областях гена (до его начала) и в случае их метилирования мешают связыванию этих областей с факторами транскрипции, препятствуя тем самым “прочтению” гена, регулируя экспрессию.

Процессы метилирования и деметилирования обратимы и осуществляются соответствующими белками — ДНК-метилазами и ДНК-деметилазами. Показано, что определенные факторы внешней среды (диета, образ жизни и т.д.) влияют на процессы метилирования/деметилирования. Также и внутренние процессы, например старение организма, сопровождаются определенными эпигенетическими изменениями, в частности в метилировании ДНК. Например, возраст человека с довольно высокой точностью можно определить на основании гиперметилирования и гипометилирования определенных СрG-динуклеотидов в геноме, по так называемым “эпигенетическим часам” — “Horvarth’s clock” [3].

Роль ДНК-метилирования активно исследуется при различных заболеваниях, в том числе и при нейродегенеративных (как мультифакторных, так и моногенных). В нашей работе болезнь Паркинсона была выбрана в качестве модели мультифакторного заболевания, болезнь Фридрейха — как модель моногенного аутосомно-рецессивного заболевания, а спиноцеребеллярная атаксия 2-го типа — в качестве модели моногенного аутосомно-доминантного заболевания.

Болезнь Паркинсона относится к синуклеинопатиям, т.е. к спектру заболеваний с накоплением белка α -синуклеина. Причина его накопления до настоящего времени неизвестна. Одной из вероятных причин является гиперпродукция белка α -синуклеина. Эта версия подтверждается наследственными случаями заболевания у носителей дупликации/трипликации гена *SNCA* (ген α -синуклеина). В этих случаях гиперпродукция белка обусловлена повышенной экспрессией гена. Помимо увеличения числа копий гена среди причин гиперпродукции α -синуклеина предполагается усиленная экспрессия гена *SNCA* из-за эпигенетической дисрегуляции, в частности нарушения метилирования в транскрипционно значимых областях гена.

И действительно, в ряде работ был показан пониженный уровень метилирования в регуляторной области гена *SNCA*, что является возможной причиной гиперэкспрессии этого белка. В то же время ряд других авторов гипометилирование *SNCA* при болезни Паркинсона не подтвердили.

Нами были получены собственные данные по метилированию гена *SNCA*. В работе проанализирована большая выборка пациентов с болезнью Паркинсона в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. Метилирование *SNCA* исследовалось в лейкоцитах периферической крови. Выбор лейкоцитарной фракции был обусловлен тем, что болезнь Паркинсона является системным заболеванием и не ограничена ни черной субстанцией, ни центральной нервной системой, поэтому было сделано предположение, что лейкоциты пациентов могут репрезентировать “общую предрасположенность” организма к синуклеинопатии. По полученным данным, транскрипционно значимая область гена *SNCA* у пациентов с болезнью Паркинсона была гипометилирована. Таким образом, результаты исследования говорят о том, что гипометилирование *SNCA* может рассматриваться как причина гиперпродукции α -синуклеина и как причина развития болезни Паркинсона [2].

Выявленное гипометилирование *SNCA* является потенциальной терапевтической мишенью. Принципиальная возможность такой коррекции была показана в опубликованной в 2018 г. работе, где целенаправленная эпигенетическая коррекция экспрессии гена *SNCA* проводилась с использованием таргетного гиперметилирования *SNCA* в транскрипционно значимой области, что, в свою очередь, приводило к снижению продукции α -синуклеина. Правда, такие конструкции для эпигенетического редактирования, которые использовались в этой работе, состоящие из нескольких белковых комплексов и нити РНК, невозможно пока применять в терапевтических целях из-за сложности доставки этого конструкта в клетки организма. Необходима разработка других подходов к эпигенетической коррекции, однако начало такой терапии положено [4].

Также нами были показаны генно-эпигенетические корреляции: взаимосвязь гипометилирования *SNCA* с генетическими полиморфизмами, предрасполагающими к развитию болезни Паркинсона (Rep1-SNCA и rs3756063). Вопрос о механизме, посредством которого Rep1-SNCA,

располагающийся довольно далеко от *SNCA*, приводит к гипометилированию гена, остается пока открытым. Для другого же полиморфизма – rs3756063, располагающегося в регуляторной области *SNCA*, можно предположить, почему однонуклеотидная замена в этом месте приводит к гипометилированию. В большинстве случаев в этом положении находится цитозин, который может быть метилирован. Его замена на другой нуклеотид, предрасполагающий к болезни Паркинсона, нарушает баланс метилирования не только в этом одном положении, но и на соседних CpG и во всей транскрипционно значимой области его расположения, что приводит к гипометилированию. Полученные результаты о взаимосвязи полиморфизмов с метилированием дополняют следующий ряд корреляций: полиморфизм риска–гипометилирование *SNCA*–развитие болезни Паркинсона. Иными словами, показано, что реализация генетической информации некодирующих областей в фенотип заболевания может идти через эпигенетическую регуляцию экспрессии [5].

Интересно, что для другой синуклеинопатии – мультисистемной атрофии – нами была выявлена другая картина распределения метилирования в регуляторной области *SNCA*. Обнаружен кластер гиперметилирования так называемых “не-CpG”-динуклеотидов. То есть выявлено метилирование цитозинов, после которых идут не гуанины, а другие нуклеотиды – аденины, тимины, цитозины. Этот кластер располагается в области, предшествующей той, где обнаруживалось гипометилирование CpG при болезни Паркинсона. Считается, что функции CpG- и не-CpG-метилирования различаются и даже противоположны, поэтому нельзя исключить, что гипометилирование CpG в одной области и гиперметилирование не-CpG в другой области могут приводить к одним и тем же результатам, а именно к гиперпродукции α -синуклеина. Однако это требует дальнейших подтверждающих исследований [6].

В отличие от мультифакторных патологий при моногенных заболеваниях четко определена генетическая причина возникновения болезни. В случае болезни Фридрейха это экспансия GAA-повторов в некодирующей области гена *FXN* на обоих аллелях, такая мутация приводит к недостаточности белка фратаксина. Несмотря на то что существуют корреляции между длиной

экспансии и тяжестью клинической картины, они не всегда однозначны, и у пациентов с одним и тем же количеством повторов могут быть существенные расхождения в тяжести неврологической картины и в экстраневральных проявлениях. В нашей работе мы исследовали возможную роль эпигенетических влияний на фенотип болезни Фридрейха. На большой выборке пациентов нами было показано гиперметилирование области “до повторов” и гипометилирование области “после повторов”. Гиперметилирование – вполне ожидаемый феномен, так как эта область относится к Alu-повторам (транспозонам), которые в норме должны быть “молчащими”, и для этого они обычно гиперметируются. Что же касается гипометилирования, то предполагается отдельный механизм его появления, обсуждаемый в опубликованных работах [7]. В нашей работе также было установлено, что уровень гиперметилирования связан с длиной экспансии и, соответственно, с тяжестью клинической картины заболевания. Кроме того, нами были показаны корреляции метилирования с экстраневральными проявлениями болезни Фридрейха [8].

Интересной находкой оказалось то, что экспрессия *FXN* (РНК фратаксина) была связана с уровнем метилирования нескольких цитозинов “после повторов”. Известно, что чем меньше фратаксина, тем тяжелее клиническая картина болезни Фридрейха, поэтому выявленные цитозины, связанные с количественным содержанием мРНК фратаксина, могут рассматриваться в качестве потенциальной мишени для таргетной эпигенетической терапии этого заболевания [9].

В качестве модельного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования нами была выбрана спиноцеребеллярная атаксия 2-го типа (СЦА2). Причиной развития этого заболевания является экспансия CAG-повторов в гене *ATXN2*. Повторы располагаются в кодирующей области гена и, следовательно, входят в состав белка. Также хорошо известно, что длина экспансии связана с тяжестью клинической картины. В нашей работе мы исследовали уровень метилирования областей, окружающих эту экспансию, у пациентов с СЦА2. Оказалось, что уровень метилирования у пациентов не отличался от такового в контрольной группе и не был связан с клинической картиной. В связи с этим можно заключить, что в случае мутации в кодирующей



части эпигенетические метки, скорее всего, существенно не влияют на клиническую картину заболевания.

Помимо метилирования ДНК одним из основных эпигенетических механизмов, как отмечалось выше, являются некодирующие РНК. Длительное время считалось, что тот многочисленный и разнообразный пул РНК, который присутствует в клетке и вне клетки, является ненужным “мусором”, и только впоследствии стало понятно, что некодирующие РНК являются очень важным регуляторным элементом многих биологических процессов, составляя сложные регуляторные сети. Условно среди некодирующих РНК можно выделить подтипы в зависимости от их длины: малые и длинные РНК. При этом наиболее изученными являются микроРНК, относящиеся к малым РНК и состоящие примерно из 20 нуклеотидов. Механизм действия микроРНК достаточно хорошо изучен: они связываются с комплементарными матричными РНК (обычно их десятки), что ведет к деградации последних и снижению экспрессии соответствующих генов [10].

В нашем исследовании на выборке пациентов с болезнью Паркинсона в сравнении с контрольной группой мы получили несколько дифференциально экспрессирующихся микроРНК в лейкоцитах периферической крови. Некоторые из них были показаны в других исследованиях зарубежных авторов. Однако ни одна из полученных дифференциально экспрессирующихся микроРНК не связывается непосредственно с матричной РНК α -синуклеина, а интерпретация их функции пока затруднена из-за недостаточности информации. При этом 2 дифференциально экспрессирующиеся микроРНК показали хорошую информативность как диагностические биомаркеры заболевания в определении случаев болезни Паркинсона.

В небольшой выборке аутопсийных образцов пациентов с болезнью Паркинсона были исследованы несколько тех же микроРНК, что и в лейкоцитах в указанном выше исследовании. По предварительным данным, экспрессия микроРНК в лейкоцитах сходна с таковой в ряде

областей центральной нервной системы (стриатум, кора).

Таким образом, достижения молекулярной биологии показали, что фенотипическая реализация генотипа как на уровне клетки, так и на уровне целого организма в значительной мере зависит от эпигенетической регуляции. В последние годы при изучении нейродегенеративных заболеваний стали применяться подходы, направленные на изучение метилирования ДНК, модификации гистонов, РНК-интерференции, что позволяет по-новому взглянуть на патогенетические механизмы развития этих заболеваний. Многие эпигенетические феномены могут рассматриваться как важные диагностические и прогностические биомаркеры в клинической персонализированной неврологии. Потенциально они также могут использоваться в будущем в качестве самостоятельных мишеней для терапевтического воздействия.

Список литературы

1. Epigenetics. Allis D et al, eds. 2nd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015. 984 p.
2. Яковенко Е.В. и др. Метилирование ДНК при болезни Паркинсона. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2020;14(4):75-81.
3. Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Метилирование ДНК при нейродегенеративных заболеваниях. Генетика. 2019;55(3):247-54.
4. Kantor B et al. Downregulation of *SNCA* expression by targeted editing of DNA methylation: a potential strategy for precision therapy in PD. Mol. Ther. 2018;26(11):2638-49.
5. Яковенко Е.В. и др. Полиморфный локус *SNCA*-Rep1: связь с риском болезни Паркинсона и метилированием гена *SNCA*. Acta Naturae. 2020;12(2):105-10.
6. Яковенко Е.В. Клинико-эпигенетический анализ синуклеинопатий: роль метилирования генов риска: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. 169 с.
7. Абрамычева Н.Ю. и др. Эпигенетика болезни Фридрейха: метилирование области экспансии (GAA)_n-повторов гена *FXN*. Вестник РАМН. 2019;74(2):30-7.
8. Нужный Е.П. и др. Эпигенетическая регуляция клинических проявлений болезни Фридрейха. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020;120(1):20-6.
9. Федотова Е.Ю. и др. Болезнь Фридрейха: экспрессия гена *FXN* и ее взаимосвязь с особенностями метилирования ДНК. Вестник РГМУ. 2019;5:42-8.
10. Ардаширова Н.С. и др. МикроРНК в патогенезе и диагностике болезни Паркинсона. Нейрохимия. 2020;37(2):99-105.

Немоторные симптомы и коморбидность у пациентов с мышечными дистониями

Т.Н. Чернуха, С.А. Лихачев

ГУ “Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии”
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь)

Дистонические гиперкинезы (ДГ) характеризуются наличием непроизвольных сокращений мышц, нерегулярно и неритмично повторяющихся изменений мышечного тонуса, приводящих к возникновению медленных вращательных гиперкинезов шеи, туловища и конечностей, формированием патологических поз [1, 2].

На основе возможностей современных исследований накапливается всё больше доказательств о патологических отклонениях в сенсорной и проприоцептивной системах, а также нервно-психической, познавательной сферах при мышечных дистониях (МД), в связи с чем в литературе прочно устоялось представление о “немоторных симптомах” дистонии [3, 4]. По данным ряда систематических обзоров, к немоторным проявлениям дистонии относятся тревожно-депрессивные расстройства, нарушение сна, обсессивно-компульсивные расстройства; обсуждается отнесение к немоторным симптомам боли и сенсорных нарушений, требуется дальнейшее изучение данных коморбидных состояний [5, 6].

С патофизиологической точки зрения недостаточно эффективное функционирование нормальных тормозных механизмов моторной и сенсорной сетей, отклонения в работе кортико-стриатоталамокортикальных циклов объясняют появление в качестве первых симптомов дистонии немоторных феноменов. Данное предположение позволяет дать объяснение наличию таких симптомов, как дискомфорт в области шеи за несколько месяцев до появления цервикальной дистонии, ощущение “песка в глазах” или сухости глаз до развития блефароспазма (БФ), раздражение в горле до развития ларингеальной дистонии [7].

В ряде публикаций последних лет имеются данные о наличии высокого уровня тревожно-депрессивных расстройств, нарушений на-

строения при различных формах дистонии. Ряд исследователей изучали когнитивные функции у пациентов с идиопатическими и генетическими формами дистонии, при этом выявлено снижение концентрации внимания и зрительно-пространственной ориентации. Эти нарушения были легкими и потенциально могли быть связаны с болью, нарушением сна или депрессией, в целом значимого нарушения когнитивной функции у пациентов с ДГ не выявлено [8, 9].

Немоторные симптомы считаются неотъемлемой составляющей фенотипа дистонии. Для отдельных генетически установленных типов дистонии могут быть характерны те или иные коморбидные симптомы. Считается, например, что риск повторных тяжелых депрессий высок у носителей мутации в гене *DYT1*, в том числе при отсутствии клинических проявлений гиперкинеза. Обсессивно-компульсивные черты часто наблюдаются в семьях с носительством мутаций в гене *DYT11* [5].

Дискутабельно отнесение боли к немоторным феноменам дистонии. Наиболее частой формой дистонии, для которой характерна боль, является цервикальная дистония. Боль может быть результатом сильных мышечных сокращений при спастической кривошее (СК) [4]. Одна из возможных причин боли при СК – ортопедические осложнения, включая остеохондроз, спондилез, грыжи диска, суставные блокады, однако некоторые авторы рассматривают данный симптом как немоторное проявление дистонии [3]. Требуется продолжение клинико-нейрофизиологических исследований для уточнения происхождения вышеописанных симптомов и причинно-следственных связей между ними.

Специалисты Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии в Минске много лет занимаются изучением ДГ. Мы приводим результаты собственного ис-



следования, посвященного изучению немоторных симптомов дистоний.

Исследования психоэмоциональных характеристик личности. В исследование включено 288 пациентов с МД. Для сравнения данных были набраны 2 идентичные по полу и возрасту контрольные группы: 50 пациентов с гемифациальным спазмом (ГФС) и 50 здоровых лиц.

Для оценки симптомов депрессии и тревоги использовались шкала депрессии Бека и шкала тревоги Спилбергера–Ханина, госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale, HADS). Для изучения личностного профиля использовали 16-факторный личностный опросник Кеттелла.

По шкале HADS уровень тревоги у пациентов с МД составил 9,0 [7,0; 10,0] баллов, депрессии – 6,0 [5,0; 8,0] баллов, в контрольных группах у пациентов с ГФС и здоровых лиц средний уровень тревоги был статистически значимо меньше, чем в исследуемой группе, и составил 5,0 [4,0; 7,0] и 5,0 [3,0; 7,0] баллов соответственно ($p = 0,021$; $p < 0,001$), уровень депрессии также был ниже – 5,0 [3,0; 7,0] и 5,0 [3,0; 7,0] баллов соответственно ($p = 0,003$; $p = 0,041$).

Анализ по шкале Спилбергера–Ханина выявил высокий уровень личностной тревожности (ЛТ) у пациентов с МД – 50,0 [43,0; 60,0] баллов, которая была больше реактивной тревожности (РТ) – 46,0 [36,0; 49,0] баллов ($p < 0,001$). В контрольной группе здоровых лиц медиана РТ была ниже и составила 19,5 [8,0; 30,0] балла ($p < 0,001$), ЛТ также имела более низкие значения – 39,0 [34,0; 45,0] баллов ($p = 0,003$). В группе пациентов с ГФС значения для РТ составили 20,5 [10,0; 32,0] балла и для ЛТ – 42,0 [36,0; 46,0] балла ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

При сравнении уровня РТ и ЛТ в контрольных группах пациентов с ГФС и группе здоровых лиц различий установлено не было ($p = 0,483$; $p = 0,089$). Пациенты с МД имели более высокий уровень депрессии по шкале Бека – 12,0 [9,0; 15,0] баллов по сравнению с группами контроля ($p < 0,001$). Уровни РТ и ЛТ коррелировали со значениями шкалы Бека ($r_s = 0,933$; $p < 0,001$; $r_s = 0,857$; $p < 0,001$).

Корреляции между выраженностью симптомов по шкале спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) у пациентов с СК и уровнем депрессии по шкале Бека, значениями РТ и

ЛТ по шкале Спилбергера–Ханина установлено не было ($r_s = -0,13$; $p > 0,05$; $r_s = -0,05$; $p > 0,05$; $r_s = -0,04$; $p > 0,05$). Корреляции между тяжестью симптомов у пациентов с сегментарными и генерализованными формами по шкале Берка–Фана–Марседена и уровнем депрессии, РТ и ЛТ выявлено не было ($r_s = -0,19$; $p > 0,05$; $r_s = 0,02$; $p > 0,05$; $r_s = -0,04$; $p > 0,05$).

При анализе социально-психологических особенностей личностного профиля у пациентов с МД по сравнению с группой здоровых лиц были более низкие значения факторов А (“замкнутость–общительность”) и Н (“робость–смелость”) ($\chi^2 = 78,24$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ по критерию Фишера–Фримана–Холтона). В группе пациентов с МД имелись отличия от контрольных групп по коммуникативным свойствам личности, таким как фактор Е (“независимость–подчинение”), фактор Q2 (“самостоятельность–зависимость от группы”) и фактор L (“подозрительность–доверчивость”) ($p < 0,05$).

Сочетание повышенной эмоциональной неустойчивости по фактору С с высокими значениями тревожности по фактору О при наличии заниженного самомнения по фактору Q3 и высокой оценки по фактору напряженности Q4 свидетельствовало о наличии у пациентов с МД определенных личностных особенностей: эмоциональной неустойчивости, повышенной тревожности, мнительности, низкой стрессоустойчивости, пониженного настроения, низком контроле над эмоциями и поведением ($p < 0,05$). По интеллектуальным характеристикам личности статистически значимых различий по факторам М (“непрактичность–практичность”), Q1 (“радикализм–консерватизм”) и В (“ограниченное мышление–сообразительность”) с группами сравнения выявлено не было ($p > 0,05$).

У пациентов с дистониями были выявлены повышенный уровень тревоги и депрессии, эмоциональная неустойчивость, мнительность, низкая стрессоустойчивость, пониженный фон настроения, низкий контроль над эмоциями и поведением при сохранности интеллектуальных характеристик личности. Высокий уровень депрессии и тревоги с преобладанием ЛТ над РТ у пациентов с дистониями, отсутствие корреляции степени тревоги и депрессии с выраженностью заболевания в совокупности с данными об отсутствии в группе сравнения у пациентов с ГФС нарушений в эмоциональной и коммуникатив-

ной сферах указывают на наличие первичной предрасположенности пациентов с МД к тревожно-депрессивным и психоэмоциональным нарушениям.

Эстеziометрическое исследование выполнено у 185 пациентов с МД, из них 90 пациентов (48,65%) с СК, 61 (32,97%) – с БФ, 34 (18,38%) – с ДГ верхней конечности (ДГВК), в том числе 24 (12,97%) – с писчим спазмом и 10 (5,41%) – с дистонией руки. В группу сравнения вошло 60 здоровых лиц и 60 пациентов с ГФС, для сопоставления данных у пациентов с СК была включена дополнительная группа сравнения из 50 человек с неврологическими проявлениями остеохондроза шейного отдела позвоночника (НОШОП). Для определения порогов тактильной и болевой чувствительности (ТЧ, БЧ) использовали прибор “ЭстеziметрЭ-01” производства ОАО “МПОВТ”.

Выявлены существенные различия порогов ТЧ и БЧ в зависимости от пола, в связи с чем данные эстеziометрического исследования в группе мужчин и группе женщин анализировались отдельно. В группе пациентов с симптомами БФ выявлено уменьшение порогов ТЧ в области верхнего и нижнего века как в группе мужчин, так и группе женщин. Так, порог ТЧ у мужчин в области латеральной части верхнего века составил 0,13 [0,12; 0,13] мА, у женщин – 0,11 [0,10; 0,12] мА, что было меньше по сравнению с группой мужчин с ГФС и группой здоровых лиц, где порог ТЧ был равен 0,14 [0,13; 0,15] мА и 0,14 [0,13; 0,16] мА соответственно ($p = 0,003$; $p = 0,004$); в группе женщин наблюдалась аналогичная тенденция ($p < 0,001$). Корреляции между степенью тяжести БФ по шкале оценки Янковича (Jankovic Rating Scale) и порогом ТЧ выявлено не было ($r_s = 0,17$; $p > 0,05$).

При сравнении порогов БЧ в группе пациентов с ДГВК со стороны вовлеченной в гиперкинез конечности и со здоровой стороны выявлено снижение порога БЧ в области кисти и предплечья. Так, порог БЧ тыльной поверхности кисти был равен 0,49 [0,48; 0,50] мА у мужчин и 0,46 [0,46; 0,47] мА у женщин ($p < 0,001$). Выявлено снижение порогов БЧ в области наружной поверхности предплечья до 0,57 [0,56; 0,59] мА у мужчин и до 0,55 [0,53; 0,56] мА у женщин по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,001$). Статистически значимых различий при сравнении порогов ТЧ у пациентов с ДГВК выявлено не

было ($p > 0,05$). Корреляции между степенью выраженности заболевания и порогом БЧ выявлено не было ($r_s = 0,08$; $p > 0,05$).

В группе мужчин с СК наименьшие значения порога БЧ отмечены в области грудино-сосцевидно-ключичной мышцы – 0,65 [0,64; 0,68] мА с контралатеральной повороту головы стороны и 0,66 [0,65; 0,69] мА со стороны поворота, что было меньше по сравнению с группой здоровых лиц и у пациентов с НОШОП ($p < 0,01$). Также наблюдалось снижение порогов БЧ в области паравerteбральных точек С3 и С6, в проекции трапециевидных мышц у мужчин и женщин с СК по сравнению с группами контроля ($p < 0,01$). Корреляции между степенью тяжести СК по шкале TWSTRS и уровнем боли по визуально-аналоговой шкале и порогом БЧ установлено не было ($p > 0,05$). Данные эстеziометрического исследования позволяют предположить существование первичного дефекта в восприятии сенсорной информации у пациентов с БФ, СК и ДГВК.

Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) было выполнено у 63 пациентов с ДГВК, контрольную группу составили 32 здоровых человека. Регистрация ССВП выполнялась на диагностическом комплексе Viking Select, Nicolet (США).

Исследование ССВП позволило выявить достоверное снижение амплитуды пика N20 при стимуляции доминантной руки в группе пациентов с ДГВК – 1,63 [1,05; 3,05] мкВ по сравнению с контрольной группой, где амплитуда пика N20 была равна 2,12 [1,85; 3,94] мкВ ($p = 0,012$). Значение амплитуды пика N20 для недоминантной руки также было ниже и составило в исследуемой группе 1,73 [1,29; 2,89] мкВ ($p = 0,015$). В контрольной группе аналогичный показатель статистически значимо не отличался – 2,14 [1,93; 3,09] мкВ ($p < 0,05$). Различий в латентности пиков и межпиковых интервалов между основной и контрольной группами выявлено не было ($p > 0,05$). Были вычислены коэффициенты асимметрии для амплитуды пика N20, латентного периода N20 и межпикового интервала N13–N20; эти коэффициенты определялись как разница значений для правой и левой руки, поделенная на большее из значений. В результате коэффициент асимметрии для амплитуды пика N20 в группе пациентов с ДГВК составил 0,71 [0,27; 2,17], в группе здоровых лиц он был равен 2,0 [0,28; 3,88], различия явились статистически зна-



чимыми ($p = 0,038$). По данным ССВП, ДГВК сопровождался нарушением сенсорной афферентации, что свидетельствует о дефекте в восприятии и обработке сенсорной информации.

Исследование ССВП позволило выявить достоверное снижение амплитуды пика N20 при стимуляции доминантной руки в группе пациентов с ДГВК, что указывало на нарушение сенсорной афферентации у пациентов с ДГВК и наличие сенсорных проявлений дистоний.

Объемные измерения субкортикальных структур с помощью воксел-ориентированной магнитно-резонансной томографии при МД. Было обследовано 20 пациентов с фокальными и сегментарными формами МД, в контрольную группу включено 20 неврологически здоровых лиц без указания в семейном анамнезе на наличие у родственников нейродегенеративных заболеваний. Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнялась на томографе Discovery 750W (США) с величиной магнитной индукции 3 Тл, для воксел-ориентированной магнитно-резонансной томографии использовался программный пакет FreeSurfer, позволяющий в автоматическом режиме выполнять сегментацию изображений.

При сравнении объема серого вещества подкорковых структур установлено достоверное уменьшение объема таламуса у пациентов с МД – слева объем таламуса составил 6561 [6234; 7137] мм³ против 7109 [6480; 7608] мм³ в контрольной группе ($p = 0,048$). Аналогичные отклонения по объему области таламуса были выявлены и справа – у пациентов с МД объем правого таламуса составил 6431 [5966; 6686] мм³, а в группе здоровых лиц – 6865 [6447; 7116] мм³ ($p = 0,045$).

Интерес к исследованию области мозжечка обусловлен появлением новых сведений об участии мозжечка в патофизиологических механизмах формирования ДГ. В нашем исследовании была техническая возможность отдельно оценить объем белого и серого вещества мозжечка. При сравнении объема белого вещества мозжечка достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Нами выявлено снижение объема коры мозжечка у пациентов с МД – 47411 [44403; 49810] мм³ с левой стороны и 47796 [44422; 50653] мм³ с правой стороны, что было статистически значимо меньше по сравнению с группой здоровых лиц, где аналогичные

показатели составили 49713 [46683; 54828] мм³ и 52112 [48686; 55661] мм³ соответственно ($p = 0,035$ и $p = 0,005$). Статистически значимых различий в исследуемой и контрольной группах по объему серого вещества в области скорлупы, хвостатых ядер, бледных шаров не установлено ($p > 0,05$).

При использовании воксел-ориентированной магнитно-резонансной томографии с применением пакета современного программного обеспечения FreeSurfer установлено снижение объема таламуса и коры мозжечка у пациентов с первичными дистониями, что свидетельствует об участии мозжечка в патофизиологических механизмах формирования ДГ.

Таким образом, в результате исследования установлен ряд немоторных симптомов, сопутствующих дистонии, таких как сенсорные и болевые проявления, депрессивные и тревожные расстройства. В связи с этим на практике необходимо проводить активное выявление и правильную диагностику данных симптомов с целью их своевременной коррекции.

Полученные данные свидетельствуют о наличии сенсомоторной дезинтеграции при дистониях и подтверждают взгляд на идиопатическую дистонию как многоуровневое сетевое поражение головного мозга (“network disorder”) [10].

Список литературы

1. Albanese A et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov. Disord.* 2013;28(7):863-73.
2. Иллариошкин С.Н. и др. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2000;100(8):60-6.
3. Avanzino L et al. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia.* 2015;79 (Pt B):288-300.
4. Stamelou M et al. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain.* 2012;135(Pt 6):1668-81.
5. Mishra A et al. Nonmotor symptoms in dystonia: pathophysiological implications. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2020;23(4):425-6. Hertenstein E et al. Sleep in patients with primary dystonia: a systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med. Rev.* 2016;26:95-107.
6. Patel N et al. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet. Neurol.* 2014;13(1):100-12.
7. Berman BD, Jinnah HA. Dystonia: five new things. *Neurol. Clin. Pract.* 2015;5(3):232-40.
8. Peall KJ et al. Non-motor symptoms in genetically defined dystonia: homogenous groups require systematic assessment. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015;21(9):1031-40.
9. Schirinzi T et al. Dystonia as a network disorder: a concept in evolution. *Curr. Opin. Neurol.* 2018;31(4):498-503.

Многофакторность дневной сонливости при болезни Паркинсона

К.В. Шевцова¹, М.Р. Нодель^{1,2}, М.С. Качановский¹, Г.В. Ковров³, Н.Н. Яхно¹

¹ ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет)

² Российский геронтологический научно-клинический центр

ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Москва)

³ ГНЦ РФ “Институт медико-биологических проблем” РАН (Москва)

Дневная сонливость (ДС) является одним из клинически значимых и при этом недостаточно изученных двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП). Дневная сонливость при БП – гетерогенный феномен, который может проявляться субъективным ощущением сонливости в течение дня (повышенная сонливость (ПС)) и/или короткими неожиданными засыпаниями (НЗ) во время повседневной активности. Повышенная сонливость обычно отмечается в течение дня, возникает или усиливается в ситуациях, не требующих высокой психической или двигательной активности (после приема пищи, во время отдыха, при поездках в транспорте), облегчается после дневного сна. Неожиданные засыпания продолжительностью 2–5 мин чаще всего возникают в спокойной обстановке, во время отдыха, однако они могут появляться и в ситуациях, требующих поддержки активного внимания (во время приема пищи, беседы, работы за компьютером, рабочего совещания, вождения автомобиля). Повышенная сонливость встречается в среднем у 50% больных (15–75%), что в 1,5 раза превышает частоту данного расстройства в соответствующей возрастной популяции. Частота возникновения НЗ варьирует от 5 до 31% [1–5].

Вопросы клинической неоднородности ДС, ее связей с характеристиками ночного сна, нейропсихиатрическими проявлениями БП требуют уточнения.

Цель исследования – уточнить клинические и электрофизиологические особенности пациентов с ДС; оценить связи ДС с характеристиками ночного сна, тяжестью двигательных и нейропсихиатрических нарушений на развернутых стадиях БП.

Материал и методы

Обследовано 42 пациента (18 мужчин и 24 женщин) в возрасте от 47 до 79 лет (средний возраст $66,5 \pm 7,9$ года) с БП 2–3-й стадии по шкале Хен–Яра. Жалобы на ДС предъявляли 32 пациента (ПС и/или НЗ); у 10 пациентов (группа сравнения) проявления ДС отсутствовали. Дополнительные критерии включения: отсутствие деменции, ортостатической и/или постпрандиальной гипотензии, стабильная комбинированная дофаминергическая терапия – прием препаратов, содержащих леводопу и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), в течение как минимум 2 мес. Среднесуточная доза леводопы составляла $564,3 \pm 181$ мг, суммарная эквивалентная доза леводопы (СЭДЛ) – $918,4 \pm 240$ мг (от 500 до 1498 мг).

Для оценки двигательных нарушений применялись унифицированная шкала оценки тяжести БП (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS) (разделы: 2 – “Повседневная активность”, 3 – “Двигательные функции”). Субъективная оценка сна и бодрствования осуществлялась с помощью шкалы нарушений сна у больных БП (Parkinson’s Disease Sleep Scale, PDSS), представляющей собой визуально-аналоговую шкалу из 15 вопросов (оценка от 0 до 10 баллов, большему значению оценки PDSS соответствует меньшая тяжесть нарушения сна), а также Эпвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS). Всем пациентам было проведено обследование с применением опросника депрессии Бека, опросника тревоги Спилбергера–Ханина, шкалы оценки апатии, теста на оценку внимания Струпа.

Для оценки ДС и НЗ были разработаны оригинальные анкета и дневник самооценки перио-



Таблица 1. Сравнение пациентов в зависимости от наличия ДС

Признак	Пациенты с ДС (n = 32)	Пациенты без ДС (n = 10)	p
Возраст, годы	66,5 ± 7,8	66,7 ± 8,9	>0,05
Длительность БП, годы	9,2 ± 4,3	7,9 ± 5,6	>0,05
СЭДЛ, мг	902,7 ± 258	968,5 ± 175	>0,05
Длительность приема препаратов леводопы, годы	6 ± 3,8	5,3 ± 4,8	>0,05
Длительность приема препаратов АДР, годы	6 ± 4,3	6,4 ± 5,2	>0,05
Повседневная активность (UPDRS, раздел 2), баллы	12,9 ± 5	7,2 ± 2,5	<0,05
Двигательные нарушения (UPDRS, раздел 3), баллы	33,3 ± 11,3	24,6 ± 6	<0,05
PDSS, баллы	88,3 ± 22	112,9 ± 26,6	<0,05
Индекс эффективности сна, %	68,9 ± 14,6	74,1 ± 13,6	>0,05
Латентный период первого пробуждения, мин	23,7 ± 32,9	53 ± 38,4	<0,05
Бодрствование во время ночного сна, %	25,9 ± 13,8	22 ± 15,2	>0,05
ФСБДГ, %	11,4 ± 6,6	11 ± 5,4	>0,05
СНПБДГ, количество пациентов, абс.	17	6	<0,05
ESS, баллы	11,4 ± 5,2	3,3 ± 0,8	<0,05
Частота НЗ по PDSS, абс.	4,8 ± 3,4	9,5 ± 0,7	<0,05
Среднее значение латенции дневных засыпаний (МТЛС), мин	8,7 ± 5,9	14,2 ± 4	<0,05
Депрессия, баллы	17,3 ± 9,2	11,4 ± 10,1	<0,05

Обозначения здесь и в табл. 2: СНПБДГ – синдром нарушения поведения в ФСБДГ.

да бодрствования. Пациенты отмечали наличие ощущения сонливости в течение всего дня, эпизоды произвольного дневного сна и их длительность. Оценивая НЗ, пациенты определяли частоту и время возникновения засыпаний, наличие или отсутствие сонливости до засыпания, длительность появившейся или усилившейся перед засыпанием сонливости. В дневнике ежедневно отмечалась повседневная деятельность пациента с описанием состояния, на фоне которого развивались НЗ; фиксировалось время приема дофаминергических препаратов. Полученная от пациентов информация уточнялась у родственников.

Всем больным выполнена стандартная ночная видеополисомнография (вПСГ), проводился множественный тест латенции сна (МТЛС). Он состоял из четырех 20-минутных дневных вПСГ-исследований, повторявшихся через 2-часовые интервалы. Тяжесть ДС определялась по принятым критериям следующим образом: скорость засыпания в течение менее 10 мин соответствовала легкой степени сонливости, латенция сна менее 8 мин – умеренной степени сонливости, латенция сна менее 5 мин – тяжелой

степени сонливости. Выделялся синдром нарколептически-подобных засыпаний (СНПЗ), характеризующийся наличием как минимум 2 дневных засыпаний с латенцией менее 5 мин, начинающихся с фазы сна с быстрыми движениями глаз (ФСБДГ) [6].

Результаты

Преобладали пациенты с акинетико-ригидной формой БП. Пациенты объединенной группы ДС статистически значимо отличались от больных без ДС большей выраженностью сонливости по субъективной и объективной оценке. Пациенты с ДС отличались также большей тяжестью двигательных симптомов и нарушений повседневной активности по UPDRS, большей выраженностью депрессии (табл. 1).

У всех пациентов, независимо от наличия ДС, по результатам ночной вПСГ выявлены низкий индекс эффективности сна, увеличение времени бодрствования в течение ночи и сокращение общего времени сна, частые ночные пробуждения, сокращение 3-й стадии фазы сна без быстрых движений глаз и ФСБДГ без достоверных межгрупповых различий. При сопоставимых основ-

Таблица 2. Сравнение пациентов с разными формами ДС

Признак	НЗ	ПС	ПС + НЗ	p
Длительность БП, годы	7,9 ± 2,6	7,4 ± 3,4	11,8 ± 5	<0,05***
СЭДЛ, мг	952,4 ± 231,4	772 ± 185,5	970,2 ± 305,6	0,09** 0,06***
Длительность приема препаратов леводопы, годы	5,3 ± 3	3,7 ± 2,3	8,4 ± 4	<0,05*** <0,05#
Длительность приема препаратов АДР, годы	5,2 ± 3,8	4,2 ± 2,8	8,2 ± 2,8	<0,05***
Повседневная активность (UPDRS, раздел 2), баллы	12 ± 6	11 ± 5,6	15,3 ± 2,5	<0,05*** 0,08#
Индекс эффективности сна, %	72,96 ± 13,1	67,81 ± 12,5	66,5 ± 17,6	>0,05*
Бодрствование во время ночного сна, %	27,4 ± 13,1	20,9 ± 9	28,7 ± 17,2	>0,05*
ФСБДГ, %	14,9 ± 6,8	8,9 ± 6	10,5 ± 6,3	>0,05*
СНПБДГ, количество пациентов, абс.	5	3	9	<0,05#
Индекс апноэ–гипопноэ	10,2 ± 5,9	14,5 ± 17,5	12,8 ± 11,3	>0,05*
ESS, баллы	7,2 ± 1,9	11,8 ± 3,5	15,7 ± 4,6	<0,05*** <0,05#
Частота НЗ по PDSS, абс.	5,2 ± 3	7,3 ± 3,3	2,5 ± 2,2	<0,05*** <0,05#
Среднее значение латенции дневных засыпаний (МТЛС), мин	10,7 ± 6,5	10,1 ± 6	5,8 ± 4,3	<0,05*** <0,05#
Кратность дневных засыпаний	2,6 ± 1,6	2,7 ± 1,4	3,75 ± 0,6	0,06***
СНПЗ, количество пациентов, абс.	4	3	6	>0,05*
Тревога (личностная), баллы	52,5 ± 4,7	46,2 ± 8,4	48,3 ± 9,1	<0,05**
Апатия, баллы	9,3 ± 3,6	10,6 ± 6,2	13,7 ± 4,3	<0,05#

* p < 0,05 – различия между тремя группами.

** p < 0,05 – различия между группами НЗ и ПС.

*** p < 0,05 – различия между группами ПС и ПС + НЗ.

p < 0,05 – различия между группами НЗ и ПС + НЗ.

ных объективных характеристиках ночного сна у пациентов с ДС отмечалась более низкая субъективная оценка ночного сна по суммарному баллу PDSS; сокращение латенции первого пробуждения по ВПСГ, большая частота синдрома нарушения поведения в ФСБДГ (см. табл. 1).

Большая тяжесть ДС по субъективным и объективным оценкам отмечена у пациентов с сочетанием ПС и НЗ (табл. 2). Эти больные отличались от пациентов с “изолированными” ПС или НЗ большей длительностью БП и приема препаратов леводопы, большей степенью нарушения повседневной активности по UPDRS. У больных данной подгруппы отмечена также большая частота нарушения поведения в ФСБДГ и большая выраженность апатии (см. табл. 2).

Пациенты с ПС статистически значимо отличались от всех других пациентов с сонливостью меньшей СЭДЛ и от пациентов с НЗ + ПС меньшей длительностью приема АДР (p < 0,05). У па-

циентов с НЗ отмечались более высокие оценки личностной тревоги по сравнению с пациентами с ПС (p < 0,05) (см. табл. 2).

Заключение

Наибольшая тяжесть ДС у пациентов с БП по субъективной клинической оценке и объективизации с помощью МТЛС выявлена при сочетании ПС и НЗ. Подтверждена связь ДС с большей тяжестью двигательных симптомов и нарушений повседневной активности. Отмечена тесная связь ДС с ухудшением субъективной оценки нарушений ночного сна [7]. Из объективных характеристик ночного сна уточнена связь ДС (особенно для пациентов с НЗ + ПС) с синдромом нарушения поведения в ФСБДГ. Показано, что на проявления ДС влияют депрессия и апатия [8, 9].

Подтверждена связь НЗ с большей суммарной дозой дофаминергической терапии, длительностью терапии АДР [10]. Повышенная личностная



тревога, по нашим данным, может рассматриваться как один из протективных факторов формирования ДС в течение дня у пациентов с БП.

Возможность возникновения НЗ, самостоятельных по отношению к ПС, на фоне невысоких оценок по шкале ESS обосновывает необходимость тщательного анализа анамнеза в отношении засыпаний с привлечением близких или ухаживающего персонала у каждого пациента с БП.

Подходы к коррекции ДС в настоящее время требуют дальнейшей разработки с позиций доказательной медицины. Учитывая многофакторность ДС, для адекватной индивидуализированной терапии у каждого пациента необходимо уточнять наличие возможных факторов, усиливающих сонливость: нарушений ночного сна, приема АДР, аффективных и мотивационных нарушений. Мы полагаем, что выделение фенотипов ДС облегчает определение подходов к дифференцированной терапии пациентов с БП.

Список литературы

1. Tandberg E et al. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov. Disord.* 1999;14(6):922-7.
2. Нодель М.Р. и др. Гиперсомния при болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2014;19(6):9-16.
3. Poryazova R et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur. Neurol.* 2010;63(3):129-35.
4. Амосова Н.А. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2016;116(6-2):77-81.
5. Яковлева О.В. и др. Субъективные и объективные варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2019;119(9-2):44-50.
6. Iber C et al.; American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. 49 p.
7. Нодель М.Р. и др. Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона. *Неврол. нейропсихиатр. психосомат.* 2018;10(4):23-9.
8. Нодель М.Р. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2015;20(6):28-34.
9. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2014;1:9-15.
10. Razmy A et al. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson's disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch. Neurol.* 2004;61(1):97-102.

Опыт использования лабораторных биомаркеров в диагностике нейродегенеративных деменций

Ю.А. Шпилюкова, А.А. Шабалина, Д.Р. Ахмадуллина, Е.Ю. Федотова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Введение

Известно, что в основе всех нейродегенеративных заболеваний лежит образование в головном мозге внутриклеточных и/или внеклеточных депозитов специфических белков с измененной конформацией. Разные нейродегенеративные заболевания сопровождаются образованием специфических депозитов белков, что лежит в основе установления точного (морфологически подтвержденного) диагноза. Однако с прижизненным клиническим диагнозом дело обстоит намного сложнее. Традиционно клинический диагноз устанавливается согласно типичной клинической картине: например, выявление амнестических и зрительно-пространственных нарушений ведет нас к диагнозу болезни Альцгеймера (БА), выявление эмоционально-личностных и речевых расстройств с изменением поведения по “лобному” типу ведет к диагнозу лобно-височной деменции (ЛВД), а выявление паркинсонизма с ранним дебютом когнитивных расстройств, галлюцинаций и когнитивных флуктуаций ведет к диагнозу деменции с тельцами Леви (ДТЛ). Однако изучение серий морфологически подтвержденных случаев синуклеинопатий, таупатий и TDP43-протеинопатий свидетельствует об их большой фенотипической гетерогенности и широком перекрывании фенотипов между различными протеинопатиями. При этом клиническая картина и даже данные структурной нейровизуализации не позволяют достоверно предсказать тип протеинопатии, лежащий в основе заболевания, они лишь отражают вовлеченную нейроанатомическую систему.

Таким образом, при нейродегенеративной деменции методы структурной нейровизуализации, нейропсихологическое тестирование и неврологический осмотр позволяют ответить на вопрос, где преимущественно протекает патологический процесс, но они не позволяют ответить на

вопрос, что происходит в данных отделах нервной системы (иными словами, какая протеинопатия лежит в основе заболевания). Именно поэтому последние несколько лет акценты ведущих мировых научных исследований смещены в сторону разработки специфических биомаркеров прижизненной верификации различных протеинопатий, что диктуется в том числе первыми успехами патогенетической терапии наследственных заболеваний нервной системы и дает надежду на подобные успехи в сфере нейродегенеративных деменций. К основным патологиям, наиболее часто встречающимся при нейродегенеративных деменциях, относят патологию альцгеймеровского типа (β -амилоид + фосфорилированный тау), синуклеинопатию, таупатию и TDP43-протеинопатию.

Верификация патологии альцгеймеровского типа

Уже с 2007 г. исследовательские критерии диагностики БА включали определение биомаркеров β -амилоида и тау, однако изначально были ограничены лишь амнестическим фенотипом [1]. В 2018 г. были предложены новые, пересмотренные исследовательские критерии БА, использующие систему А/Т/Н [2], где А – подтверждение амилоидной патологии методом определения β -амилоида 1–42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандом к β -амилоиду, Т – подтверждение таупатии путем определения уровня фосфорилированного тау в ЦСЖ или с использованием ПЭТ с лигандом к тау, Н – подтверждение нейродегенерации с верификацией медиальной височной атрофии по данным структурной магнитно-резонансной томографии или определение уровня общего тау в ЦСЖ. Мы проанализировали результаты анализа ЦСЖ на β -амилоид и тау 62 па-



циентов, находившихся на стационарном лечении в 5-м неврологическом отделении ФГБНУ “НЦН”. При этом 20 из них имели типичную клиническую картину с доминирующим амнестическим когнитивным расстройством, 17 имели более редкие фенотипы БА с доминирующими двигательными и/или речевыми нарушениями, 25 имели клиническую картину, указывающую на другой диагноз.

Среди пациентов с типичным амнестическим фенотипом в 80% случаев (16 из 20) выявлено снижение уровня β -амилоида в ЦСЖ, при этом только у 25% из них выявлено одновременное повышение уровня фосфорилированного тау (4 из 16). У 4 из 20 пациентов, несмотря на типичный амнестический фенотип и атрофию теменной области и области гиппокампов по данным структурной нейровизуализации, отсутствие изменений биомаркеров ЦСЖ позволяло говорить о другом диагнозе (например, о ДТЛ).

Отдельно мы проанализировали группу пациентов с предположительным клиническим диагнозом тех или иных атипичных вариантов БА, к которым преимущественно относят логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии (лвППА), заднюю корковую атрофию, поведенческий вариант, кортикобазальный синдром (КБС) и определенные редкие двигательные расстройства (атаксия, спастическая параплегия). Нами были проанализированы образцы ЦСЖ 17 пациентов с атипичными вариантами БА: 14 пациентов с доминирующим фенотипом двигательных нарушений (12 – с КБС и 2 – с атаксией), 2 пациентов с лвППА и 1 пациента с фенотипом поведенческих нарушений. Снижение уровня β -амилоида в ЦСЖ выявлено в 41% случаев (7 из 17), при этом сопутствующее повышение уровня фосфорилированного тау отмечено в 71% данных случаев (5 из 7). При анализе самой многочисленной (из всех указанных больных) подгруппы пациентов с фенотипом КБС снижение уровня β -амилоида в ЦСЖ выявлено в 1/3 случаев (4 из 12 пациентов), при этом у 3 из них отмечалось сопутствующее повышение уровня фосфорилированного тау.

Среди проанализированных 25 пациентов с клиническим диагнозом, не соответствующим типичному и атипичным вариантам БА, большая часть (15) соответствовали различным клиническим вариантам ЛВД ($n = 15$). Из них снижение уровня β -амилоида выявлено у 1/4 пациентов

($n = 4$) с фенотипами семантического варианта первичной прогрессирующей афазии и поведенческого варианта ЛВД, при этом повышение уровня фосфорилированного тау было только у одного из этих пациентов. Как пример развития сочетанной патологии в этой когорте можно упомянуть нашу пациентку, у которой при наличии явных клинических и нейровизуализационных признаков нормотензивной гидроцефалии (и умеренного эффекта шунтирующей операции) было одновременно выявлено снижение уровня β -амилоида в ЦСЖ.

Наблюдаемое расхождение между частотой выявления сниженного уровня β -амилоида и повышенного уровня тау-белка может свидетельствовать о гетерогенности паттернов ликворных биомаркеров при БА либо об определенных проблемах иммуоферментного определения тау (мы работали с использованием этого метода), которые предстоит разрешить при дальнейших исследованиях.

Таким образом, анализ биомаркеров БА в ЦСЖ показывает, с одной стороны, что не все пациенты с классическим амнестическим фенотипом БА имеют лежащую в основе альцгеймеровскую патологию. С другой стороны, изменение биомаркеров БА в ЦСЖ у пациентов с другими клиническими фенотипами указывает на полиморфизм клинической картины БА и высокую частоту встречаемости сочетанной патологии альцгеймеровского типа.

Верификация лобно-височной дегенерации

Лобно-височная деменция представляет собой гетерогенную группу клинических синдромов с нарушением поведения и/или речи, в основе которых лежит одна из протеинопатий – TDP43, тау, FET или UPS. Протеинопатия в данном случае носит название “лобно-височная долевая дегенерация” (от англ. FTLD – frontotemporal lobar degeneration). Одобренных для использования в клинической практике биомаркеров данных протеинопатий в настоящее время не существует. Однако, учитывая высокий процент наследственных случаев (до 40%), верификация мутации в одном из ассоциированных генов повышает вероятность диагноза до точного, согласно предложенным критериям диагностики [3, 4]. Таким образом, в данном случае верификация патологической мутации молекуляр-

но-генетическими методами может считаться биомаркером ЛВД. Кроме того, мутации в отдельных генах ассоциированы с определенным типом протеинопатии, что позволяет использовать генетические случаи в клинических исследованиях. Например, известно, что мутации в гене *MAPT* приводят к развитию таупатии, а мутации в гене *C9orf72* и *GRN* приводят к развитию TDP43-протеинопатии [5]. Согласно данным литературы, наиболее частыми генетическими вариантами ЛВД являются формы, ассоциированные с мутациями в генах *C9orf72*, *MAPT* и *GRN*, однако частота их встречаемости в разных популяциях варьирует [6]. При анализе группы российских пациентов с ЛВД нами было показано, что наиболее часто встречаются пациенты с мутациями в гене *GRN*, за которыми следуют пациенты с мутацией в гене *C9orf72* [7, 8]. При этом показано, что пациенты с мутацией в гене *MAPT* встречаются редко [9].

Для **верификации TDP43-протеинопатии** в исследовательских целях используют несколько биомаркеров генетических форм ЛВД, ассоциированных с данной протеинопатией. Например, известно, что многие мутации в гене *GRN* снижают выработку гликопротеина програнулина в биологических жидкостях почти в 2 раза; следовательно, данный показатель может использоваться в диагностических целях для выявления *GRN*-ассоциированных форм ЛВД. Мы проанализировали сыворотку 19 пациентов с ЛВД, 5 из которых были носителями мутации в гене *GRN*, а также 12 контрольных образцов. Для диагностики использовался твердофазный иммуоферментный анализ при помощи набора реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай) по методике производителя. В результате было обнаружено, что уровень програнулина сыворотки у пациентов с мутацией в экзоне гена *GRN* был снижен по сравнению с группой ЛВД без данной мутации ($p < 0,05$), при этом у 1 пациентки с патогенной мутацией в интронной области гена *GRN* уровень програнулина был повышен. Уровень програнулина в группе ЛВД без мутации в гене *GRN* был повышен по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Повышение уровня програнулина у пациентов с ЛВД без мутации и с мутацией в интроне *GRN* может быть проявлением компенсаторных механизмов и указывать на нейропротективную функцию данного гликопротеина. При этом нами не было найдено ассоциации уровня

програнулина с клиническими, демографическими факторами и однонуклеотидным вариантом “высокого риска” rs5848 гена *GRN*.

Еще одним важным исследовательским биомаркером наследственной формы TDP43-протеинопатии служит выявление поли-GP-дипептидов в ликворе пациентов – носителей патологической экспансии повторов в гене *C9orf72*. Существует несколько теорий относительно реализации патологического процесса у пациентов с данной мутацией. Одна из них связана с токсичным воздействием DPR-дипептидов, которые образуются в результате не-ATG-трансляции (repeat associated non-ATG translation), ассоциированной с GGGGCC-повторами: со смысловой цепи – поли-Gly-Pro (GP), поли-Gly-Ala (GA) и поли-Glu-Arg (GR), с антисмысловой цепи – поли-Pro-Ala (PA), поли-Pro-Arg (PR) и дополнительный пептид поли-GP с разных рамок считывания [10]. Для одного из данных дипептидов – поли-GP – показано, что он может обнаруживаться уже на досимптомной стадии заболевания у носителей патологической экспансии повторов в гене *C9orf72*, что также может использоваться в качестве генетического биомаркера в дополнение к генетическому скринингу [10]. В 2021 г. проведено исследование уровня поли-GP в ликворе у 10 пациентов с ЛВД в сочетании с боковым амиотрофическим склерозом, в том числе у 1 пациентки с подтвержденной *C9orf72*-ассоциированной формой заболевания. Иммунофлуоресцентный анализ с использованием антител к белку C9ORF72-polyGP (Cat#ABN1358, Millipore) не выявил свечения в 9 исследованных случаях без мутации в *C9orf72*. В случае же с экспансией в *C9orf72* отмечалось свечение (при разведении 1 : 10). Таким образом, были получены предварительные положительные результаты, однако для широкого клинического применения метода с целью выявления *C9orf72*-ассоциированных случаев требуются подтверждающие исследования.

Верификация синуклеинопатий и таупатий

Основным биомаркером, используемым в клинике для верификации синуклеинопатий, является полисомнография, которая позволяет выявить нарушение поведения в REM-фазу сна, иногда за много лет до дебюта других типичных симптомов заболевания. Среди лабораторных



биомаркеров для верификации синуклеинопатий и таупатий перспективным считается метод индуцированной вибрацией конверсии в реальном времени (Real-Time Quaking-Induced Conversion), выполняемый на различных биологических образцах [11–13].

Заключение

Применение лабораторных биомаркеров в диагностике нейродегенеративных заболеваний повышает точность постановки диагноза, что важно для более тщательного отбора пациентов и последующей разработки патогенетической терапии. Кроме того, использование биомаркеров позволяет устанавливать точный диагноз в более короткие сроки, что снижает финансовые и психологические затраты семей пациентов.

Список литературы

1. Dubois B et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet. Neurol.* 2007;6(8):734-46.
2. Jack CR Jr et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2018;14(4):535-62.
3. Gorno-Tempini ML et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.
4. Rascovsky K et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2456-77.
5. Mackenzie IRA, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J. Neurochem.* 2016;138(Suppl 1):54-70.
6. Moore KM et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet. Neurol.* 2020;19(2):145-56.
7. Shpilyukova YuA. Frequency of *GRN*-associated cases in a Russian cohort of patients with frontotemporal dementia. *Alzheimer's Dementia.* 2021;17:e051043.
8. Shpilyukova Yu et al. Frequency of GGGGCC-expansion in *C9orf72* gene in Russian cohort of patients with ALS and FTD. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(Suppl 1):495.
9. Shpilyukova YuA et al. Frequency of common genetic forms of frontotemporal dementia in a Russian cohort of patients. *Med. Genetics.* 2020;19(4):30-2 (In Russian).
10. Mori K et al. Bidirectional transcripts of the expanded *C9orf72* hexanucleotide repeat are translated into aggregating dipeptide repeat proteins. *Acta Neuropathol.* 2013;126:881-93.
11. Rossi M et al. Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathol.* 2020;140(1):49-62.
12. Saijo E et al. Ultrasensitive and selective detection of 3-repeat tau seeding activity in Pick disease brain and cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol.* 2017;133(5):751-65.
13. Saijo E et al. 4-repeat tau seeds and templating subtypes as brain and CSF biomarkers of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2020;139(1):63-77.

Подходы к ведению пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона

О.В. Яковлева¹, М.Г. Полуэктов², Е.А. Ляшенко¹, О.С. Левин¹

¹ Центр экстрапирамидных заболеваний ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Введение

Дневная сонливость (ДС) при болезни Паркинсона (БП) встречается в среднем у 30–55% больных БП в зависимости от длительности заболевания [1]. Высокая частота данного симптома при БП обусловлена рядом причин, среди которых необходимо выделить поражение центров бодрствования, расположенных в стволе мозга и промежуточном мозге. Дневная сонливость может существенно нарушать жизнь пациентов с БП и приводить к снижению социальной активности. Однако выделение причины и определение тактики коррекции ДС может быть затруднено ввиду наличия большого числа факторов, которые могут способствовать ее развитию. Кроме того, учитывая широкий спектр немоторных симптомов БП, к развитию ощущения сонливости может приводить не только гиперсомния, но и другие состояния, которые могут скрываться под маской ДС.

Целью исследования было определение частоты и причин ДС у больных БП и оценка ее влияния на качество жизни.

Материал и методы

Для определения частоты ДС был проведен скрининг 90 пациентов с 1–3-й стадией БП (по шкале Хен–Яра). Все пациенты ответили на вопросы разработанного опросника по ДС при БП, состоящего из 8 вопросов. Клинически значимая ДС определялась при положительном ответе на 3 вопроса и более. В дальнейшее исследование было включено 70 больных (30 женщин и 40 мужчин, средний возраст $65,0 \pm 8,4$ года). Основную группу составили 48 пациентов с клинически значимой ДС. В группу сравнения были включены 22 пациента без клинически значимой ДС. Помимо тщательного сбора анамнеза и

неврологического осмотра пациенты проходили тестирование с использованием следующих шкал и опросников: унифицированная шкала оценки тяжести БП Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS), Эпвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale, ESS), шкала нарушений сна у больных БП (Parkinson's Disease Sleep Scale, Revised Version, PDSS-2), Берлинский опросник апноэ сна, Монреальская шкала оценки когнитивных

Таблица 1. Критерии диагностики причины ДС у пациентов с БП

Объективная ДС (средняя латентность сна <8 мин)	Субъективная ДС (средняя латентность сна >10 мин)
Нарколептический синдром: – наличие приступов засыпаний; – наличие ≥ 2 периодов раннего начала фазы сна с быстрыми движениями глаз	ДС, связанная с ОГ и/или ПГ: – наличие ОГ и/или ПГ по данным специальных проб
ДС, связанная с приемом АДР: – пациент принимает АДР; – прием АДР в дневное время; – развитие ДС вскоре после начала терапии АДР либо после повышения дозы и/или уменьшение ДС после снижения дозы препарата либо его отмены	ДС, связанная с аффективными нарушениями: – наличие аффективных нарушений; – отсутствие других причин развития субъективной ДС
ДС, связанная с СОАС: – индекс апноэ–гипопноэ >15 эпизодов/ч, сопровождающийся эпизодами десатурации; – уменьшение ДС после коррекции СОАС (если производилась коррекция)	

Обозначения: АДР – агонисты дофаминовых рецепторов, ОГ – ортостатическая гипотензия, ПГ – постпрандиальная гипотензия, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна.



Таблица 2. Половозрастной состав и основные клинические характеристики исследуемых групп

Параметр	БП с ДС (n = 48)	БП без ДС (n = 22)	p
Мужчины/женщины, абс.	32/16	8/14	0,017
Средний возраст, годы, M ± σ	64,6 ± 8,5	65,3 ± 7,7	0,780
Длительность БП, годы, M ± σ	5,0 ± 2,9	3,7 ± 3,1	0,047
Эквивалентная доза леводопы, мг, M ± σ	600,5 ± 324,4	415,4 ± 273,1	0,044
Длительность терапии, годы, M ± σ	3,7 ± 3,0	2,4 ± 1,2	0,023

Обозначения здесь и в табл. 3: M – среднее, σ – стандартное отклонение.

Таблица 3. Оценка по шкале MDS-UPDRS в исследуемых группах (в баллах, M ± σ)

MDS-UPDRS	БП с ДС	БП без ДС	p
Часть I	15,1 ± 6,4	9,1 ± 5,7	0,0007
Часть II	13,2 ± 5,6	7,7 ± 6,3	0,001
Часть III	28,1 ± 14,4	24,9 ± 15,9	0,26
Часть IV	1,4 ± 1,1	0,4 ± 0,2	0,13
Общий балл	57,8 ± 22,5	42,1 ± 23,0	0,015

функций, тест 3-КТ (3 когнитивных нейропсихологических теста), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale, HADS), шкала вегетативных нарушений при БП, шкала качества жизни при БП (PDQ-39), шкала Шваба–Ингланда для оценки повседневной активности. Из основной группы случайным образом было отобрано 40 больных, которым были проведены полисомнография и множественный тест латентности сна (МТЛС). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 10.0, SPSS 17.0. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

В соответствии с результатами обследования у пациентов определялась причина ДС с использованием критериев, описанных в табл. 1.

Результаты исследования

Клинически значимая ДС была выявлена у 48 из 90 обследованных (53,3% пациентов). Приступы засыпания отмечались у 67% пациентов основной группы и не встречались в группе сравнения ($p < 0,0001$). Больные с ДС имели более

высокий балл по шкале ESS ($11,7 \pm 4,3$ балла) в сравнении с пациентами без ДС ($4,7 \pm 2,6$ балла; $p < 0,0001$).

Среди пациентов с ДС преобладали мужчины (табл. 2). Кроме того, пациенты с ДС имели большую длительность болезни, однако не различались между собой по возрасту, соответственно, дебют болезни в основной группе наблюдался раньше, чем в группе сравнения. Из табл. 2 также видно, что пациенты основной группы дольше получали дофаминергическую терапию и на момент включения в исследование общая леводопэквивалентная доза дофаминергических препаратов (ЛЭД) у них была выше.

У пациентов с ДС отмечались более выраженные немоторные симптомы болезни (часть I шкалы MDS-UPDRS) наряду с субъективно оцениваемыми моторными нарушениями (часть II шкалы MDS-UPDRS) (табл. 3). Общий балл шкалы MDS-UPDRS был выше в основной группе, что говорит о большей тяжести заболевания.

Хотя результаты оценки когнитивных функций у пациентов с ДС были ниже, разница не достигала статистической значимости. Частота умеренных когнитивных нарушений среди пациентов с ДС составила 43%, а в группе сравнения – 33% ($p = 0,87$). В основной группе экстракампильный феномен встречался чаще, чем в группе сравнения (54 и 27% соответственно; $p = 0,014$), наряду с галлюцинациями (21 и 4,5% соответственно; $p = 0,04$).

У больных основной группы отмечалось более низкое качество сна согласно шкале PDSS-2 ($15,8 \pm 7,9$ и $10,7 \pm 8,2$ балла соответственно; $p = 0,004$). У пациентов основной группы чаще встречались нарушения циркадных ритмов (21 и 0% соответственно; $p = 0,02$).

Средний балл по субшкале тревоги шкалы HADS был выше в основной группе ($6,5 \pm 3,5$ и $5,2 \pm 2,8$ соответственно; $p = 0,14$), как и средний балл по субшкале депрессии ($6,8 \pm 3,9$ и $5,0 \pm 4,0$ соответственно; $p = 0,12$).

У пациентов с ДС в сравнении с пациентами без нее качество жизни было ниже в следующих сферах: двигательная активность, повседневная активность, когнитивные функции, качество общения ($p < 0,05$). Также у пациентов основной группы был выше общий индекс БП ($27,2 \pm 11,6$ и $18,7 \pm 11,3$ соответственно; $p = 0,003$), что говорит о более тяжелом течении заболевания. У пациентов основной группы была более низкая

оценка по шкале Шваба–Ингланда ($83,5 \pm 9,1$ и $89,5 \pm 8,4\%$ соответственно; $p = 0,0128$), что говорит о более низком уровне функциональной активности.

Факторы, усиливающие ДС. По данным дисперсионного анализа ANOVA, число дофаминергических препаратов являлось фактором риска ДС. Наиболее выраженная ДС отмечалась при приеме 3 препаратов в сравнении с 1 препаратом ($p = 0,017$). Была выявлена корреляционная связь между дозой агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) и баллом по шкале ESS ($r = 0,26$; $p < 0,05$), дозой АДР и средней латентностью сна ($r = -0,43$, $p < 0,05$).

При проведении регрессионного анализа были выявлены 3 фактора, влияющих на субъективную ДС: постпрандиальная гипотензия (ПГ) ($p = 0,03$), экстракампильный феномен ($p = 0,015$), нарушения циркадных ритмов ($p = 0,002$). Регрессионная модель с учетом данных факторов имела высокий уровень значимости влияния факторов ($p = 0,00027$) и достаточный коэффициент детерминации ($R^2 = 0,38$).

Регрессионный анализ факторов, влияющих на объективную ДС (средняя латентность сна), выявил, что более высокий индекс массы тела (ИМТ) приводил к усилению ДС ($p = 0,0109$). Наличие депрессии при этом было связано с меньшей тяжестью объективной ДС ($p = 0,00066$). Регрессионная модель, построенная с помощью данных факторов, имела высокий уровень значимости ($p = 0,00029$) и коэффициент детерминации ($R^2 = 0,43$). Вероятно, депрессия приводила к субъективному ощущению сонливости, но не к истинной гиперсомнии и, таким образом, являлась фактором субъективной ДС.

При анализе дофаминергической терапии был выявлен один независимый фактор – прием АДР ($R^2 = 0,38$; $p = 0,000056$), который приводил к повышению объективной, но не субъективной ДС.

Клинические варианты ДС. У 17 (42,5%) из 40 пациентов с ДС была обнаружена ДС, преимущественно связанная с приемом АДР. У 85% из них перманентная ДС сочеталась с приступами засыпания. Частота применения АДР у данных пациентов была выше в сравнении с другими пациентами с ДС (100 и 68% соответственно; $p = 0,026$). Дебют заболевания у них происходил раньше ($56,8 \pm 8,3$ года) в сравнении с пациентами, у которых ДС развилась по другим причинам

($61,9 \pm 7,1$ года; $p = 0,047$). При оценке данных полисомнографии и МТЛС была выявлена корреляция между средней латентностью сна и индексом пробуждений ($r = 0,65$; $p < 0,05$), а также процентным содержанием стадии 1 сна ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

У 3 пациентов с ДС (7,5%) был выявлен нарколептический синдром. При проведении МТЛС у них было зафиксировано 2 периода раннего начала фазы сна с быстрыми движениями глаз (ФСБДГ), средняя латентность сна составила $6,33 \pm 0,6$ мин. Приступы засыпания отмечались у всех пациентов, у одного из них они происходили внезапно, без предшествующей сонливости.

У 7 пациентов (17,5%) причиной ДС стал синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты с СОАС имели более высокий ИМТ ($33,4 \pm 6,1$ кг/м²) в сравнении с другими пациентами с ДС ($25,8 \pm 4,12$ кг/м²; $p = 0,0127$). У них отмечался более высокий индекс апноэ–гипопноэ в сравнении с другими пациентами с ДС ($51,5 \pm 17,1$ и $6,9 \pm 5,8$ эпизода/ч соответственно; $p = 0,0004$); более низкая средняя ($93,1 \pm 1,2$ и $95,1 \pm 2,1\%$ соответственно; $p < 0,02$) и минимальная ($79,2 \pm 4,2$ и $87,4 \pm 4,9\%$ соответственно; $p < 0,02$) сатурация. При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная связь между средней латентностью сна и продолжительностью N3 стадии сна ($r = 0,82$; $p < 0,05$) и ФСБДГ ($r = 0,82$; $p < 0,05$).

У 20% пациентов с ДС была обнаружена ДС, связанная с ортостатической гипотензией (ОГ) и/или ПГ. Средняя латентность сна у них была выше 10 мин, что свидетельствовало о субъективном характере ДС ($17,4 \pm 3,1$ мин). У данных пациентов отмечались наиболее тяжелые вегетативные нарушения по шкале вегетативных нарушений при БП ($12,37 \pm 2,4$ и $6,5 \pm 3,6$ балла соответственно; $p = 0,0003$). У них значительно чаще встречалась ОГ в сравнении с другими пациентами с ДС (80 и 3% соответственно; $p < 0,0001$). У пациентов с ДС на фоне ОГ/ПГ отмечались более тяжелые брадикардия, аксиальные/постуральные нарушения и нарушения ходьбы в сравнении с другими пациентами с ДС ($p < 0,05$); они чаще имели акинетико-ригидную форму заболевания (55 и 13% соответственно; $p = 0,03$).

Субъективная ДС, связанная с аффективными нарушениями, была выявлена у 5 (12,5%) из



40 пациентов с ДС. У данных больных средняя латентность сна составила $13,2 \pm 3,3$ мин, у них отсутствовали ОГ и ПГ, однако у всех пациентов были обнаружены аффективные нарушения. Средний балл по субшкале “Тревога” шкалы HADS у них был выше в сравнении с другими пациентами с ДС ($9,8 \pm 0,8$ и $6,3 \pm 3,4$ балла соответственно; $p = 0,039$).

Обсуждение

Механизмы развития ДС при БП остаются недостаточно изученными, однако считается, что основная роль в ее возникновении отводится дегенеративному процессу, затрагивающему центры бодрствования. При этом ведущим центром бодрствования является орексинергическая система, повреждение которой наблюдается у пациентов с БП [2]. В нашем исследовании у 3 пациентов с ДС был выявлен нарколептический синдром, для которого характерны приступы засыпания и наличие 2 и более периодов раннего начала ФСБДГ при проведении МТЛС. Считается, что данный синдром отражает гибель орексинергических нейронов, что является объединяющим признаком таких заболеваний, как БП и нарколепсия.

Однако нельзя объяснить развитие ДС при БП только поражением центров бодрствования, так как были выделены и другие факторы, которые могут провоцировать и/или усугублять ДС. В том числе первые опубликованные случаи развития ДС при БП были связаны с лекарственным фактором – приемом АДР [3]. Дальнейшие исследования показали, что ДС длительное время оставалась недиагностированным класс-эффектом дофаминергических препаратов, но сильнее всего этот побочный эффект выражен при приеме АДР. В нашем исследовании было отмечено значительное влияние лекарственного фактора на развитие ДС, в том числе пациенты основной группы принимали более высокие дозы дофаминергических препаратов. Методы факторного анализа показали, что ДС была связана с более высокой общей ЛЭД и дозой АДР. Наконец, регрессионный анализ дофаминергической терапии выявил один независимый фактор объективной ДС – прием АДР. Клинико-anamнестические данные позволили выявить пациентов, у которых развитие ДС было ассоциировано с приемом АДР. У 85% из них помимо перманентной ДС также отмечались приступы засыпания. Еще од-

ной особенностью данных больных был более ранний дебют заболевания, вследствие чего, по-видимому, им значительно чаще в сравнении с другими пациентами назначали АДР. При оценке параметров сна и выраженности ДС у таких больных была выявлена корреляция между средней латентностью сна и индексом пробуждений, а также продолжительностью стадии I сна. Таким образом, у данных пациентов более тяжелая ДС была ассоциирована с более “глубоким” и эф- фективным ночным сном.

Нарушения сна являются наиболее частыми немоторными симптомами БП и, теоретически, могут являться причиной развития ДС. Тем не менее в большинстве исследований связи между нарушениями сна и выраженностью ДС получено не было, скорее наоборот, сон у больных с ДС был более продолжительный и глубокий [4]. Однако СОАС, являющийся одной из основных причин ДС в общей популяции, также может стать фактором развития ДС и при БП. При наличии у пациента с БП повышения индекса апноэ–гипопноэ с эпизодами десатурации и снижением минимальной и средней оксигенации, факторов риска СОАС и характерной клинической картины необходимо рассматривать СОАС как причину развития ДС и проводить его лечение. В нашем исследовании были выделены пациенты с характерным респираторным профилем и клиническими особенностями, соответствующими СОАС. В том числе данные пациенты с СОАС имели более высокий ИМТ в сравнении с другими пациентами с ДС. При проведении корреляционного анализа у данных больных была выявлена отрицательная связь между качеством сна и тяжестью ДС, что отличает их от пациентов с ДС, связанной с приемом АДР. Таким образом, можно утверждать, что у пациентов с БП и СОАС средней и тяжелой степени ведущим фактором развития ДС являются именно нарушения ночного сна.

В некоторых работах была отмечена диссоциация между субъективным ощущением сонливости и объективной ДС, а именно более широкая распространенность субъективной ДС, выявляемой при опросе и анкетировании больных [5]. Причинами жалоб на сонливость при БП могут быть ОГ и ПГ, аффективные расстройства, соматизация и другие нарушения. Распространенность ОГ при БП, по разным данным, составляет от 9,6 до 64,9% [6]. Нарушение ауторегуляции артери-

ального давления (АД) является характерным симптомом БП и долгое время может оставаться незамеченным.

В проведенном исследовании ОГ и/или ПГ стали причиной жалоб на ДС у каждого 5-го пациента. Помимо перманентной ДС у 78% пациентов отмечались приступы засыпания с предшествующей сонливостью, вероятно связанные с развитием синкопе, субъективно воспринимаемого как приступ засыпания. Необходимо отметить, что у этих пациентов наблюдались и другие вегетативные расстройства, они имели более высокий балл по шкале вегетативных нарушений при БП. Кроме того, у них были более выражены аксиальные симптомы и брадикардия, что может указывать на особую форму течения заболевания.

Аффективные нарушения при БП встречаются у большого числа больных и, как известно, могут сопровождаться нарушениями сна и бодрствования. В ряде исследований было показано наличие коморбидности между тревогой и депрессией и ДС при БП [7, 8].

В нашем исследовании субъективная ДС, связанная с аффективными нарушениями, была выявлена у 12,5% пациентов с жалобами на ДС. У 3 пациентов была выявлена субклинически/клинически выраженная тревога, у 2 пациентов отмечалось сочетание тревоги и субклинически выраженной депрессии.

Таким образом, в нашем исследовании впервые была показана высокая частота субъективной ДС – у 32,5% пациентов с клинически значимой ДС. Подобная диссоциация между субъективным ощущением ДС и объективной ДС у пациентов с БП была отмечена в нескольких работах, но подробно не изучалась. Так, в исследовании R. Poryazova et al. было выявлено, что при проведении МТЛС часть пациентов не ощущают, что они заснули (33% обследованных), а другая часть могут сообщать о том, что они бодрствовали, хотя у них наступил сон (17%) [5].

Коррекция ДС при БП является комплексной и имеет индивидуальный характер. Она включает в себя меры, направленные на поиск и устранение причин ДС, изменение режима приема дофаминергических препаратов, отмену/замену препаратов, обладающих седативным действием, и гигиену сна.

Пациентам должны быть даны рекомендации по соблюдению гигиены сна, ночной сон должен

составлять не менее 7 ч. Части пациентов помогает короткий дневной сон (до 40 мин) в периоды максимальной выраженности сонливости.

Необходимо максимально снизить дозу или отменить препараты, обладающие седативным эффектом. Если пациент принимает АДР, рекомендуется снизить его дозу или заменить на другой препарат из этой же или другой группы. Возможен прием пролонгированной формы препарата, желательно перенести его на вечернее время. Целесообразно пересмотреть суммарную дозу дофаминергических средств и при возможности снизить ее. При выявлении моторных флуктуаций, приводящих к нарушениям сна, также необходима коррекция терапии.

Необходимо оценить наличие у пациента нарушений сна (особенно СОАС), ОГ и ПГ, аффективных нарушений. С этой целью используются шкалы и опросники, ортостатическая проба, измерение АД до и после приема пищи. При подозрении на СОАС пациента необходимо направить к сомнологу и провести полисомнографию. При подтверждении диагноза рекомендуется снижение массы тела, СИПАП-терапия (от англ. CPAP – continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях), прием пролонгированной формы леводопы перед сном. У пациентов с субъективной ДС и аффективными нарушениями может быть проведена пробная терапия антидепрессантами. Коррекция ОГ/ПГ включает в себя следующие немедикаментозные методы: прием жидкости не менее 2–3 л/сут, соли – до 3–8 г/сут; прием пищи частыми маленькими порциями. Методы медикаментозной коррекции – отмена препаратов с гипотензивным эффектом; у пациентов с ОГ – флудрокортизон (0,05–0,3 мг/сут), венлафаксин (37,5–150 мг/сут); у пациентов с ПГ – пиридостигмин (30–180 мг/сут), домперидон (10–30 мг/сут).

Еще одно направление коррекции ДС – это усиление циркадных ритмов: соблюдение режима труда и отдыха, режима сна, прием препаратов мелатонина в дозе 1,5–6 мг/сут, регулярная физическая нагрузка [9].

Работа выполняется при финансовой поддержке РФФИ, проект “Оценка влияния различных форм психотических расстройств на прогрессирование болезни Паркинсона и качество жизни больных” № 20-013-00600.



Список литературы

1. Breen DP et al. Excessive daytime sleepiness and its risk factors in incident Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013;84(2):233-4.
2. Thannickal T et al. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 6):1586-95.
3. Frucht S et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology.* 1999;52(9):1908-10.
4. Rye DB et al. Movement disorders specific to sleep and the nocturnal manifestations of waking movement disorders. In: *Movement disorders: neurologic principles and practice.* Watts RL, Koller WC, eds. New York, NY: McGraw-Hill; 1997: 687-713.
5. Poryazova R et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur. Neurol.* 2010;63(3):129-35.
6. Velseboer DC et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17(10):724-9.
7. Ataide M et al. Daytime sleepiness in Parkinson's disease: perception, influence of drugs, and mood disorder. *Sleep Disord.* 2014;2014:1-5.
8. Simuni T et al. Correlates of excessive daytime sleepiness in *de novo* Parkinson's disease: a case control study. *Mov. Disord.* 2015;30:1371-81.
9. Videnovic A et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):463-9.

“Функциональные” расстройства движения: мифы и реальность

Э.З. Якупов

ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России

Функциональные двигательные расстройства (ФДР) – это одна из малоизученных областей клинической медицины, в “орбиту” этой мультидисциплинарной проблемы оказываются вовлечены специалисты самого разного профиля: неврологи, психиатры, психологи. Ряд исследователей называют ФДР “кризисной” областью неврологии. По данным Stone, у 1/3 амбулаторных пациентов на приеме невролога клинические проявления нельзя объяснить только органическим заболеванием. В популяции функциональные неврологические расстройства составляют более 4%, выраженный дезадаптирующий характер, отсутствие адекватной помощи большей части подобных пациентов придают проблеме особую значимость.

“Хождения по мукам” так называемых функциональных пациентов от одного специалиста к другому с установлением самых разных диагнозов и длительными курсами разнообразной и в большинстве случаев неэффективной терапии приводят к значительной потере работоспособности и порой инвалидизации у людей без какой-либо значимой органической патологии.

На наш взгляд, вопрос функциональных расстройств надо рассматривать много шире – ведь и на приеме у пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога мы можем встретить пациента с функциональными расстройствами, а их “двигательная составляющая”, т.е. ФДР – это лишь малая толика более масштабной проблемы, именуемой в англоязычной литературе “симптомы, необъяснимые с медицинской точки зрения” (medically unexplained symptoms), их зачастую относят к психическим нарушениям. Распространенность “симптомов, необъяснимых с медицинской точки зрения”, у пациентов, впервые обратившихся к неврологу, варьирует, по разным оценкам, от 10 до 30%, распространенность ФДР у пациентов с двигательными расстройствами – от 3 до 20%.

Постановка диагноза пациентам с ФДР – это сложная проблема даже для специалиста, при-

цельно занимающегося двигательными расстройствами. Эти расстройства напоминают различные варианты тиков, хорей, тремора, дистонии, паркинсонизма, порой приобретая совершенно причудливые формы. Дело осложняется и тем обстоятельством, что ФДР могут развиваться и на фоне органических нарушений.

До сих пор нет четкой патогенетической концепции, которая бы окончательно определила “исходный код” проблемы возникновения ФДР. Это обстоятельство существенно ограничивает возможности их лечения.

История вопроса ФДР насчитывает уже не одно столетие, и, конечно, за столь длительный период сформировалось множество мифов и заблуждений, некоторые из них бытуют до сих пор. Так, часть практикующих врачей считают любые двигательные расстройства (не только ФДР) проблемой, заслуживающей мало внимания, поскольку возникают эти симптомы у “истериков”, “симулянтов” или “функциональных больных”, которые лишь “притворяются”, реализуя какую-то определенную выгоду. В то же время многие пациенты с ФДР имеют диагнозы, подкрепленные анамнестическими сведениями (черепно-мозговая травма, нейроинфекция), данными нейровизуализации с косвенными признаками поражения центральной нервной системы (ЦНС) и результатами клинического осмотра врача, определившего наличие тремора, дистонии и т.д. без глубокой оценки истоков и синдромологии формирования двигательных расстройств.

К сожалению, до сих пор нет руководств по диагностике ФДР, но определенные шаги в этом направлении уже сделаны.

Сейчас диагноз ФДР не рассматривается как диагноз исключения и основывается на выявлении позитивных клинических критериев, к которым относят:

- острое начало;
- пароксизмальный характер симптомов, спонтанные ремиссии;



- связь симптомов (в том числе дебюта болезни) со стрессовым фактором;
- вариабельность паттерна, топографии и степени выраженности симптомов;
- множественные соматизации;
- наличие сопутствующей психической патологии;
- необычный (вычурный) характер гиперкинеза, не укладывающийся в рамки типичного органического двигательного расстройства;
- феномен отвлекаемости, т.е. исчезновение либо изменение характера гиперкинеза при отвлечении внимания пациента или в моменты, когда он уверен, что за ним не наблюдают;
- феномен внушаемости, т.е. уменьшение выраженности гиперкинеза при соответствующем внушении либо на фоне психотерапии или плацебо-терапии;
- при наличии дистонического гиперкинеза – фиксированный характер дистонии (выраженность органической дистонии варьируется в зависимости от положения тела и выполняемого действия, ее проявления, как правило, усиливаются при тех или иных движениях либо в определенных позах);
- обнаружение других психогенных неврологических нарушений: ложных парезов, необычных по характеру и распределению нарушений чувствительности, преувеличенной замедленности движений, спазма конвергенции;
- функциональные нарушения, не соответствующие выраженности выявляемых при осмотре симптомов.

Часто для диагностики ФДР используют критерии Фана–Уильямса, подразделяющие ФДР на документированное, клинически установленное, вероятное и возможное.

Документированное ФДР – достигнуто стойкое улучшение на фоне психотерапии или применения плацебо либо симптомы исчезают, когда больной уверен, что его не видят.

Клинически установленное ФДР – двигательное расстройство непостоянно во времени либо не вписывается в клиническую картину органического двигательного расстройства, также присутствует хотя бы один признак из перечисленных: другие ложные неврологические симптомы, множественные соматизации, какое-либо очевидное психическое заболевание, феномен отвлекаемости, чрезмерная замедленность.

Вероятное ФДР – имеется хотя бы один признак из перечисленных: двигательное расстройство непостоянно во времени или не вписывается в клиническую картину органического двигательного расстройства, феномен отвлекаемости, другие ложные неврологические симптомы, множественные соматизации.

Возможное ФДР – присутствуют очевидные эмоциональные нарушения.

При оценке критериев Фана–Уильямса может сложиться впечатление, что диагноз ФДР должен устанавливать психиатр. Однако, на наш взгляд, не умаляя роли психиатра в определении психических нарушений (которые могут быть основой для ФДР) и безусловной необходимости комплексного подхода к подобным пациентам, окончательный вердикт должен выносить невролог, на плечи которого ложится очень важная дифференциальная диагностика между органическими и функциональными расстройствами.

Ведь именно невролог в своей практике часто встречается с псевдопарезами, нарушениями координации, конверсионными (диссоциативными) конвульсиями, дистониями и т.д. В МКБ-11 эти формы выделены в самостоятельные группы диссоциативных расстройств движения, ощущения или познания: с судорогами (6B80.0); со слабостью или параличом (6B80.1); с симптомами походки (6B80.3); с другими симптомами движения (6B80.4) и т.д.

Обсуждая гипотезы патогенеза ФДР, необходимо подчеркнуть, что они всегда были связаны с представлениями о роли психогенных и органических факторов в происхождении данного заболевания. Согласно Г.Б. Дюковой и соавт., ведущим звеном в патогенезе функциональных расстройств в целом является функциональный симптом как фиксированный произвольный патологический паттерн. О.И. Боев и соавт. пишут о важной роли в развитии данной патологии текущей и резидуальной патологии со стороны ЦНС, особой церебральной органической “почвы” в виде конституциональной органической предрасположенности мозга.

V. Voop показал, что пациенты с ФДР демонстрируют повышенную чувствительность и снижение привыкания миндалин к эмоциональным провокациям. При функциональной нейровизуализации было выявлено увеличение активности дополнительной моторной коры не доминантного правого полушария. Кроме того,

авторы отметили снижение активности так называемого правого височно-теменного узла и сниженный уровень взаимодействия этой области с сенсомоторной корой. Данный участок мозга играет ключевую роль в анализе собственных движений. По мнению Т. Hassa, в основе ФДР лежит специфическая гиперактивность миндалины, оказывающая воздействие на моторные области коры и приводящая к двигательному торможению.

Ф. Nahab et al. пишут о нарушении ощущения контроля (agency) над своими действиями у пациентов с ФДР. Согласно Д.А. Леонтьеву, понятие “agency” соответствует понятие “субъектность” (способность выступать действующим лицом, движущей силой действия). Это ощущение формируется при участии дополнительной моторной коры, дорсолатеральной префронтальной коры.

Еще раз следует подчеркнуть, что для пациентов с ФДР характерно смещение фокуса внимания, направленного на внутренние перцептивные процессы в телесной активности. Ключевым проявлением, которое отличает конверсионные расстройства от органических двигательных расстройств, служит выраженная зависимость первых от внимания к ним со стороны пациента. Когда внимание отвлекается, наблюдается типичная картина их уменьшения и даже прекращения. И напротив, привлечение визуального внимания пациента к ним, например во время врачебного осмотра, увеличивает их выраженность и даже расширяет их топографию или приводит к появлению новых симптомов. Этому явлению соответствует феномен стрессиндуцированной сенситизации лимбических структур мозга в патогенезе различных психических расстройств (так называемая киндлинг-модель сенситизации, связанной со стрессом).

В рамках обсуждения проблемы ФДР представим собственные данные, которые могут быть рассмотрены в контексте патогенеза этих нарушений. Принимая во внимание вышеупомянутые гипотезы, мы решили представить в качестве одной из моделей развития ФДР концепцию функционального дисбаланса структур головного мозга с развитием дисрегуляции автономной нервной системы, нарушений афферентно-эфферентных взаимоотношений в аномальной нервной системе у пациентов с сочетанными эмоционально-аффективными и двигательными расстройствами.

Несмотря на единство в регуляции вегетативных и двигательных систем, в научной периодике мало работ по изучению показателей афферентно-эфферентных структур аномальной нервной системы при надсегментарных (центральных) вегетативных нарушениях.

В настоящее время можно считать установленной роль ЦНС в качестве основного регулятора и интегратора стрессовых реакций, как и то, что биохимическую основу интегративных процессов мозга составляют нейротрансмиттеры различной химической природы (моноамины, аминокислоты, нейропептиды). Можно также предположить, что сформированное модуляторной интеграцией устойчивое состояние является физиологической и нейрохимической основой адаптации и поддержания гомеостаза, в частности его вегетативных показателей. Поэтому воздействие стрессорных факторов различной природы приводит к изменению уровня нейрохимической активности мозга, который на основании модуляции нейрональной активности формирует определенную нейрональную сеть и осуществляет целенаправленное мотивированное поведение. Это обусловлено и единством интегративных систем вегетовисцеральной и нейроэндокринной регуляции, ведущим звеном которой является лимбико-ретикулярный комплекс, вкуче с миндалиной, таламусом и префронтальной корой определяющий уровень эмоционального статуса.

В наших исследованиях 1997–2007 годов мы прицельно изучали особенности вегетативного гомеостаза, состояния двигательной, нейротрансмиттерных систем у пациентов с соматоформной патологией, тревожными расстройствами вкуче с двигательными нарушениями.

В результате были выявлены сочетанные объемные изменения состояния аномальной афферентной и эфферентной систем в виде нарушений параметров пика P100, зрительных вызванных потенциалов, увеличения амплитуды пика 18 соматосенсорных вызванных потенциалов, укорочения времени центрального проведения при магнитной стимуляции и появления специфических признаков синдрома нейрогенной тетании (специфического двигательного расстройства, являющегося, по нашему мнению, основой для формирования широкого круга ФДР) у 72% больных с сочетанной соматоформной патологией и тревожными расстройствами.



Полученные данные свидетельствуют об усилении афферентного потока и облегчении проведения афферентной соматосенсорной информации у обследованных больных.

Также была установлена функциональная недостаточность дофаминергической системы. В зависимости от тяжести заболевания определяется сходный тип реагирования вегетативной и дофаминергической систем, что указывает на значимость в патогенезе вегетативных расстройств функционального состояния нейротрансмиттерной системы в сочетании с особенностями показателей вегетативного гомеостаза.

Выявлены ассоциации несостоятельности аномальной афферентной и эфферентной систем мозга в виде изменения реактивности данных структур с напряженным вегетативным балансом. Данные неблагоприятные сочетания влияют на формирование специфического психо-вегетативного паттерна у пациентов. Нам представляется, что подобная патологическая перестройка в регуляторных системах ЦНС приводит к специфическому состоянию мозга, которое мы обозначили как “пылающий мозг”, и в результате способствует формированию функциональных расстройств в целом и ФДР в частности.

Иллюстрация к статье “Таргетная терапия болезни Паркинсона”, авторы А.Э. Копытгова, Т.С. Усенко, А.К. Емельянов, Г.В. Байдакова, Е.В. Григорьева, Г.Н. Рычков, Ф.М. Ибатуллин, Е.Ю. Захарова, С.М. Закиян, С.Н. Пчелина (стр. 103–110)

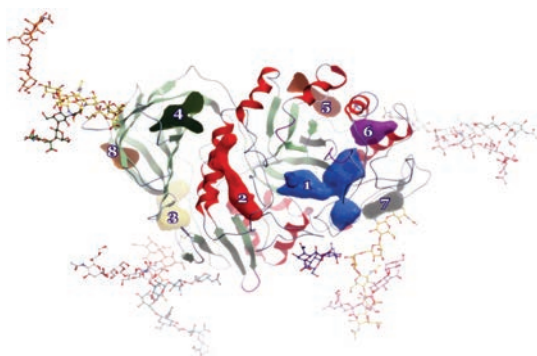


Рис. 1. Трехмерная структура молекулы GBA с мутацией N370S. Обнаружено 8 потенциальных сайтов связывания малых молекул (области связывания выделены цветом). 1 – обозначен активный сайт фермента, 2 – сайт связывания вблизи аминокислотного остатка N370, 3 – сайт связывания вблизи аминокислотного остатка L444.

Контроль GBA-БП

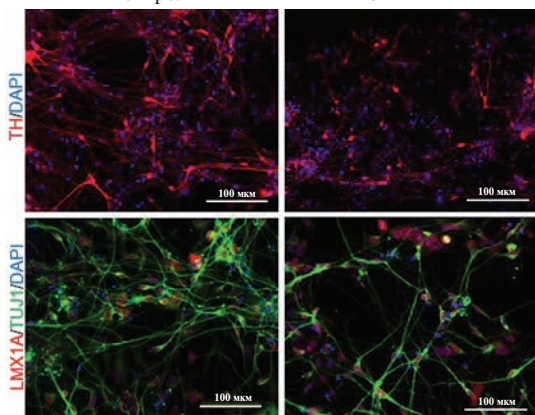


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное окрашивание нейронов, полученных от пациентов с GBA-БП и контрольных ИПСК, на нейронный маркер β III-тубулин (TUJ1, зеленый сигнал) и маркеры ДН – тирозингидроксилазу (TH, красный сигнал) и LMX1A (красный сигнал) на 61-й день дифференцировки нейронов.

Иллюстрация к статье “Оценка ранних клиничко-биохимических маркеров болезни Паркинсона с помощью позитронно-эмиссионной томографии”, авторы Е.А. Катунина, В.Е. Блохин, М.Р. Нодель, Э.Р. Москалец, М.В. Угрюмов (стр. 82–86)

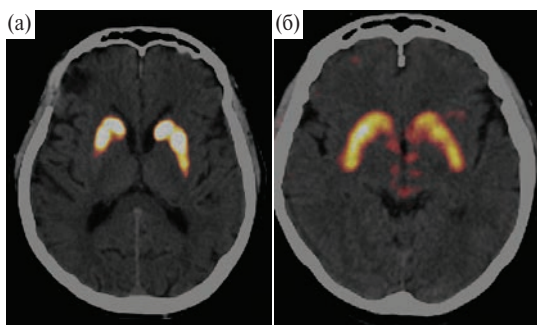


Рис. 4. Изменения дофаминового обмена по данным ПЭТ. а – одностороннее снижение накопления радиофармпрепарата в области задних отделов скорлупы справа. б – незначительное одностороннее снижение накопления радиофармпрепарата в области задних отделов скорлупы слева.

Иллюстрация к статье “Новые возможности использования когнитивных вызванных потенциалов высокого разрешения в оценке прогрессирования болезни Гентингтона”, авторы Г.Р. Уразгильдеева, Н.В. Пономарева, Е.П. Колесникова, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин (стр. 205–208)

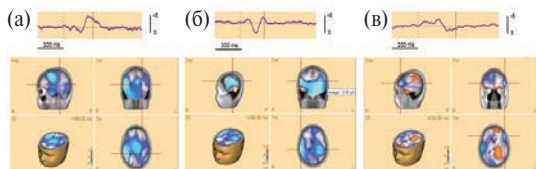


Рис. 4. Локализация источников компонента N2 КВПСП у здорового испытуемого 27 лет (а), носителя мутации в гене *HTT* 28 лет, 41 повтор *CAG*, преклиническая стадия БГ (б) и носителя мутации в гене *HTT* 28 лет, 55 повторов *CAG*, дебют БГ (в).