

Рефераты

Изменение температуры мозга при болезни Паркинсона с ранним началом

Неинвазивным способом измерения температуры мозга *in vivo* является МР-спектроскопия. Температура мозга зависит от процессов митохондриального окислительного фосфорилирования, а также связана с мозговым кровотоком, с помощью которого происходит отведение тепла. Большинство генетических мутаций, вызывающих раннее начало болезни Паркинсона (БП), связаны с митохондриальными процессами. Исходя из данных предпосылкой группой ученых из Италии была исследована температура мозга у пациентов с ранними формами БП. Методом МР-спектроскопии обследованы 5 пациентов с ранней БП (3 мужчин, средний возраст 41 ± 6 лет, у 2 пациентов были найдены мутации в генах *PLA2G6* и *PINK1*), группу контроля составили 10 лиц, сходных по полу и возрасту. В исследовании выявлено существенное повышение температуры мозга у пациентов с ранней БП по сравнению с контрольной группой: в области гипоталамуса ($38,5 \pm 0,2$ vs $37,0 \pm 0,6^\circ\text{C}$, $p < 0,05$), в задней поясной извилине ($37,6 \pm 0,2$ vs $36,7 \pm 0,4^\circ\text{C}$, $p < 0,05$), в семиовальных центрах ($38,0 \pm 0,6$ vs $36,6 \pm 0,6^\circ\text{C}$, $p < 0,05$), в лентикулярных ядрах ($38,8 \pm 0,8$ vs $36,6 \pm 0,6^\circ\text{C}$, $p < 0,05$). При этом температура тела не различалась между группами: $36,7 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в группе ранней БП и $36,5 \pm 0,8^\circ\text{C}$ в контрольной группе.

Наиболее чувствительными к температуре клеточными структурами являются митохондриальная и цитоплазматическая мембраны; кроме того, температура может изменять пассивные свойства мембран, влиять на нейрональные

потенциалы действия, конформацию и экспрессию белков. Таким образом, в совокупности эти изменения могут вносить свой вклад в процессы нейродегенерации при раннем начале БП, а снижение температуры тела может рассматриваться как потенциальная возможность предотвращения нейродегенерации.

Rango M. et al. *Abnormal brain temperature in early-onset Parkinson's disease* // *Mov. Disord.* 2016. V. 31. № 3. P. 425–426.

Связь лептина с ортостатической гипотензией при болезни Паркинсона

Как известно, лептин — протеин, секретируемый жировой тканью, — играет интегральную роль в эндокринной регуляции метаболизма и участвует в поддержании артериального давления (АД). Однако до настоящего времени роль лептина в изменении АД при ортостатических пробах у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) не была изучена.

Исследователями из Нагои (Япония) была проведена работа, в которой оценивалось влияние уровня лептина в плазме крови на ортостатические изменения АД у пациентов с БП.

В исследование было включено 55 пациентов и 25 лиц, входящих в контрольную группу и сходных по возрасту с основной группой. Исследовалась связь между уровнем лептина и измерениями при ортостатической пробе (тилт-тесте).

Изменения систолического давления четко коррелировали с начальным уровнем лептина при исходном измерении АД и при ортостатической пробе в 60° у пациентов с БП, тогда как в контрольной группе подобных корреляций обнаружено не было. С помощью анализа методом множественной регрес-

сии также было показано, что уровень лептина связан с ортостатическими изменениями АД.

Таким образом, низкий уровень лептина может быть связан с ортостатической гипотензией у пациентов с БП.

Nakamura T. et al. *Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease* // *Mov. Disord.* 2016. doi: 10.1002/mds.26678.

Исследование ассоциации между болезнью Паркинсона и розацеа

Патогенез розацеа (acne rosacea — розовые угри) на сегодняшний день точно неизвестен. Считается, что важную роль в патологическом процессе играет повышение активности матриксных металлопротеиназ. При болезни Паркинсона (БП) и ряде других нейродегенеративных заболеваний также отмечается повышение активности матриксных металлопротеиназ, которое вносит свой вклад в гибель специфических популяций нейронов. Общенациональное исследование, проведенное в Дании, было направлено на изучение риска развития БП (заболеваемости) у пациентов с розацеа. В исследование включались все жители Дании в возрасте 18 лет и старше с января 1997 г. по декабрь 2011 г. ($n = 5472745$). Анализ результатов проводился в июне–июле 2015 г. С помощью пуассоновской регрессионной модели оценивались частота заболеваемости на 10000 пациентов-лет и отношение частот заболеваемости с поправкой на возраст, пол, социоэкономический статус, курение, употребление алкоголя, прием различных препаратов, сопутствующие заболевания.

Из 5404692 лиц, включенных в исследуемую выборку, у 22387 была диагностирована БП (из них 9812 (43,8%) были женщины, средний возраст на момент установле-

ния диагноза – 75,9 ± 10,2 года), у 68053 – розацеа (45712 (67,2%) женщин, средний возраст – 42,2 ± ± 16,5 года). Заболеваемость БП на 10000 пациентов-лет составила 3,54 (95% ДИ 3,49–3,59) среди пациентов общей популяции и 7,62 (95% ДИ 6,78–8,57) среди пациентов с розацеа. Отношение частот заболеваемости БП с поправками составило 1,71 (95% ДИ 1,52–1,92) среди пациентов с розацеа по сравнению с общей популяцией. Было выявлено двукратное повышение риска БП среди пациентов с офтальморозацеа (отношение частот заболеваемости с поправками 2,03 (95% ДИ 1,67–2,48)), в то время как лечение тетрациклином приводило к уменьшению риска развития БП (отношение частот заболеваемости с поправками 0,98 (95% ДИ 0,97–0,99)).

Таким образом, розацеа представляет собой независимый фактор риска БП. Два заболевания, вероятно, связаны друг с другом общими патогенетическими механизмами, вовлекающими повышенную активность матриксных металлопротеиназ. Для формулировки клинических выводов данной ассоциации требуются дальнейшие исследования.

Egeberg A. et al. Exploring the association between rosacea and Parkinson disease. A Danish nationwide cohort study // JAMA Neurol. 2016. V. 73. № 5. P. 529–534.

Соматические мутации в генах болезни Паркинсона при меланоме кожи

Известно, что меланома кожи встречается среди пациентов с болезнью Паркинсона (БП) чаще, чем в общей популяции, а развитие БП, в свою очередь, чаще наблюдается в когорте больных с меланомой кожи. Исходя из этого в Израиле было проведено исследование, связанное с оценкой груза соматических мутаций в генах БП (PARK) в ткани меланомы кожи.

С помощью технологии полноэкзомного секвенирования определялись соматические мутации известных генов БП в метастатической меланоме кожи. Для анализа было использовано распределение суммы мутаций в каждом гене и распределение количества образцов ткани, в которых найдена хотя бы одна мутация, с определением 90-го и 95-го процентилей в эмпирических распределениях этих сумм. Такой же аналитический подход был применен к аденокарциноме легкого и к плоскоклеточному раку легкого.

При анализе соматических мутаций в меланоме кожи (n = 246) было выявлено 315914 мутаций в 18758 генах. Из 15 генов PARK в 14 были обнаружены соматические мутации. Из всех образцов в 48% было обнаружено ≥1 мутации PARK, 25% образцов несли множественные мутации PARK. Наиболее часто встречаемыми мутациями были повреждения в локусе PARK8 (ген *LRKK2*). В образцах меланомы кожи множественные мутации PARK встречались чаще, чем при аденокарциноме легкого (p < 0,0001) и при плоскоклеточном раке легкого (p = 0,0026).

Преобладание соматических мутаций PARK в меланоме кожи у обследованных пациентов свидетельствует о дисрегуляции общих молекулярных путей при меланоме и БП.

Inzelberg R. et al. Parkinson disease (PARK) genes are somatically mutated in cutaneous melanoma // Neurol. Genet. 2016. doi: 10.1212/NXG.0000000000000070.

Ультразвуковая компрессионная эластография в оценке ригидности двуглавой мышцы плеча у пациентов с болезнью Паркинсона

Учеными из США и Китая было проведено исследование возможностей метода ультразвуковой компрессионной эластографии в оценке ригидности в покое двугла-

вой мышцы плеча у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). С мая 2014 г. по декабрь 2014 г. компрессионная эластография была проведена 14 пациентам с БП и 10 лицам контрольной группы. Из 14 пациентов у 3 лиц отмечалась выраженная мышечная ригидность (3–4 балла по моторной подшкале UPDRS) и у 11 пациентов – умеренная ригидность (1–2 балла).

Ультразвуковой показатель напряжения оценивался при деформации двуглавой мышцы плеча и подкожных мягких тканей с помощью компрессии весом 1,5 кг (грузом с песком, приложенным к ультразвуковому датчику). Деформация оценивалась с помощью двумерного спекл-трекинга. В группе БП и в контроле определялся показатель отношения компрессии (strain ratio, SR), который вычислялся путем деления средней величины компрессии двуглавой мышцы плеча на среднюю величину компрессии подкожных мягких тканей. Полученные показатели SR сравнивались с помощью непарного t-критерия. Корреляция между SR и баллами мышечной ригидности анализировалась с помощью коэффициента Пирсона.

По результатам проведенной работы значения показателя SR в группе БП и в группе контроля составили 2,65 ± 0,36 и 3,30 ± 0,27 соответственно (p = 0,00011). Выявлена отрицательная корреляционная связь между SR и балльной оценкой по шкале UPDRS (r = –0,78).

Установлено, что оценка показателя SR двуглавой мышцы плеча по отношению к прилежащим тканям может использоваться как количественный биомаркер мышечной ригидности покоя, связанной с БП.

Gao J. et al. Ultrasound strain elastography in assessment of resting biceps brachii muscle stiffness in patients with Parkinson's disease: a primary observation // Clin. Imaging. 2016. V. 40. № 3. P. 440–444.



Внешняя ритмическая стимуляция с помощью Google Glass помогает улучшить ходьбу у пациентов с болезнью Паркинсона

Новые мобильные технологии, такие как “умные очки”, могут помочь улучшить ходьбу у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) с помощью создания внешних стимулов в повседневной жизни. Однако возможности этих устройств предварительно должны быть оценены в клинических исследованиях.

Исходя из таких предпосылок ученые из Нидерландов с помощью созданного приложения для Google Glass исследовали ритмическую визуальную и аудиальную стимуляцию в рамках “лабораторных” условий.

Двенадцать пациентов (средний возраст 66,8 года, средняя длительность заболевания 13,6 года) были протестированы в период окончания действия дозы противопаркинсонических препаратов. Сравнивались несколько ключевых параметров ходьбы (скорость ходьбы, длина шага, вариабельность длины шага, “застывания” при ходьбе), регистрируемые при трех видах внешней стимуляции (метроном, вспышки света, поток вертикальных линий) и без них. Во всех случаях (со стимуляцией и без нее) обследуемые выполняли несколько вариантов ходьбы, различные по сложности. Для регистрации параметров движения при ходьбе к стопам, ногам и тазу были прикреплены 7 инерционных датчиков. С помощью видеозаписи оценивались наличие и тяжесть “застывания” при ходьбе двумя опытными рецензентами. Опыт использования устройства оценивался с помощью интервьюирования пациентов.

При внешней ритмической стимуляции с помощью Google Glass отмечался более ровный и стабильный паттерн ходьбы, особен-

но в усложненных пробах, однако “застывания” при ходьбе стимуляция существенно не уменьшала. Слуховая стимуляция в виде метронома была более эффективна по сравнению с ритмической визуальной стимуляцией и оказалась предпочтительной по опросу пациентов. Обследуемые в целом положительно отзывались об использовании Google Glass и хотели бы использовать этот метод также в домашних условиях.

Таким образом, “умные очки”, такие как Google Glass и подобные, могут использоваться в качестве персонализированного мобильного устройства для стимуляции и улучшения ходьбы у пациентов с БП; при этом, однако, слуховые стимулы представляются предпочтительными по сравнению с ритмическими визуальными.

Zhao Y. et al. Feasibility of external rhythmic cueing with the Google Glass for improving gait in people with Parkinson's disease // J. Neurol. 2016. V. 263. P. 1156–1165.

Сублингвальное применение апоморфина для купирования периодов “выключения” при болезни Паркинсона

Периоды “выключения” негативно влияют на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона (БП), в связи с чем остается потребность в быстром, эффективном и неинвазивном купировании этих эпизодов. Препарат APL-130277 является новой разработанной формой апоморфина, применяемой сублингвально в виде специальной оральной полоски.

Исследователи из Северной Америки провели открытое исследование 2-й фазы. Пациенты в утренние часы в периоды “выключения” получали APL-130277 в дозе 10 мг. Оценка “выключения” и “включения” проводилась по моторной подшкале UPDRS до приема препарата, а также через 15, 30, 45, 60 и 90 мин после приема очередной дозы. В случае нена-

ступления полного “включения” в течение 3 ч доза повышалась на 5 мг до полного “включения” или до достижения максимальной дозы в 30 мг. Доза могла повышаться до двух раз в день в течение 3 дней. Пациенты предварительно в течение 3 дней до применения APL-130277 получали триметобензамид (антиэметик), который им продолжали давать на протяжении всего исследования.

Из 19 пациентов 15 человек (78,9%) на фоне терапии достигали полного “включения”. У всех 15 ответ на препарат в виде полного “включения” развился в течение 30 мин после приема APL-130277, и у 6 из 15 пациентов (40,0%) полное “включение” наблюдалось уже через 15 мин. Средняя длительность “включения” составила $50 \pm 19,4$ мин. Из 15 пациентов у 9 (60,0%) полное “включение” длилось ≥ 90 мин. В исследовании не наблюдалось нежелательных явлений, повлекших прекращение приема препарата. Среди наиболее частых нежелательных явлений были головокружение (36,8%), сонливость (31,6%) и тошнота (21,1%).

Проведенное исследование стало первым, в котором применялась новая сублингвальная форма апоморфина у пациентов с БП. В исследовании показано, что применение APL-130277 является удобным, быстрым и надежным способом купирования периодов “выключения”.

Hauser R.A. et al. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2016. doi: 10.1002/mds.26697.

Долговременный эффект разагилина в лечении болезни Паркинсона

Опубликованные в 2009 г. результаты исследования с отсроченным стартом ADAGIO (Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily – замедление прогрессирования заболевания с

помощью Азилекта, принимаемого 1 раз в день) продемонстрировали преимущества раннего назначения ризагилина в дозе 1 мг в сутки по сравнению с отсроченным началом лечения при болезни Паркинсона (БП).

В 2016 г. этой же группой ученых были оценены результаты продолжения данного исследования (ADAGIO Follow-Up study): анализировалось сохранение преимуществ раннего начала лечения ризагилином, а также изучалась скорость клинического прогрессирования при естественном течении заболевания и соответствующем лечении.

Исследование ADAGIO Follow-Up было начато спустя 26 мес после окончания исследования ADAGIO. Период наблюдения пациентов составил 3 года, в течение которых они получали ризагиллин в дозе 1 мг в сутки и другие препараты для лечения БП. Оценивались следующие показатели: изменения по шкале UPDRS в конце исследования по сравнению с исходными значениями, а также появление значимых клинических проявлений заболевания (включая неустойчивость походки и/или нарушение равновесия, падения, “застывания” при ходьбе, снижение когнитивных функций).

В исследование было включено 683 пациента (58% от всей когорты исследуемых в ADAGIO и 72% от закончивших это исследование). Исходно среднее время после постановки диагноза составило 46,9 мес, суммарный балл по шкале UPDRS – 25,6. По результатам исследования статистически значимых различий между группой ADAGIO с ранним началом лечения и группой с отсроченным стартом выявлено не было – ни по шкале UPDRS (суммарно и отдельно по подшкалам), ни по регистрируемым значимым клиническим проявлениям. По окончании исследования в общей когорте больных ухудшение по шкале UPDRS составило $6,0 \pm 11,6$ балла

(по моторной подшкале $3,3 \pm 8,6$ балла, по подшкале повседневной активности $2,0 \pm 4,0$ балла). В целом у 43,6% пациентов появились неустойчивость походки/нарушение равновесия, у 35,7% – падения, у 26,2% – “застывания” при ходьбе, у 33,1% – снижение когнитивных функций.

Уникальность дизайна, масштаба и организации проведенного исследования ADAGIO таковы, что до настоящего времени продолжается интенсивный анализ тонких нюансов состояния пациентов, получавших с момента дебюта БП ризагиллин в раннем или отсроченном режиме. Предполагается продолжение этого наблюдения и в ближайшие годы, что имеет большое значение для понимания патофизиологии заболевания и механизмов нейропротекции при БП.

Rascol O. et al. Long-term effects of rasagiline and natural history of treated Parkinson's disease // Mov. Disord. 2016. doi: 10.1002/mds.26724.

Дейтетрабенезин в лечении хореи у пациентов с болезнью Гентингтона

Дейтетрабенезин является новой молекулой, в составе которой содержится дейтерий, уменьшающий метаболизирование цитохромом CYP2D6 и увеличивающий период полувыведения активного метаболита. Такой инновационный подход приводит к более стабильному системному воздействию при сохранении ключевой фармакологической активности. Большой группой ученых из США и Канады проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование оценки эффективности и безопасности дейтетрабенезина в лечении хореи при болезни Гентингтона (БГ).

В исследование включены 90 амбулаторных пациентов с БГ (средний возраст 53,7 года, 40 женщин и 50 мужчин), у которых суммарная исходная тяжесть хореи по шкале UHDRS составила 8 баллов и

выше. Набор в исследование проводился с августа 2013 г. по август 2014 г. Пациенты были рандомизированы в группу, получающую дейтетрабенезин ($n = 45$), и в группу плацебо ($n = 45$). Исследование проводилось в 34 центрах, входящих в группу изучения БГ (Huntington Study Group).

Дейтетрабенезин или плацебо титровались до оптимальной дозы на протяжении 8 нед, в течение последующих 4 нед пациенты получали поддерживающую дозу, затем в течение 1 нед наблюдения они препарат не получали.

Первичной конечной точкой было выбрано изменение суммарного балла при оценке хореи от исходного уровня (среднее значение при скрининге и при визите 0) до уровня при поддерживающей терапии (среднее значение при визитах на 9-й и 12-й неделях). Вторичными конечными точками были выбраны доля пациентов, достигших улучшения по шкале оценки общего впечатления пациента об изменении (Patient Global Impression of Change, PGIC) и шкале общего клинического впечатления об изменении (Clinical Global Impression of Change, CGIC), а также изменение баллов по подшкале физического функционирования (SF-36) и изменение по тесту равновесия Берга (Berg Balance Test, BBT).

В группе дейтетрабенезина средний суммарный балл хореи уменьшился с 12,1 до 7,7, тогда как в группе плацебо – с 13,2 до 11,3; среднее различие между группами – 2,5 балла ($p < 0,001$). Улучшение по шкале PGIC наблюдалось у 23 пациентов (51%) в группе дейтетрабенезина против 9 пациентов (20%) в группе плацебо ($p = 0,002$). Улучшение по шкале CGIC наблюдалось у 19 пациентов (42%) в группе дейтетрабенезина против 6 пациентов (13%) в группе плацебо ($p = 0,002$). В группе дейтетрабенезина сумма баллов по шкале SF-36 уменьшилась с 47,5 до 47,4, тогда как в группе плацебо



бо – с 43,2 до 39,9; таким образом, разница в пользу лечения составила 4,3 балла ($p = 0,03$). В тесте равновесия Берга различий между группами выявлено не было ($p = 0,14$). Частота нежелательных явлений была сходной в обеих группах: они включали депрессию, тревогу и акатизию. Таким образом, среди пациентов с хореей при БГ использование дейтетрабеназина по сравнению с плацебо приводило к улучшению движений к 12-й неделе лечения. Требуется дальнейшие исследования для оценки клинической эффективности и безопасности препарата при длительном использовании.

Huntington Study Group et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial // JAMA. 2016. V. 316. № 1. P. 40–50.

Длительная терапия тиамином при болезни Фридрейха

Тиамин (витамин В₁) является кофактором основных ферментов, участвующих в клеточном энергетическом метаболизме. Его дефицит приводит к развитию заболеваний, поражающих как периферическую, так и центральную нервную систему. Предшествующие исследования выявили низкий уровень тиамин в цереброспинальной жидкости и изменения системного метаболизма пируватдегидрогеназы при болезни Фридрейха (БФ).

Исследователи из Италии изучили эффект длительного лечения тиамином пациентов с БФ, оценивая неврологическую симптоматику, эхокардиографические параметры и уровень мРНК гена фратаксина (каузальный ген БФ) в плазме крови. Тридцать четыре пациента с БФ непрерывно получали внутримышечно тиамин в дозе 100 мг дважды в неделю и оценивались по шкале атаксии SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) исходно, спустя 1 мес от начала

лечения и затем каждые 3 мес в течение лечения.

Длительность лечения тиамином составила от 80 до 930 дней. На этом фоне отмечалось уменьшение суммарного балла по шкале SARA – с $26,6 \pm 7,7$ до $21,5 \pm 6,2$ ($p < 0,02$). Более того, сухожильные рефлексы появились у 57% пациентов, имевших арефлексию при исходном осмотре, отмечалось также улучшение глотания в 63% случаев среди пациентов с исходной дисфагией. Клиническое улучшение оставалось стабильным у всех пациентов на протяжении 2 лет лечения. В подгруппе из 13 пациентов, которым было выполнено эхокардиографическое исследование до и в процессе лечения, было выявлено статистически значимое уменьшение толщины межжелудочковой перегородки сердца ($p < 0,02$). Уровень мРНК фратаксина в крови умеренно увеличился у половины пациентов.

Данные результаты показали, что недостаточность тиамин может вносить свой вклад в избирательное повреждение нейронов при БФ. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли тиамин в регуляции активности гена фратаксина с целью исключения плацебо-эффекта, а также для верификации полученных клинических результатов и для подтверждения нейропротективного и восстановительного действия тиамин при БФ.

Constantini A. et al. Long-term treatment with thiamine as possible medical therapy for Friedreich ataxia // J. Neurol. 2016. doi: 10.1007/s00415-016-8244-7.

Мозжечковая атаксия при прогрессирующем надъядерном параличе

Мозжечковая атаксия считается критерием исключения диагноза прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), однако недавно был описан особый вариант ПНП, при котором доминирует мозжечковая атаксия. В связи с этим

целью исследования, проведенного в США, была оценка частоты встречаемости ПНП, проявляющегося преимущественно мозжечковой атаксией, в серии аутопсийных случаев заболевания, а также выявление клинических, патоморфологических и генетических различий вариантов ПНП, проявляющегося мозжечковой атаксией и без таковой.

Для исследования были отобраны 100 случаев с патоморфологически подтвержденным ПНП, исследованные в клинике Мэйо (из общей базы данных, включающей 1085 образцов мозга). Затем из оставшихся 985 случаев были выбраны случаи, в которых значился клинический диагноз “мультисистемная атрофия”, а по данным патоморфологического исследования выявлялась выраженная дегенерация мозжечка. В последующем клинические, патоморфологические и генетические особенности были сравнены в двух группах (ПНП с мозжечковой атаксией и ПНП без таковой). Из группы ПНП один случай (1%) соответствовал критериям ПНП с преимущественно мозжечковой атаксией, при МРТ у этого пациента выявлялась атрофия мозжечка и легкая атрофия среднего мозга. Дополнительно были выявлены 4 случая ПНП, некорректно диагностированные при жизни как “мультисистемная атрофия”. Тяжесть тау-патологии и мозжечковой дегенерации, а также результаты генотипирования тау были сходными в обеих группах.

Несмотря на то что полученные результаты не могут помочь в постановке точного клинического диагноза, они говорят о том, что необходимо помнить о “мозжечковом” варианте ПНП при дифференциальной диагностике различных случаев мультисистемной атрофии.

Koga S. et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: an autopsy study of PSP-C // Mov. Disord. 2016. V. 31. № 5. P. 653–662.