

МАО-В и другие факторы в прогрессировании болезни Паркинсона: проблема нейропротекции

С.Н. Иллариошкин

Одной из задач применительно к болезни Паркинсона (БП) является внедрение в практику новых препаратов, не только обладающих симптоматическим действием, но и влияющих на механизмы прогрессирования нейродегенеративного процесса и манифестацию ключевых этапов в течении БП – лекарственных осложнений, постуральных нарушений, деменции. Среди важнейших факторов прогрессирования и прогноза БП можно выделить генетические, демографические, клинические (форма болезни), а также связанные с сочетанной патологией и характером предшествующей терапии. Решение проблемы нейропротекции при БП зависит от раскрытия ключевых молекулярных звеньев патогенеза БП в ранней и поздней стадиях, идентификации надежных биомаркеров, разработки информативного дизайна клинических исследований и т.д. В настоящее время в рамках этой проблемы большое внимание привлечено к ингибиторам моноаминоксидазы В (МАО-В) – группе противопаркинсонических средств, которые, помимо влияния на обмен дофамина и оксидативную систему мозга, характеризуются *in vitro* наличием самостоятельных нейропротекторных механизмов действия. Представитель нового поколения ингибиторов МАО-В разагилин зарекомендовал себя как удобный и безопасный противопаркинсонический препарат, для которого получены косвенные данные о его способности замедлять течение БП в дебюте заболевания. Если подтверждение нейропротективного потенциала разагилина в различных стадиях БП будет получено в дальнейших многоцентровых исследованиях, этот препарат может сыграть большую роль в реализации превентивной стратегии лечения БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, прогрессирование, факторы риска, нейропротекция, ингибиторы МАО-В, разагилин.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по распространенности в популяции после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание, встречающееся преимущественно у пациентов старших возрастных групп [25]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире общее число пациентов с болезнью Паркинсона составляет около 3,7 млн., а ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни. Основные клинические проявления БП обусловлены гибелью дофаминпродуцирующих нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга, в результате чего развивается дегенерация нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального путей, сопровождаемая общим снижением концентрации дофамина и разбалансировкой взаимодействия дофаминергической и других нейротрансмиттерных систем мозга [1, 6, 40].

Препараты ледодопы – биологического предшественника дофамина – остаются “золотым стандартом” лечения БП, поскольку они не только уменьшают выраженность основных симптомов паркинсонизма, но и значимо улучшают качество жизни пациентов и общий прогноз болезни [2, 7, 26]. Однако, несмотря на высокий первоначальный эффект, через 2–5 лет от начала терапии ледодопой в силу нарастающей гибели нигральных нейронов, снижения “буферных” свойств черной субстанции и извращения профиля

чувствительности постсинаптических стриатных дофаминовых рецепторов у большинства больных БП развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных и недвигательных флуктуаций (феномен “изнашивания” дозы, феномен “включения–выключения”, эффект “пропуска дозы” и др.) и разнообразных лекарственных дискинезий [6, 7]. Другие противопаркинсонические препараты, применяемые в настоящее время (агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, центральные холинолитики), также обладают преимущественно лишь симптоматическим эффектом и не предотвращают дальнейшего прогрессирования нейродегенеративного процесса [4, 36].

Именно поэтому одним из ключевых вопросов сегодня является разработка и внедрение новых подходов к терапии БП, ориентированных на патогенетические основы болезни и ее течение [36]. Неслучаен в этой связи значительный интерес неврологов к особому классу противопаркинсонических средств – ингибиторам моноаминоксидазы В (МАО-В). Фермент МАО-В обеспечивает метаболизирование дофамина в головном мозге до его конечного продукта – гомованилиновой кислоты, а ингибирование активности данного фермента позволяет пролонгировать эффекты синаптического дофамина [2, 51]. Изоформа моноаминоксидазы А (МАО-А) столь же активна в отношении дофамина, но у МАО-В есть два основных преимущества при лечении БП – значительное преобладание в базальных ганглиях (табл. 1) и отсутствие тираминового эффекта (эффекта “сыра”) при одновременном приеме лекарства и пи-

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе и рук. отдела исследования мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

щевых продуктов с высоким содержанием аминокислоты тирамина. Принципиальным отличием ингибиторов МАО-В от других препаратов, применяемых при лечении БП, являются их свойства антиоксидантов и потенциальных нейропротекторов, защитное действие которых *in vitro* было неоднократно воспроизведено на различных экспериментальных моделях паркинсонизма [10, 30, 31, 57].

Следует оговориться, что экстраполяция данных эксперимента на клиническую сферу требует большой осторожности, а клиническое подтверждение “нейропротекции” того или иного препарата всегда вызывает значительные трудности. И прежде чем попытаться оценить потенциал ингибиторов МАО-В с точки зрения их влияния на механизмы прогрессирования БП, целесообразно проанализировать ключевые особенности стадийности и течения нейродегенерации “паркинсонического” типа, представления о которых в последние годы претерпели значительные изменения.

Болезнь Паркинсона характеризуется существованием длительной, многолетней латентной стадии (рис. 1), на протяжении которой нарастающая гибель нейронов не сопровождается появлением отчетливой двигательной симптоматики [3, 24]. Установлено, что первые α -синуклеиновые агрегаты и тельца/невриты Леви в центральной нервной системе появляются в обонятельных луковицах, клетках дорсального ядра блуждающего нерва, ядер шва и ретикулярной формации, и лишь позднее патологический процесс распространяется на средний мозг и, далее, на базальные отделы переднего мозга, мезокортекс и кору больших полушарий [16]. Более того, в латентном периоде БП наиболее ранние признаки α -синуклеиновой патологии выявляются в периферических вегетативных нейронах – клетках мейсснера и ауэрбахова сплетений, дистальных симпатических терминалях, нейронах надпочечников, слюнных желез и кожи, с чем и связаны многообразные премоторные симптомы заболевания (сенсорные, вегетативные и др.) [8, 11, 12, 17, 21, 50]. Конверсия премоторной стадии в моторную знаменует собой гибель не менее 60% нигральных нейронов, причем нейродегенеративный процесс носит нелинейный характер (см. рис. 1): катастрофическая гибель основной массы нейронов происходит в первые 3–4 года заболевания либо даже непосредственно перед клинической манифестацией БП [32]. Поэтому возможности нейропротекции могут быть максимально реализованы именно в латентной стадии БП и в дебюте клинической стадии заболевания. Для эффективного использования этого терапевтического окна требуется разработка надежных прижизненных биомаркеров БП, поиск которых считается в настоящее время одной из наиболее “горячих” точек клинической неврологии [13, 35]. Интересно, что в латентной стадии нейродегенерации при БП определенное влияние на пластические механизмы головного мозга имеют генетические факторы нейротрансмиссии, например

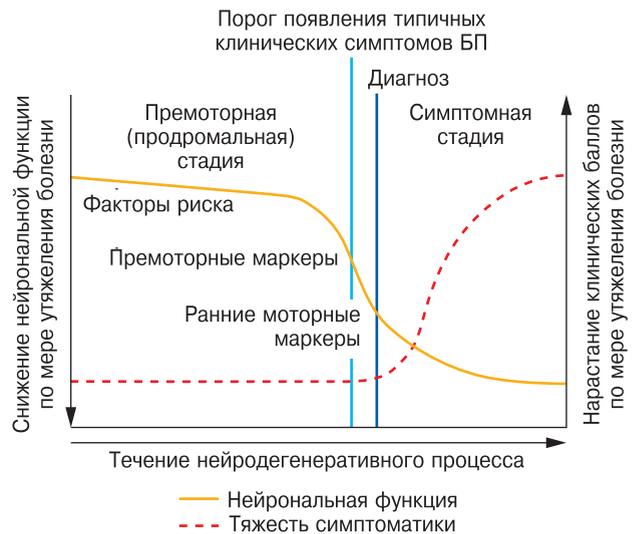


Рис. 1. Динамика нейродегенеративного процесса при БП.

полиморфизмы в генах тирозингидроксилазы, МАО-В и МАО-А [23], что еще раз подчеркивает роль системы моноаминоксидаз в развитии БП.

Задача модификации течения БП является чрезвычайно разносторонней и включает как замедление или приостановку прогрессирования болезни, так и отсрочивание или предотвращение ее начала. При этом необходимо различать термины “нейропротекция” и “нейрорепарация”. **Нейропротекция** в наиболее точном смысле слова означает: а) предотвращение дальнейшей гибели нейронов путем вмешательства в молекулярный патогенез болезни; б) восстановление дегенерирующих нейронов путем компенсации известных метаболических нарушений. Под **нейрорепарацией** принято понимать увеличение числа гибнущих дофаминергических нейронов [9]. Последняя возможность на практике пока недостижима, но и разработка нейропротективной терапии при БП сталкивается со значительными сложностями [49, 52, 53]. Так, несмотря на регулярно составляемые и пересматриваемые списки потенциальных нейропротекторов при БП [27], анализ результатов соответствующих клинических испытаний неуте-

Таблица 1. Распределение МАО-А и МАО-В в тканях

Ткани	Общая активность, %	
	МАО-А	МАО-В
Мозг	20	80
Печень	55	45
Тонкий кишечник	75	25
Почки	25	75
Легкие	55	45
Тромбоциты	5	95
Хромаффинные клетки	5	95
Феохромоцитома	95	5

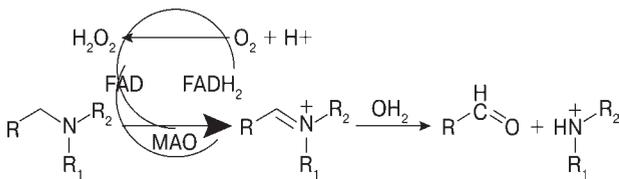


Рис. 2. Общий путь дезаминирования моноаминов под действием MAO.

шителей. Причины неудач предыдущих исследований в области нейропротекции при БП следующие:

- исследуемый препарат неэффективен либо эффект трудно уловить;
- ограничения дизайна исследования (отсутствие биомаркеров, выбор длительности лечения, стадии болезни, дозы препарата и т.п.);
- ограничение возможностей животных моделей;
- ограничения возможностей суррогатных маркеров;
- невозможность разграничить симптоматический и нейропротективный эффекты.

Можно добавить, что на сегодняшний день очевидна значительная гетерогенность (в том числе генетическая) БП, поэтому маловероятно, что какой-либо один “моноэтиологичный” нейропротективный агент окажется эффективным у большинства больных БП. Эти и ряд других существующих проблем делают нейропротекцию при БП особенно сложной областью нейрофармакологии.

Изучению нейропротективных свойств ингибиторов MAO-B посвящены многочисленные исследования. Фермент MAO-B подвергает окислительному дезаминированию большое число субстратов – нейротрансмиттеров, метаболитов, следовых и пищевых аминов, лекарственных препаратов (рис. 2, табл. 2). Так, например, механизм действия известного “паркинсонического” нейротоксина МФТП заключается именно в его конверсии под действием MAO-B в агрессивный окислительный метаболит МФТП⁺ [22]. Поэтому на МФТП-моделях паркинсонизма ингибирование MAO-B защищает дофаминовые нейроны от повреждения. В то же время важнейшей особенностью эффектов MAO-B является также наличие механизмов действия, не связанных собственно с ингибированием фермента и носящих самостоятельный характер [57]. Так, в экспериментах *in vitro*

Таблица 2. Субстраты для окислительного дезаминирования ферментами MAO-A и MAO-B

Нейротрансмиттеры и метаболиты	Следовые и пищевые амины, лекарства
• Дофамин	• Тирамин
• Адреналин	• Триптамин
• Норадреналин	• Октопамин
• Серотонин	• Фенилэтаноламин
• Метанефрин	• Фенилэтиламин
• Норметанефрин	• Синефрин

и *in vivo* с ранней и превентивной нейропротекцией было показано, что ингибиторы MAO-B подавляют МФТП⁺-индуцированный апоптоз на дофаминовых гибридных клетках [28], предохраняют мозг от воздействия 6-гидроксидофамина [14], предотвращают центральную адренергическую денервацию у спонтанно гипертензивных крыс [18], а также защищают культуры мезенцефальных дофаминергических нейронов от глутаматной нейротоксичности [19, 20] и ряда других нейротоксинов [30, 58, 59].

Для ингибиторов MAO-B показан и поздний нейропротективный эффект, связанный как с дезактивирующей активностью в отношении фермента, так и с самостоятельными защитными свойствами этих соединений. В частности, показано, что ингибиторы MAO-B защищают дофаминергические нейроны от МФТП-индуцированной гибели даже спустя 3 дня после воздействия нейротоксина [54]. Ингибиторы MAO-B повышают позднюю выживаемость двигательных нейронов после экспериментальной аксонотомии лицевого нерва [47] или спинальной ишемии [44], защищают культуру мезенцефалических нейронов после удаления из среды факторов роста [46], изменяют взаимоотношения уровня ионов Ca²⁺ и мембранного потенциала путем стимулирования белковой синтеза [55], подавляют транслокацию глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы из цитоплазмы в ядро нейронов [33] и т.д.

Ну а что же в клинике? Как уже было указано выше, задача нейропротекции особенно остро стоит в ранней стадии БП: данная группа пациентов имеет наиболее высокий нейропластический резерв, и стратегия их непрерывного лечения должна быть ориентирована на десятилетия вперед. В этом контексте значимым событием последних лет в области лечения БП стало внедрение в практику ингибитора MAO-B разагилина (Азилект). Разагилин представляет собой селективный необратимый ингибитор MAO-B второго поколения, обеспечивающий в 5–10 раз более сильное ингибирование активности MAO-B по сравнению с селегилином и характеризующийся более благоприятным метаболическим профилем (отсутствие амфетаминового симпатомиметического эффекта, наблюдающегося при расщеплении селегилина) [31].

Эффективность разагилина у пациентов с БП была подтверждена в большом числе крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований. В поздней стадии БП назначение разагилина в дополнение к леводопе сопровождалось достоверным уменьшением выраженности двигательных флуктуаций, увеличением длительности дневного периода “включения” без выраженных дискинезий, улучшением других двигательных показателей (исследование PRESTO) [39], а также значительным снижением дозы леводопы по сравнению с плацебо (исследование LARGO) [42].

Особое звучание получили результаты исследований разагилина у пациентов в начальной стадии БП, прове-

денных по протоколам “отсроченного старта”, – TEMPO (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson’s disease Outpatients, 404 пациента, 52 нед) и ADAGIO (Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily, 1176 пациентов, 72 нед). Следует отметить, что дизайн “отсроченного старта” разработан специально для разделения симптоматического и нейропротективного эффектов изучаемого препарата [29]. В обоих упомянутых исследованиях было показано значительно лучшее состояние двигательных функций у больных, которые с самого начала получали разагилин (в дозе 1 мг в сутки), по сравнению с пациентами, получавшими разагилин с 6-месячной задержкой [37, 38]. Интересно, что выявленные различия между группами сохранялись на протяжении 6 лет и более, что свидетельствует о несомненном влиянии разагилина на фундаментальные механизмы патогенеза БП. При последующем *post-hoc* анализе было установлено, что разагилин позволяет отодвинуть момент назначения дополнительной симптоматической противопаркинсонической терапии, а основным долгосрочным различием между группами “немедленного” и “отсроченного” старта оказались показатели активности в повседневной жизни [43].

Эти результаты были подтверждены и расширены в нашем исследовании у пациентов с начальной стадией БП, не принимавших ранее противопаркинсонической терапии, при назначении им разагилина (1 мг/сут) или токоферола ацетата (100 мг/сут) в течение 24 нед [5]. В сравниваемых группах с 22–24-й недели лечения сформировались статистически значимые различия показателей физической и социальной активности, выражаемые более низкой суммой баллов по шкалам утомляемости и качества жизни в группе разагилина, причем эти различия в пользу разагилина сохранялись и спустя 4 нед после окончания терапии. При анализе динамики симптомов оказалось, что разагилин способствовал статистически значимому регрессу тяжести двигательных проявлений БП (по всей шкале UPDRS и ее частям 2 и 3), тогда как для токоферола наблюдалась обратная закономерность. После отмены препарата указанные тенденции нивелировались, но при этом абсолютные значения показателей тяжести болезни оставались ниже в группе разагилина [5].

Таким образом, данные, полученные в исследованиях последних лет, могут служить косвенным подтверждением того, что в ранней стадии БП ингибитор MAO-B разагилин не только обладает симптоматическим противопаркинсоническим действием, но и способствует позитивному влиянию на течение нейродегенеративного процесса.

Вопрос оценки влияния противопаркинсонического препарата на течение БП неразрывно связан с представлениями и стадийности патологического процесса и выделением определенных “критических” точек (временных событий) в развитии заболевания. Можно выделить несколько таких событий, которые знаменуют собой не только коли-

чественную, но и качественную трансформацию нейродегенеративного процесса и влекут за собой изменение текущей терапевтической парадигмы [24, 41].

1. Появление леводопа-индуцированных дискинезий и флуктуаций клинической симптоматики. Манифестация флуктуаций и дискинезий, имеющих сложный патогенез, является неизбежным событием в истории болезни практически любого пациента с БП. При этом сроки их появления и степень тяжести определяются следующими основными группами факторов:

- факторы, связанные с предшествующей терапией (длительность лечения, доза леводопы, в том числе кумулятивная);
- факторы, связанные со стадией болезни и функциональным резервом мозга (так, на I стадии флуктуации/дискинезии развиваются через 64/66 мес терапии, а на III стадии – уже через 14/24 мес);
- факторы, связанные с демографическими показателями (молодой возраст, женский пол и меньшая масса тела предрасполагают к большей вероятности и тяжести развития флуктуаций и дискинезий);
- генетические факторы (риск появления леводопа-индуцированных осложнений повышается у носителей мутаций и предрасполагающих полиморфизмов в генах *PRKN*, *LRRK2*, *BDNF*, *DAT* и др.).

Для преодоления, отсрочивания или предотвращения указанных лекарственных осложнений предложены разнообразные подходы, однако проблема всё еще ждет своего решения.

2. Появление и прогрессирование постуральных расстройств – застываний, про-, ретро- и латеропульсий, падений и др. Из всех клинических проявлений БП, имеющих недофаминергические механизмы развития и нечувствительных к препаратам леводопы, постуральные расстройства относятся к наиболее инвалидизирующим. Разителен контраст между значительными затратами мультидисциплинарной бригады в рамках комплексной терапии постуральных расстройств (специальные комплексы лечебной физкультуры, стабилграфический баланс-тренинг, транскраниальная магнитная стимуляция, попытки хирургических подходов со стимуляцией педункулопонтинного ядра и других новых “мишеней”) и весьма скромными результатами этих усилий. К факторам риска постуральных расстройств относятся:

- большая длительность заболевания;
- возраст (пожилой), пол (женский);
- форма болезни (акинетико-ригидная форма – наиболее неблагоприятная в плане развития постуральных нарушений);
- симметричное начало болезни;
- наличие сочетанной цереброваскулярной патологии, лейкоареоз;
- когнитивные нарушения;

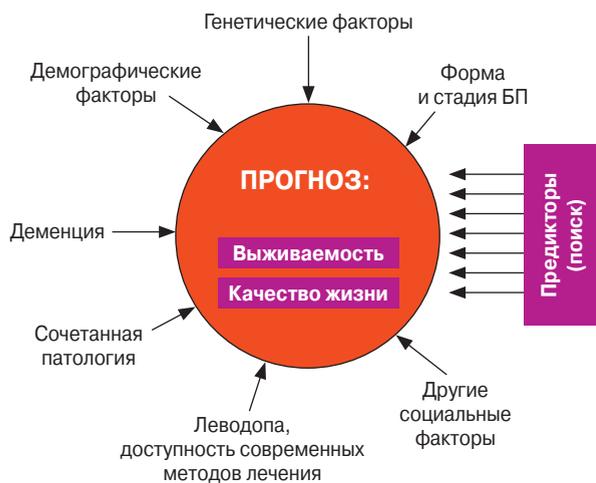


Рис. 3. Факторы, определяющие прогноз при БП.

- периферическая десенситизация (например, наличие полиневропатии того или иного генеза), наличие патологии позвоночника (риск камптокормии);
- застывания при ходьбе, имеющие негативную ассоциацию с генетическим аллелем CYP2D6*4, постуральная неустойчивость и падения – с *apoE-e4*.

Таким образом, выявление соответствующих предикторов и терапия постуральных расстройств при БП – это один из самых серьезных вызовов, стоящих перед современной неврологией.

3. Развитие деменции – этап, связанный с распространением нейродегенеративного процесса (и, в первую очередь, α -синуклеиновой патологии) на область плаща, с определенной предрасположенностью в отношении лобных отделов больших полушарий мозга. Как правило, усиление когнитивного дефицита у пациентов с БП коррелирует с повышенным риском разнообразных психотических эпизодов (как спонтанных, так и медикаментозно обусловленных). Таким образом, драматизм положения больного в связи с развитием деменции обусловлен не только фактом социальной дезадаптации, но и появлением в этой стадии существенных ограничений в приеме противопаркинсонических средств (амантадинов, холинолитиков, агонистов дофаминовых рецепторов), а также наличием прямых противопоказаний к нейрохирургическому лечению. Факторы риска деменции при БП:

- большая длительность заболевания;
- возраст (при дебюте БП до 60 лет деменция появляется через 15 лет или отсутствует, а при дебюте БП после 60 лет обычно в первые 8 лет болезни);
- форма болезни (акинетико-ригидная форма – неблагоприятная);
- наличие выраженной ольфакторной дисфункции;
- наличие цереброваскулярной патологии;
- наличие постуральных нарушений (в первую очередь застываний);
- мутации в генах *GBA*, *MAPT* и др.

Интересны данные о взаимосвязи прогноза БП и наблюдаемых осложнений с некоторыми средовыми факторами и образом жизни пациента [56]. Помимо этого важнейшим фактором течения и прогноза БП является доступность современных методов и технологий лечения (рис. 3). Так, например, в развернутой стадии БП показано положительное влияние на выживаемость больных процедуры глубокой электростимуляции головного мозга [34]. Предполагается, что в определенной степени этот результат обусловлен уменьшением в группе DBS таких аксиальных симптомов, как расстройства глотания, или какими-то другими неидентифицированными факторами, связанными с уменьшением дофаминергической терапии.

Накапливающиеся к настоящему времени многочисленные клинично-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при БП факторы инициации и ранней манифестации заболевания, по-видимому, отличаются от факторов прогрессирования развернутых стадий нейродегенеративного процесса. К таким факторам, играющим дифференцированную роль в “пусковых” механизмах БП и в механизмах ее дальнейшего прогрессирования, относятся: а) истощение энергетического потенциала и гибель нейронов, испытывающих наибольшую “синаптическую нагрузку”; б) реакция глии (этому фактору при нейродегенеративных заболеваниях в последнее время придается всё большее значение); в) аксональный спрутинг; г) носительство определенных аллелей гена α -синуклеина; д) наличие или отсутствие телец Леви и т.д. [15, 45, 48]. Указанные различия механизмов нейродегенерации на разных этапах БП – еще одно серьезное препятствие для внедрения в практику какого-либо одного “универсального” нейропротективного агента. Тем не менее с учетом всех обстоятельств на роль такого препарата с комплексным защитным действием при БП может претендовать именно разагилин. Если подтверждение нейропротективного потенциала разагилина в различных стадиях БП (в том числе в латентной стадии нейродегенерации) будет получено в соответствующих по дизайну исследованиях, этот препарат может сыграть большую роль в реализации не только симптоматической, но и превентивной стратегии лечения БП.

Список литературы

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М., 1988.
2. Иллариошкин С.Н. // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 4. С. 14.
3. Иллариошкин С.Н. и др. // Анн. клин. и фундамент. неврол. 2013. № 2. С. 39.
4. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008. С. 154.
5. Карабанов А.В. и др. // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 38.
6. Экстрапирамидные расстройства: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002.
7. Ahlskog J.E., Muentner M.D. // Mov. Dis. 2001. V. 16. P. 448.
8. Adler C.Y. et al. // Neurology. 2014. V. 82. P. 858.

9. Airavaara M. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2012. V. 18. Suppl. 1. S.143.
10. Am O.B. et al. // Neurosci. Lett. 2004. V. 355. P. 169.
11. Beach T.G. et al. // Acta Neuropathol. 2010. V. 119. P. 689.
12. Beach T.G. et al. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2013. V. 72. P. 130.
13. Berg D. et al. // Eur. J. Neurol. 2013. V. 20. P. 102.
14. Blandini F. et al. // Exp. Neurol. 2004. V. 187. P. 455.
15. Bolam J.P., Pissadaki E.K. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 1478.
16. Braak H. et al. // Neurobiol. Aging. 2003. V. 24. P. 197.
17. Chaudhuri K.R., Naidu Y. // J. Neurol. 2008. V. 255. Suppl. 5. P. 33.
18. Eliash S. et al. // J. Neural Transm. 2005. V. 112. P. 991.
19. Finberg J.P. et al. // J. Neural Transm. 1996. V. 48. Suppl. P. 95.
20. Finberg J.P. et al. // Adv. Neurol. 1999. V. 80. P. 495.
21. Gaig C., Tolosa E. // Mov. Disord. 2009. V. 24. Suppl. 2. P. S656.
22. Glover V., Sandler M. // Inhibitors of Monoamine Oxidase B, Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders / Ed. by I. Szelenyi. Basel, 1993. P. 169.
23. Greenbaum L. et al. // Frontiers Neurosci. 2013. V. 7. Article 52. doi: 10.3389/fnins.2013.00052.
24. Jenner P. et al. // J. Park. Disease. 2013. V. 3. P. 1.
25. Kastan M. et al. // Handbook of Clinical Neurology. V. 83. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. I / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 129.
26. Koller W.C., Tse W. // Neurology. 2004. V. 62. Suppl. 1. P. S1.
27. Pogacic Kramp V., Herrling P. // Neurodegener. Dis. 2009. V. 6. P. 165.
28. Le W. et al. // Neurosci. Lett. 1997. V. 224. P. 197.
29. Leber P. // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1996. V. 10. Suppl. 1. P. S31.
30. Magyar K.B. et al. // J. Neural Transm. 1998. V. 52. Suppl. P. 109.
31. Mandel S. et al. // Brain Res. Rev. 2005. V. 48. P. 379.
32. Marek K. et al. // Neurology. 2001. V. 57. P. 2089.
33. Maruyama W. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001. V. 939. P. 320.
34. Ngoga D. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. V. 85. P. 17.
35. Noyce A.J. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. V. 85. P. 31.
36. Olanow C.W. et al. // Mov. Disord. 2011. V. 26. P. 1003.
37. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2002. V. 59. P. 1937.
38. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 561.
39. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 241.
40. Perl D.P. // Handbook of Clinical Neurology. V. 83. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. I / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 205.
41. Rajput A.H. et al. // Neurology. 2009. V. 73. P. 206.
42. Rascol O. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 947.
43. Rascol O. et al. // Lancet Neurol. 2011. V. 10. P. 415.
44. Ravikumar R. et al. // Exp. Neurol. 1998. V. 149. P. 123.
45. Ritz B. et al. // PLoS One. 2012. V. 7. e36199.
46. Roy E., Bhard P.J. // Neuroreport. 1993. V. 4. P. 1183.
47. Salo P.T., Tatton W.G. // J. Neurosci. Res. 1992. V. 31. P. 394.
48. Savitt J.M. et al. // J. Clin. Invest. 2006. V. 116. P. 1744.
49. Schapira A.H.V. // Eur. J. Neurol. 2008. V. 15. Suppl. 1. P. 5.
50. Shannon K.M. et al. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 716.
51. Singh N. et al. // Prog. Neurobiol. 2007. V. 81. P. 29.
52. Stocchi F. // Handbook of Clinical Neurology. V. 84. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 17.
53. Streffer J.R. et al. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 651.
54. Tatton W.G. et al. // J. Neural Transm. 1996. V. 48. P. 45.
55. Wadia J.S. et al. // J. Neurosci. 1998. V. 18. P. 932.
56. Wills A.-M.A. et al. // Mov. Disord. 2013. V. 28. P. 380.
57. Youdim M.B.H., Riederer P.F. // Handbook of Clinical Neurology. V. 84. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 94.
58. Yu P.H. et al. // J. Neurochem. 1994. V. 63. P. 1820.
59. Zhang et al. // J. Neurochem. Res. 1996. V. 43. P. 482.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА "АТМОСФЕРА"



Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях (Серия "Двигательные расстройства").

Авторы Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю.

Монография посвящена ультразвуковой оценке ряда диагностически значимых нейровизуализационных феноменов при основных экстрапирамидных заболеваниях – идиопатическом и атипичном паркинсонизме, эссенциальном треморе, дистонии, наследственных нейродегенерациях, проявляющихся двигательными расстройствами и др. Обобщена роль наиболее информативных на сегодняшний день биомаркеров экстрапирамидных заболеваний, подробно рассмотрены методические аспекты применения ультразвука при исследовании структур головного мозга, представлен большой собственный опыт авторов в области транскраниальной сонографии у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями с особым акцентом на изучении болезней Паркинсона. 176 с., ил.

Для неврологов, специалистов в области ультразвуковой диагностики, рентгенологов, нейрофизиологов, а также клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.



Интенсивная терапия в пульмонологии / Под ред. Авдеева С.Н. (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Двухтомная монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении хронической обструктивной болезни легких, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Во втором томе рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбоэмболии легочных артерий, кровохарканье и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1, 304 с., ил. Т. 2, 312 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.

Эти и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51