

Латинская Америка, прогресс науки и судьба ученого (размышления по итогам XXII Всемирного конгресса по неврологии)

С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

С 31 октября по 5 ноября 2015 г. в столице Чили Сантьяго проходил XXII Всемирный конгресс по неврологии. Это официальное научное мероприятие Всемирной федерации неврологов проводится каждые 2 года, причем место проведения очередного конгресса выбирается как с учетом вклада ученых страны-кандидата в развитие нейронаук, так и в целях поощрения развития неврологии в конкретном государстве либо регионе. Выбор Чили в ка-



Рис. 1. Сантьяго – город, устремленный в будущее.



Рис. 2. CasaPiedra – конгресс-центр в Сантьяго, место проведения XXII Всемирного конгресса по неврологии.

честве места проведения очередного конгресса был не случайным – страна является одним из наиболее быстро развивающихся государств Латинской Америки, нуждающимся в развитии и внедрении новейших научных медицинских технологий (рис. 1). В странах южноамериканского континента в настоящее время наблюдается всё возрастающий интерес к нейронаукам, что способствовало появлению большого количества молодых специалистов-неврологов. Подобные мероприятия традиционно служат площадкой для общения и обмена опытом специалистов со всего мира, а для молодых врачей являются возможностью прослушать лекции и доклады ведущих ученых в области нейронаук, повысить свой образовательный уровень.

Мероприятие проходило в престижном районе Сантьяго – Витакуре, в конгресс-центре CasaPiedra (рис. 2). Обширная научная программа конгресса была представлена 11 пленарными сессиями, 30 учебными курсами, а также региональными симпозиумами. Тематика конгресса охватывала практически все области неврологии и нейронаук, но особый акцент был сделан на современных достижениях в области нейрофизиологии, нейрорадиологии и нейровизуализации, нейрореабилитации, нейрогенетики. Большое количество докладов было посвящено различным аспектам изучения дегенеративных заболеваний нервной системы, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, мозжечковые дегенерации и т.д.

Болезни Гентингтона (БГ), этой своеобразной “модели” классической нейродегенерации

ции, было уделено достаточное внимание – 9 постерных докладов и устных сообщений. Все доклады были весьма разноплановы. Так, J.M. Burgunder (Швейцария), глава исполнительного комитета EHDN (European Huntington's Disease Network – Европейская сеть по борьбе с болезнью Гентингтона), в своем докладе уделил особое внимание новейшим достижениям в расшифровке молекулярных механизмов патогенеза БГ, служащим основой для разработки рациональной патогенетической терапии заболевания; ее цель – уменьшение тяжести клинических проявлений БГ путем снижения содержания аномального белка гентингтина и коррекции патологического процесса на клеточном уровне. Автор отметил, что патогенетическая генная терапия БГ успешно протестирована на клеточных и животных моделях заболевания, а сейчас наступила фаза проведения клинических исследований на добровольцах. В то же время в докладе уделено внимание проведенным в последнее время крупным когортным исследованиям, позволившим лучше представить клинические проявления и течение БГ, особенно на пресимптоматической и ранней стадиях заболевания. Указано, что эти исследования позволили достигнуть реального прогресса в разработке биомаркеров БГ, необходимых для проведения клинических исследований. В заключение своего выступления J.M. Burgunder отметил характерные особенности БГ, сделавшие ее уникальной моделью для разработки патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний, – это моногенное наследственное заболевание с полной пенетрантностью мутантного гена, имеющее длительную пресимптоматическую стадию, потенциально весьма подходящую для применения разнообразных терапевтических стратегий.

Сообщение K. Hasegawa было посвящено эпидемиологии БГ в Японии. Им был проанализирован большой массив данных из национального Информационного центра по борьбе с трудноизлечимыми заболеваниями и информационной базы Министерства здравоохранения Японии. Выявлено, что распро-

страненность БГ в Японии примерно в 10 раз ниже, чем в среднем в странах Европы и США. Большинство пациентов, как и в других странах, получают разнообразную симптоматическую терапию, включая тетрабеназин, типичные и атипичные нейролептики, антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина, оставаясь при этом социально изолированными, нередко даже внутри своих собственных семей. Сделан вывод о настоятельной необходимости осуществлять более широкую социальную поддержку пациентов с БГ и отягощенных семей.

Интересное постерное сообщение было продемонстрировано С. Kutz из США. В исследовании на основе анализа материалов американского обсервационного исследования COHORT (Cooperative Huntington's Observational Research Trial) была сделана попытка оценить возможную корреляционную связь между частотой и степенью тяжести суицидальных идей у больных БГ и степенью экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в мутантном гене заболевания. Автор отметил, что имеется отчетливая корреляционная связь между частотой высказывания суицидальных мыслей и идей у пациентов с БГ и большей степенью экспансии CAG-повторов, однако при этом не было выявлено отчетливой связи между тяжестью суицидальных мыслей и количественной характеристикой генетического дефекта.

Доклад С. Shaw из Великобритании был посвящен анализу многочисленных этических проблем, с которыми приходится сталкиваться профессионалам при обследовании и ведении пациентов с фатальными нейродегенеративными заболеваниями – БГ и боковым амиотрофическим склерозом. Особое внимание было уделено этико-деонтологическим аспектам проведения пресимптомной и предымплантационной ДНК-диагностики при БГ, а также новым проблемам, возникшим в рамках планируемого начала проведения широких клинических исследований безопасности и эффективности генной терапии при этих нозологиях.



Хорватские исследователи (M. Relja et al.) представили комплексную оценку клинических и генетических характеристик БГ в Хорватии на основании более чем 30-летнего опыта наблюдений. За указанный период в этой небольшой балканской стране была собрана информация о 95 пациентах, страдающих БГ. Интегральная оценка изученной когорты позволила специалистам сделать вывод об отсутствии какой-либо специфики в клинической картине, течении и генетических характеристиках БГ по сравнению с популяциями стран Западной Европы.

Доклады исследователей из региона проведения конгресса – Латинской Америки были следующие.

Постерный доклад группы специалистов из Бразилии (P.C. Azevedo et al.) был посвящен малоизученной проблеме – морфометрической оценке степени изменений серого вещества мозжечка у больных БГ с помощью метода воксел-ориентированной морфометрии. Авторами выявлено, что у больных наблюдается увеличение массы серого вещества в зонах I–IV передних мозжечковых долек, ответственных за контроль движений верхних конечностей, языка, орофациальной области, а также за координацию движений мышц при ходьбе и речи. Эти регионы тела практически всегда вовлекаются в формирование гиперкинезов при БГ. Авторы сделали вывод о более существенном нарушении структур мозжечка при БГ, чем это считалось ранее.

Аргентинские исследователи (M. Fossa Riglos et al.) представили редкое клиническое наблюдение при БГ – случай кататонии у пациента 22 лет. Авторами была освещена важная этическая проблема – отказ от проведения электросудорожной терапии этому больному по причине противоречия принципам доказательной медицины. Сделан вывод о необходимости междисциплинарного сотрудничества специалистов для выработки консенсусных решений в подобных редких случаях.

Сообщение исследователей из Колумбии и Аргентины (E.N. Murcia et al.) было посвящено анализу чувства сострадания (эмпатии) в

семьях,отягощенных БГ, из региона Колумбийских Карибов. Оценивались как симптомные пациенты, так и их родственники из группы риска по развитию БГ в сопоставлении с контрольной группой (здоровые индивидуумы). Выявлено частичное нарушение этого чувства у симптомных больных БГ, нередко на премоторной стадии заболевания. Сделан вывод о важности выявления и всесторонней оценки подобных психологических характеристик на самых ранних этапах заболевания, так как появление этих симптомов свидетельствует о развитии ранней клинической стадии БГ и может послужить основой для разнообразных терапевтических подходов.

Следующее клиническое сообщение хотелось бы отметить особо. Неврологи из Боливии (M. Gonzales et al.) описали два типичных клинических случая БГ в разных семьях. Авторы указали, что смогли провести генетическое исследование и подтвердить клинический диагноз у обоих пациентов и у их родственников, однако точная количественная оценка степени экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT* в их стране недоступна. Это сообщение ярко отделило специфику региона проведения конгресса. Южная Америка – по-прежнему развивающийся регион с большим количеством стран, подобных Боливии, которые обладают весьма ограниченным научно-технологическим потенциалом. Важно, что даже в подобных стесненных условиях специалисты пытаются приобщиться к исследовательской работе, быть на острие современной науки. В этой связи уместно отметить, что многие достижения нейронаук в процессе исследования молекулярной природы БГ были бы невозможны без изучения одной из популяций Южной Америки. Речь идет о конгломерате индейских племен, компактно расселенных в области озера Маракайбо на северо-западе Венесуэлы (рис. 3). Фактически это крупнейший изолят БГ в мире с распространенностью заболевания, достигающей чудовищных значений – 2450 (!) случаев на 100000 населения (почти в 1000 раз больше, чем в среднем в других регионах мира). Кроме

того, большое количество случаев БГ зарегистрировано в Колумбии, Перу и Бразилии. Не случайно на прошедшем в 2013 г. в Рио-де-Жанейро Всемирном конгрессе по БГ были озвучены тревожные цифры – этим заболеванием в Латинской Америке страдает более 20 000 человек. Еще больше имеется носителей мутантного гена БГ, которые неизбежно заболеют в определенном возрасте. Большинство отягощенных семей в Южной Америке имеют низкие доходы и испытывают трудности с доступом к социальным услугам и качественной медицинской помощи.

С целью обеспечения максимально возможной помощи семьям из Латинской Америки, отягощенным БГ, несколько лет назад был создан гуманитарный проект Factor-H. Этот проект является детищем Игнасио Муньос-Санжуана (I. Muñoz-Sanjuán, CHDI (Cure Huntington's Disease Initiative) Foundation, Лос-Анджелес, США). Американский молекулярный нейробиолог латиноамериканского происхождения, он координирует деятельность свыше 300 исследователей по всему миру, которые последовательно трудятся над решением задачи по разработке эффективного этиопатогенетического лечения БГ. “Но в то время как мы работаем над этим, мы должны сделать что-то для жизни людей, пострадавших от БГ в Латинской Америке”, – объясняет он. – Здесь больше людей, страдающих от БГ, чем где-либо еще в мире. С учетом генетической природы заболевания, истории колонизации континента, БГ, как правило, встречается в довольно крупных и хорошо очерченных кластерах. Отягощенным семьям приходится заботиться о нескольких пострадавших членах семьи на различных стадиях заболевания, причем делать это в сложных условиях жизни. Целями проекта Factor-H являются повышение качества жизни этих семей, повышение информированности людей, мобилизация общества для оказания социальной и медицинской помощи, сбор средств для удовлетворения материальных потребностей этих семей, решение законодательных вопросов, которое будет способствовать доступу к программам



Рис. 3. Карта северо-запада Венесуэлы, включая озеро Маракайбо.

государственной помощи”. Цель проекта Factor-H не следует, однако, путать с любой программой на научной основе, настаивает Муньос-Санжуан. “Но те, кто занимается научными исследованиями в области БГ, не должны быть безучастными к страданиям жертв БГ в Латинской Америке, которые дали так много, а получили так мало взамен. В ближайшее время не будет так, что люди с БГ будут иметь возможность принимать эффективное лекарство и станут танцевать танго как профессиональные танцоры, но в то же время, возможно, мы сможем сделать их жизнь немного менее трудной”. А член комитета проекта Factor-H Клаудиа Перандонес (C. Perandones, Буэнос-Айрес, Аргентина) описывает задачу улучшения жизни людей с БГ, живущих в Южной Америке, особенно в Венесуэле, как частный долг, который общество должно погасить: “Латинская Америка занимает особое место в истории изучения БГ. Всё, что мы знаем сегодня о БГ, в значительной степени стало возможным благодаря проявлению доброй воли и сотрудничеству жителей района озера Маракайбо. Тем не менее они по-прежнему ужасно страдают от этой болезни. Кроме того, этим семьям часто приходится бороться за скудные материальные ресурсы, работу, а также жить в таких домах, где проживает сразу несколько семей и которые часто заливаются в сезон дождей. Мы должны быть в состоянии дать им что-то лучше, чем они имеют сейчас, за то, что они внесли свой вклад в научно-исследовательские работы по БГ”.



Рис. 4. Нэнси Векслер (фото 2015 г.).

Американский генетик и нейробиолог, профессор нейропсихологии в Колумбийском университете (Нью-Йорк), ученый-новатор Нэнси Векслер (N. Wexler, род. 1945 г.) (рис. 4) внесла решающий исторический вклад в изучение популяции района озера Маракайбо и

весомую лепту в открытие молекулярной природы БГ. Отец Векслер, Милтон, был психоаналитиком и клиническим психологом, а ее мать, Леонора, – генетиком. Дед Нэнси страдал БГ и умер, когда его дочери Леоноре было всего 15 лет. Впоследствии мать Нэнси также заболела БГ, кроме того, этим заболеванием страдали еще несколько родственников по линии матери. Эта трагедия в семье оказала решающее влияние на Нэнси при выборе рода научной деятельности, тем более что в 1968 г. Милтон Векслер основал Фонд наследственных болезней (Hereditary Disease Foundation), основной задачей которого стало финансирование проектов, направленных на борьбу с тяжелыми наследственными заболеваниями человека. Нэнси Векслер получила степень доктора философии в области клинической психологии, но вместо этого решила работать в

области генетики и молекулярной биологии, всесторонне изучая молекулярные основы БГ. Нэнси и ее сестра Элис принимали активное участие в создании фонда своего отца, стали его попечителями, а Нэнси впоследствии – президентом фонда (рис. 5). “Моя мать умерла от БГ, и она была ученым. Мой отец был ученым тоже, и поэтому мы сказали друг другу – давайте найдем лекарство”, – вспоминала Н. Векслер.

В 1976 г. Конгресс США сформировал комиссию по борьбе с БГ. В рамках своей научной работы Нэнси Векслер с командой отправилась в Барранквитас и Лагунетас, два населенных пункта на озере Маракайбо в Венесуэле. Начиная с 1979 г. команда Векслер посещала Венесуэлу в течение более 20 лет, вплоть до 2002 г., взяв свыше 4000 образцов крови для экстракции ДНК и собрав информацию о 18000 пациентов с БГ и членов их семей, что стало основой для разработки общей родословной (рис. 6). Сохранилось множество документальных свидетельств общения Нэнси с коренным населением области озера Маракайбо в процессе поголового обследования изолята (рис. 7). Колоссальный клинический и генетический материал позволил Нэнси Векслер стать одним из ключевых членов группы исследователей, работавших под руководством Дж. Гузеллы (J. Gusella) в Гарвардском университете, которые в 1983 г. картировали ген БГ на коротком плече 4-й хромосомы, а впоследст-



Рис. 5. Милтон Векслер и его дочери Нэнси и Элис.



Рис. 6. Нэнси Векслер на фоне родословной изолята с озера Маракайбо.

вии идентифицировали мутацию, экспансию тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT* (гентингтин). В результате был разработан простой и надежный метод ДНК-диагностики носительства мутантного гена БГ, а весь материал, собранный Нэнси Векслер, лег в основу глубоких исследований молекулярной биологии заболевания. Следует отметить, что сама Нэнси отказалась от прохождения ДНК-тестирования. К большому сожалению, в возрасте около 60 лет у Нэнси Векслер начали развиваться симптомы БГ – в отличие от сестры Элис она унаследовала мутантный ген заболевания от матери. Тем не менее Нэнси продолжала по мере сил и возможностей заниматься исследованиями, участвовать в конференциях (рис. 8). На своем собственном клиническом опыте Нэнси убедилась в пользе применения тетрабеназина для коррекции хореических гиперкинезов у пациентов с БГ и во многом способствовала одобрению применения этого препарата при БГ со стороны FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США). По состоянию здоровья Нэнси не смогла посетить конгресс в Сантьяго, но ее аура, несомненно, присутствовала в залах Casa Piedra. Нэнси Векслер – яркий пример ученого-подвижника, жертвовавшего собой в изнурительных экспедициях в район озера Маракайбо в тропической и субэкваториальной Южной Америке во имя достижения благородной цели – разработки средств диагностики и борьбы с тяжелым фатальным наследственным заболеванием.

Научный форум в столице Чили прошел успешно – XXII Всемирный конгресс по неврологии посетили свыше 3500 неврологов и специалистов в области нейронаук более чем из 120 стран мира. В рамках конгресса проводилось ставшее популярным научное соревновательное мероприятие – “Битва разумов” (Tournament of the Minds) в формате состязания команд из разных стран, позволившее продемонстрировать участникам не только силу научного интеллекта, но и преимущества национальных неврологических



Рис. 7. Нэнси Векслер в экспедиции на озере Маракайбо: а – с ребенком, страдающим ювенильной формой БГ; б – встреча с пациенткой.



Рис. 8. Российские участники (С.А. Ключников и С.Н. Иллариошкин) на конгрессе EHDN (Бланкенберг, Бельгия, 2006 г.) вместе с Нэнси и Элис Векслер.

школ. Следующий Всемирный конгресс неврологов пройдет в сентябре 2017 г. в древней столице Японии – Киото.