

Проблемы двигательных расстройств в материалах I Конгресса Европейской академии неврологии (20–23 июня 2015 г., Берлин)

Н.В. Титова, Е.А. Катунина

*Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва)*

В июне 2015 г. в Берлине состоялось историческое событие. В столице Германии прошел I Конгресс новой крупнейшей профессиональной неврологической ассоциации – **Европейской академии неврологии** (European Academy of Neurology, EAN), созданной в 2014 г. в результате слияния Европейского неврологического общества (ENS) и Европейской федерации неврологических обществ (EFNS). Конгресс собрал 6400 участников из 106 стран и охватил весь спектр проблем современной неврологии, включая двигательные расстройства (movement disorders).

Большой интерес вызвал семинар “Металлы и двигательные нарушения”. На нем был подробно представлен клинико-генетический спектр нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся накоплением железа в головном мозге, рассмотрены основные звенья патогенеза и характерные МР-томографические паттерны. Было подчеркнуто, что список заболеваний из данной группы, включающий уже около 10 нозологических форм, с большой вероятностью будет постепенно расширяться. Представлен первый анализ пилотного исследования хелатирующей терапии (препарат деферипрон), направленной на выведение избытка железа из тканевых депо. Особое внимание на семинаре было посвящено приобретенным и генетически обусловленным (мутации в гене *SLC30A10*) нарушениям обмена марганца, а также гепатолентикулярной дегенерации, связанной с патологией меди. Было показано, что при накоплении

марганца в головном мозге основой лечения *SLC30A10*-ассоциированной патологии является пожизненное использование хелатирующего препарата натрия-кальция эдетата и препаратов железа – конкурентного ингибитора всасывания марганца в кишечнике.

На сессии коротких устных докладов S. Covaco из Португалии доложил результаты исследования вариантов гена *DRD3* у 249 пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и импульсивно-компульсивными расстройствами (ИКР). Объектом исследования стал полиморфизм rs6280 в данном гене: Т-аллель встречался у 84% пациентов с БП, С-аллель – у 57%. При этом генотип Т/Т определялся у 43% больных, Т/С – у 41%, а С/С – у 16%. Все пациенты с ИКР имели Т-аллель гена. Ни у одного пациента с генотипом С/С не было выявлено нарушений импульсного контроля. Таким образом, наличие Т-аллеля гена *DRD3* rs6280 можно считать фактором риска развития ИКР. Авторы исследования предполагают, что у пациентов с БП и Т-аллелем rs6280 снижена функция обратного контроля D₃-ауторецепторов. Это снижает постсинаптический ингибиторный контроль выделения дофамина в регионах мозга, ответственных за процесс поощрения, что может приводить к усилению потребности в одобрении своих действий.

Для лечения осложненных стадий БП всё более широко начинают использоваться инвазивные методики, реализующие стратегию постоянной дофаминергической стимуляции. N. Giladi (Израиль) в своем докладе озвучил



результаты изучения фармакокинетического профиля препарата леводопы-карбидопы для подкожной инфузии ND0612 с помощью специального помпового механизма у 16 пациентов с БП и моторными флуктуациями. Оценивались безопасность, переносимость и фармакокинетические особенности препарата при 6-кратном режиме дозирования по сравнению со стандартной схемой лечения пероральным препаратом леводопы-карбидопы, а также фармакокинетические характеристики при 8-часовом введении жидкой формы леводопы-карбидопы. Подкожное введение обеспечило уменьшение флуктуаций плазменного уровня леводопы, что выразалось в уменьшении индекса флуктуаций по сравнению с пероральным препаратом леводопы ($p < 0,0001$). Была отмечена хорошая переносимость данной формы препарата: лишь в единичных случаях у пациентов имели место легкие преходящие местные реакции в области инфузии в виде подкожных узелков.

Симпозиум “Деменция и паркинсонизм” открыло выступление Н. Reichmann (Германия), посвященное синуклеинопатиям с когнитивными нарушениями. К этим заболеваниям, согласно современным представлениям, относятся БП с деменцией, деменция с тельцами Леви (ДТЛ), мультисистемная атрофия (МСА). Разработка генетических методов исследований и выявление носительства различных мутаций открыли возможность изучения когнитивных функций в генетически однородных группах пациентов с БП. В 2015 г. были опубликованы результаты исследования когнитивного профиля пациентов с *LRRK2*-ассоциированной формой БП. К МРТ-предикторам развития когнитивных нарушений у таких больных относится снижение объема гиппокампа, причем отмечена обратная зависимость между объемом гиппокампа и временем до начала снижения когнитивных функций. Характерной особенностью другой синуклеинопатии – ДТЛ – при функциональной нейровизуализации, в отличие от БП с деменцией, является увеличение захвата ^{11}C -PIB – радиолиганда, метящего отложения амилоида.

Предиктором быстрого развития ДТЛ служит появление обонятельной дисфункции у пациента с идиопатическим нарушением поведения в фазу сна с быстрым движением глаз. Представлены различия в спектре когнитивных нарушений у пациентов с паркинсоническим и мозжечковым вариантами МСА.

Второй доклад симпозиума (Scarpini E., Италия) был посвящен протеинопатиям (тау-синдромам и заболеваниям, ассоциированным с патологией белка TDP-43). Автор рассмотрел фенотипический спектр таупатий с паркинсонизмом. Показано, что клиническая картина тау-патологии зависит от распространенности в мозге гистопатологических изменений: при прогрессирующем надъядерном параличе они выявляются в моторной коре, полосатом теле, черной субстанции и субталамическом ядре; при кортикобазальной дегенерации – в коре, базальных ганглиях, таламусе и стволе с наибольшими изменениями в области переднего мозга. Значительная часть доклада касалась лобно-височной лобарной дегенерации (ЛВЛД) – гетерогенной, с точки зрения клинических проявлений и патологических изменений, группе заболеваний, включающей в себя болезнь Пика, фронтальную дегенерацию неальцгеймеровского типа, первичную прогрессирующую афазию, лобно-височную деменцию, лобно-височную деменцию–паркинсонизм, комплекс Пика, семантическую деменцию и др. Аутосомно-доминантное наследование лобно-височной деменции может быть связано с мутацией в гене *MAPT* на 17-й хромосоме. Нейропатологические исследования при ЛВЛД показали скопления телец Пика и тау-позитивных нейрофибриллярных клубочков в нейронах и глиальных клетках. Однако часть случаев ЛВЛД характеризуется патологией не тау-белка, а белков TDP-43 или FUS. У пациентов с тау-негативной лобно-височной деменцией была идентифицирована мутация в гене програнулина (*PGRN*) на 17-й хромосоме. Биохимическое исследование при ЛВЛД показало значимо сниженный уровень белка програнулина в плазме крови у носите-

лей мутаций гена *PGRN*. Эти данные лежат в основе рекомендации использовать уровень програнулина в плазме крови как потенциальный биомаркер для идентификации носителей генетического дефекта *PGRN*. При другом синдроме — боковом амиотрофическом склерозе с лобно-височной деменцией — молекулярно-генетическое исследование чаще всего выявляет гексануклеотидный повтор в гене *C9orf72*, наличие которого клинически сопряжено с психотическими симптомами, поведенческими нарушениями, снижением памяти и признаками паркинсонизма.

Последний доклад сессии был посвящен лечению деменции с паркинсонизмом (Rohrer J., Великобритания). Были представлены положительные результаты 20-недельного исследования ривастигмина у 120 пациентов с ДТЛ и 12-недельного исследования донепезила у 140 пациентов с ДТЛ с последующим годовым наблюдением.

Большой интерес вызвал симпозиум “Настоящее и будущее в лечении двигательных расстройств”. О. Rascol (Франция) обобщил ряд новых подходов к терапии БП. В настоящее время продолжают поиски препаратов, способных замедлить течение заболевания. В частности, ведется изучение потенциала ингибиторов LRRK2-киназы, а также стратегий блокировки агрегации и распространения α -синуклеина в головном мозге (вакцина AFFITOPE). Выявление нейропротекторных свойств глюкагоноподобного пептида-1 на моделях МРТГ-индуцированного паркинсонизма у мышей послужило началом работ по изучению нозомодифицирующего эффекта препарата ликсисенатид, который является агонистом глюкагоноподобного пептида-1. В настоящее время проводится 12-месячное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование этого препарата у пациентов с ранними проявлениями БП. Другим направлением терапии БП, требующим изучения, является использование препаратов, связывающих железо. К 2020 г. планируется завершить многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование

в параллельных группах по изучению способности препарата деферипрон, являющегося пероральным хелатором железа, модифицировать течение БП.

На сегодняшний день леводопа остается наиболее эффективным препаратом у пациентов с БП, однако осложнения ее многолетнего применения представляют собой весьма значимую проблему неврологии. Поэтому поиск новых форм леводопы чрезвычайно актуален. Стали известны результаты 13-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования новой формы леводопы-карбидопы с замедленным высвобождением (IPXO66) у 471 пациента с развернутыми стадиями БП. В группе пациентов, получавших эту форму леводопы, по сравнению со стандартным препаратом отмечено уменьшение периода “выключения” на 1,7 ч. Новой формой доставки леводопы может быть введение препарата ND0612 через механизм “помпа—пластырь”, что обеспечивает более стабильную концентрацию леводопы в плазме крови. Быстрое уменьшение моторной симптоматики у пациентов с эпизодами OFF-состояний было продемонстрировано в исследовании с помощью ингаляционной интраназальной формы леводопы CVT-301.

Другие группы противопаркинсонических препаратов также продолжают пополняться — это новый ингибитор КОМТ опикапон и новый ингибитор МАО-В сафинамид. Достигнутый уровень генной инженерии позволяет создавать векторные системы, нацеленные на разные типы клеток и участки генома человека. Продолжаются исследования (фаза 1/2) генной терапии БП с помощью генетических конструкций на основе лентивирусов (ProSavin). Методика обеспечивает длительную экспрессию генов, ответственных за синтез дофамина, после адресной доставки в нейроны центральной нервной системы. К недофаминергическим препаратам, потенциал которых при БП еще до конца не раскрыт, относятся A2A-аденозиновые антагонисты (истрадефиллин, преладенант, тозаданант), антагонисты глутамата (мавоглурант), агонисты 5HT-рецепторов. При

леводопаиндуцированных дискинезиях изучаются препараты, влияющие на разные медиаторные системы: саризотан – 5HT_{1A}-агонист (фаза III), AFQ056 – mGluR5-модулятор (фаза II/III) и др. Положительный эффект в отношении дискинезий был получен в исследовании (фаза IIb) новой пролонгированной формы амантадина.

Новые терапевтические стратегии при болезни Гентингтона (БГ) озвучил профессор G.V. Landwehrmeyer (Германия). Перспективным направлением считается генная терапия для подавления синтеза мутантного белка гентингина. Существует возможность конструировать специфические ингибиторы экспрессии любого представляющего интерес гена, основываясь лишь на знании его нуклеотидной последовательности. Продолжается двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование интратекального введения конструкции ISIS-НТТ_{Rx} у пациентов с ранними проявлениями БГ для выяснения безопасности, переносимости, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата. ISIS-НТТ_{Rx} является бессмысловым олигонуклеотидом, который комплементарен определенному фрагменту мРНК, благодаря чему способен образовывать с ней гибриды и ингибировать ее трансляцию, блокируя тем самым выработку патологического гентингина. Другой способ вызвать деградацию РНК – это использование метода РНК-интерференции, т.е. подавление экспрессии мРНК с помощью короткой двуцепочечной РНК, имеющей с ней гомологию. Однако остро стоит вопрос доставки подобных субстанций точно в структуру-мишень мозга. В разработке сейчас находится специальное устройство, состоящее из ультратонкого катетера, помещаемого прицельно в головной мозг и соединенного с помощью подкожно расположенной трубки с помповым механизмом. Еще одной возможностью супрессии синтеза гентингина может служить внутримозговое введение генно-инженерных конструкций в составе вектора на основе аденоассоциированного вируса. В докладе также были приведены обнадежива-

ющие результаты по изучению дофаминстабилизирующего препарата придопидина при БГ. Уточнен рецепторный спектр придопидина: помимо дофаминовых D₂- и D₃-рецепторов он модулирует функции различных адренергических, гистаминовых H₃-, мускариновых M₂-, серотониновых 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}-, 5-HT₇- и σ_1 -опиоидных рецепторов. Данные о возможной роли нейровоспаления в дегенеративном процессе при БГ являются предпосылкой для изучения иммуномодулятора лаквинимода (исследование Legato-HD). Обсуждается возможность использования метода глубокой стимуляции бледного шара в свете результатов недавнего проспективного рандомизированного контролируемого исследования II фазы.

A. Albanese (Италия) остановился на некоторых новых исследованиях дистонии. В настоящее время при миоклонической дистонии изучают препарат, содержащий 1,3-диметоксиметил-5,5-дифенил-барбитурат, а также антиконвульсант зонисамид, при краниальной дистонии – леветирацетам, при DYT1 дистонии – антибиотик ампициллин, уже показавший свою эффективность на животных моделях пароксизмальной дистонии, при цервикальной дистонии – антагонист AMPA-рецепторов перампанел.

Один из симпозиумов был посвящен новому противопаркинсоническому лекарственному средству сафинамиду. Его особенностью является двойной механизм действия – влияние на дофаминергическую систему как обратимого ингибитора MAO-B и на глутаматергическую передачу как блокатора высвобождения глутамата. Профессор Н. Reichmann (Германия) осветил вопрос доказательной базы использования препарата. Проведенные исследования (016, 018, SETTLE) показали эффективность добавления сафинамида к леводопе для коррекции моторных флуктуаций. Показано, что положительный эффект сафинамида остается стабильным на протяжении 2 лет терапии, а в дозе 100 мг в сутки препарат снижает длительность дискинезий на 1,22 ч.

Тема инвазивных методов лечения при БП была представлена на одном из обучающих

курсов с первым уровнем сложности. Коррекция резистентных моторных осложнений терапии леводопой – наиболее сложная задача для врача. В основе лечебного подхода должна лежать концепция постоянной дофаминергической стимуляции. Ее позволяют реализовать три инвазивные стратегии – глубокая стимуляция мозга (DBS), дуоденальная инфузия геля леводопы-карбидопы и подкожная инфузия апоморфина. А. Antonini (Италия) рассказал, как отбирать пациентов для инвазивного лечения, дал базовые знания по методике DBS: точки-мишени, основные устройства и параметры электростимуляции, эффекты в отношении двигательных флуктуаций и дискинезий, немоторных симптомов. R. Katzenschlager (Австрия) в своем докладе остановилась на двух инфузионных методах – с использованием помпы с гелем леводопы и апоморфиновой помпы. В 2015 г. были опубликованы промежуточные результаты крупнейшего на сегодняшний день наблюдательного исследования геля леводопы в повседневной клинической практике с большим числом пациентов (372 человека) и 2-летним периодом наблюдения. Первые результаты годового наблюдения подтвердили эффективность метода по уменьшению OFF-периода на 4,7 ч, что соотносится с таким же показателем, полученным в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с двойной имитацией. В отношении апоморфина начато многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению его эффективности и безопасности (исследование TOLEDO), результаты которого можно ожидать на будущих конгрессах EAN.

С практической точки зрения чрезвычайно полезным был обучающий курс второго уровня сложности “Двигательные расстройства, ассоциированные с аутоантителами”. J. Honorat (Франция) сфокусировал внимание аудитории на неврологических проявлениях паранеопластического синдрома, в основе развития которого лежит аутоиммунная гипотеза. В литературе описано более семи типов онконевральных аутоантител, образующихся при разных

видах злокачественных опухолей и вызывающих те или иные неврологические синдромы. К ним относятся подострая мозжечковая дегенерация, подострая сенсорная невропатия, лимбический энцефалит, синдром ригидного человека, опсомиоклонус, энцефаломиелит и др. Помимо связи с классическими онконевральными антителами, неврологические проявления могут быть ассоциированы с антителами и к мембранным антигенам (NMDA-, AMPA-, ГАМК-, глициновым рецепторам, метаботропным глутаматным рецепторам 1 и 5, белкам Lgi1, CASPR2, глутаматдекарбоксилазе). Экстрапирамидная патология в структуре классического паранеопластического синдрома встречается в 1% случаев и представлена хореей и/или дистонией. Отмечено, что наиболее частым аутоиммунным энцефалитом является энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, при котором патологические движения встречаются у большинства пациентов и представлены в основном орофациальной дискинезией, хореей, дистонией и неклассифицируемыми движениями конечностями.

А.С. Vincent (Великобритания) прочитала доклад на тему двигательных нарушений с антителами к комплексу потенциалозависимых калиевых каналов и глициновых рецепторов. Основными мишенями комплекса потенциалозависимых калиевых каналов для аутоантител являются белки Lgi1 и CASPR2. Клинически это проявляется такими состояниями, как нейромиотония, лимбический энцефалит, фациобрехиальные дистонические приступы, мозжечковая атаксия. В 2008 г. был описан первый случай синдрома PERM (прогрессирующий энцефаломиелит с ригидностью и миоклонусом), ассоциированного с аутоантителами к глициновым рецепторам. Кроме этого был представлен клинический пример развития кататонического состояния, вызванного антителами к ГАМК-рецепторам, с драматическим улучшением после плазмафереза.

Прошедший Конгресс еще раз подтвердил, что двигательные расстройства остаются одним из наиболее значимых и интенсивно развивающихся разделов современной неврологии.