

Обзор материалов 4-го конгресса Европейской академии неврологии (EAN) по проблеме расстройств движений (Лиссабон, Португалия, 16–19 июня 2018 г.)

И.Г. Смоленцева

ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования” МЗ РФ, Центр экстрапирамидных заболеваний (Москва)

Основной тематической направленностью 4-го конгресса Европейской академии неврологии (EAN) была выбрана проблема нейрогенетики, связанная с большим числом других разделов неврологии. По теме расстройств движений на Конгрессе, помимо генетических аспектов, представлялись результаты исследований по биомаркерам нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, мульти-системная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич), моторным и немоторным нарушениям при болезни Паркинсона, современным аспектам качества жизни.

Таупатии. Диагностика и лечение

В настоящее время особый интерес представляет изучение таупатий – нейродегенеративных заболеваний, связанных с накоплением в дегенерирующих нейронах центральной нервной системы патологически измененного тау-белка. В связи с этим необходимо понимание роли тау-белка в здоровом мозге и при патологии, что будет способствовать развитию новых терапевтических стратегий в отношении различных форм таупатий.

Доклад Т.Ф. Outeiro был посвящен фундаментальной роли тау-белка в функционировании мозга. Традиционно тау-белок известен как белок, связанный с микротрубочками, однако его точная функция не до конца ясна. При определенных, не до конца изученных

условиях тау-белок может стать гиперфосфорилированным, что приводит к его накоплению, формированию патологических белковых включений и последующему развитию различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, прогрессирующий надъядерный паралич и др. В целях понимания биологии и патобиологии тау-белка необходимо изучить его взаимодействия с другими белками, ассоциированными с нейродегенеративными заболеваниями. В исследованиях применяются различные клеточные и молекулярные технологии для выявления белков, взаимодействующих с тау-белком, а также проводятся дополнительные эксперименты на моделях таупатий *in vivo* (у животных). Было установлено, что тау-белок взаимодействует со множеством белков, склонных к агрегации, в том числе с α -синуклеином и гентингином. Кроме того, было обнаружено, что тау-белок взаимодействует с белком PTEN (гомолог фосфатазы и тензина, ген локализован на 10-й хромосоме), и это взаимодействие может регулировать инсулиновый сигнальный каскад в головном мозге. Указанный факт подтверждает предположение о том, что потеря функции тау-белка приводит к инсулинорезистентности тканей головного мозга, что является ключевым процессом в снижении когнитивных функций и изменении метаболизма головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера.



В докладе G.U. Hoeglinger были представлены возможные терапевтические стратегии, модифицирующие течение таупатий. Применяемые в настоящее время методы лечения таупатий ориентированы на симптоматическое улучшение состояния и имеют ограниченную эффективность. Ни одно из официально одобренных лекарственных средств не способно модифицировать ход заболевания, в том числе замедлить прогрессирование патологического процесса. Последние достижения в понимании патологического процесса таупатий позволили разработать новые рациональные терапевтические подходы, направленные на “ядро” патологического процесса. Эти методы лечения включают применение анти-смысловых олигонуклеотидов, ингибиторов агрегации тау, стабилизаторов микротрубочек, ингибиторов киназной активности (предотвращение фосфорилирования), тау-антител и других соединений.

В последнее время отмечена тенденция объединения разных нейродегенеративных заболеваний в рамках того или иного клинического синдрома таупатий – аналогично тому, как это имеет место при синуклеинопатиях. Прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация были впервые описаны в 60-х годах прошлого века как новые, самостоятельные клинико-патологические варианты нейродегенеративных заболеваний, которые позднее были на молекулярном уровне идентифицированы как таупатии. За последние 20 лет совпадений и пересечений между этими двумя заболеваниями стало действительно много. В связи с этим в докладе С. Colosimo был озвучен возникающий всё чаще вопрос: прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальная дегенерация – это одно заболевание или два различных? В настоящее время хорошо известно, что более чем в четверти случаев гистологически подтвержденного прогрессирующего надъядерного паралича в неврологическом статусе может определяться классическая картина кортикобазальной дегенерации (в клинике она определяется как **кортикоба-**

зальный синдром). Несколько меньшее число людей с гистологически подтвержденной кортикобазальной дегенерацией могут иметь клинический синдром, напоминающий классический прогрессирующий надъядерный паралич. Данная проблема была полностью учтена в последних критериях кортикобазальной дегенерации, опубликованных в 2013 г., и в критериях диагноза прогрессирующего надъядерного паралича, опубликованных в прошлом году. Международное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS) приняло новые диагностические критерии прогрессирующего надъядерного паралича с 4 симптомокомплексами. Однако поскольку прижизненный гистологический диагноз прогрессирующего надъядерного паралича или кортикобазальной дегенерации невозможен, в ближайшем будущем повысить диагностическую точность в таких случаях могли бы дополнительные биомаркеры, поиск которых весьма актуален.

Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний

Изучение биомаркеров нейродегенеративных заболеваний в настоящее время активно продолжается. Так, вегетативная недостаточность представляет значительный интерес в качестве раннего биомаркера ряда форм нейродегенеративной патологии. Дисфункция центральных и периферических вегетативных структур может развиваться в дебюте некоторых синуклеинопатий. Одной из них является мультисистемная атрофия (МСА) – нейродегенеративное заболевание с прогрессирующей вегетативной недостаточностью, синдромом паркинсонизма, пирамидным и мозжечковым синдромом, при котором доступна только симптоматическая терапия. В докладе А. Fanciulli подведены итоги исследований по разработке биомаркеров МСА. Выявление ранних МСА-специфических биомаркеров стало важным для планирования будущих нейротекторных исследований. При диф-

ференциальной диагностике МСА и болезни Паркинсона раннее развитие вегетативной недостаточности в клинической картине свидетельствует в пользу стриатонигрального варианта МСА. Дополнительные клинические проявления, такие как ранняя постуральная неустойчивость, быстрое прогрессирование, поздние нарушения, бульбарная и дыхательная дисфункция и аффективные расстройства, также указывают на диагноз МСА. У пациентов с идиопатической поздней атаксией наличие расстройств поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, вегетативной недостаточности или синдрома паркинсонизма помогает дифференцировать мозжечковый вариант МСА с другими атаксиями. Разработка ранних вегетативных и нейровизуализационных маркеров МСА может позволить улучшить своевременное выявление заболевания и предсказывать прогрессирование. Более того, некоторые нейровизуализационные маркеры могут позволить увеличить точность диагностики МСА. Один из нейровизуализационных маркеров МСА, отражающий прогрессирование заболевания, – так называемая **мультимодальная магнитно-резонансная томография**, основанная на комбинации параметров, чувствительных к разным тканевым характеристикам (таким как атрофия, отложение железа, микроструктурное повреждение) (Péran et al., Mov. Disord. 2018). Дальнейшее развитие этого направления будет основано на определении взаимосвязи между клиническими и нейровизуализационными маркерами.

Вопросы ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний с помощью оценки вегетативной недостаточности были отражены в докладе W. Struhal. Вегетативные проявления при таупатиях и α -синуклеинопатиях различны. При α -синуклеинопатиях вегетативная дисфункция может быть центральной (МСА) или периферической (например, болезнь Паркинсона) и задействовать несколько систем. Например, однофотонная эмиссионная компьютерная томография со специальным радиофармпрепаратом MIBG (аналогом нор-

адреналина) может помочь дифференцировать МСА с болезнью Паркинсона; описаны также и другие дифференциально-диагностические методы, включая биопсию кожи или тесты на стимуляцию с клонидином. Сексуальная дисфункция встречается чаще на ранней стадии МСА, в то время как при болезни Паркинсона она свойственна любой стадии заболевания. При деменции с тельцами Леви часто присутствует вегетативная дисфункция, но не такая выраженная, как при МСА, однако частота распространенности ортостатической гипотензии высока при обоих заболеваниях. При таупатиях, включая болезнь Альцгеймера и лобно-височную дегенерацию, частота сердечно-сосудистых нарушений достигает 40%, причем у 20% пациентов развивается ортостатическая гипотензия.

Известно, что патогенез МСА связан с наличием α -синуклеиновых включений в олигодендроцитах и гибелью нейронов в стриатонигральных структурах, мозжечке и вегетативной нервной системе. Однако происхождение агрегатов и молекулярная связь между олигодендроцитарным накоплением α -синуклеина и нейродегенерацией до сих пор неясны. По результатам исследования E. Abati et al., в котором использовались индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, было показано, что основная часть α -синуклеина в глиальных включениях при МСА продуцируется не в олигодендроцитах, а накопление данного белка не является результатом эндогенной избыточной экспрессии.

Рекомендации по лечению болезни Паркинсона в нестандартных ситуациях

Одна из нестандартных клинических ситуаций при болезни Паркинсона может касаться пациентов-мусульман, которые соблюдают пост во время Рамадана. Известно, что пациентам с болезнью Паркинсона необходим регулярный ежедневный прием противопаркинсонических препаратов, часть из которых может быть привязана к приему пищи. Однако

тысячи верующих мусульман во время Рамадана постятся и нарушают регулярность противопаркинсонической терапии, рискуя ухудшить свое состояние. Прерывание тщательно подобранного лечения может ухудшить двигательные нарушения и даже привести к обездвиженности. При этом каких-либо рекомендаций по поводу медикаментозной терапии при болезни Паркинсона в период поста для верующих нет, и этот вопрос нуждается в решении.

В докладе P.G. Damier et al. были предложены основные подходы к коррекции болезни Паркинсона во время поста. Общий принцип основан на переключении дофаминергической терапии на эквивалентную дозу пролонгированной формы агониста дофаминовых рецепторов, который можно принимать внутрь один раз в день или применять в виде трансдермальной системы. Рекомендуется также прием препаратов леводопы до рассвета и после наступления сумерек, однако такой вариант возможен только для пациентов, которым достаточно данных дозировок и у которых нет противопоказаний для назначения агонистов дофаминовых рецепторов. Представленный подход успешно применялся в проспективном исследовании у 20 пациентов с болезнью Паркинсона в Кувейте.

Другая нестандартная ситуация с лечением у пациентов с болезнью Паркинсона может сложиться в дальних поездках. Основные причины проблем с лечением в дальних поездках и общие рекомендации были отражены в докладе E. Ruzicka. Путешествия у пациентов с болезнью Паркинсона могут быть частью сложившегося образа жизни, связанного с семьей, работой или отдыхом. Однако при этом длительные поездки могут быть связаны с рядом трудностей и рисков. В дороге время приема препаратов может поменяться (за счет смены обстановки и часовых поясов), и вся схема приема может нарушиться. Путешественники сталкиваются и с другими внешними причинами, такими как температурно-климатические колебания и т.д. Частой причиной возникающих проблем является недостаточ-

ное потребление воды с обезвоживанием, отсутствие сна или нарушение его привычного суточного ритма, а также нерегулярный прием пищи и, соответственно, нерегулярный прием препаратов с повышением риска недоили передозировки. Кроме того, существует риск общих осложнений сопутствующих заболеваний (тромбоз вен, сердечно-сосудистая недостаточность, инфекции). Даже простая потеря багажа с противопаркинсоническими препаратами может стать серьезной дополнительной проблемой. Следует добавить, что на фоне всех вышеуказанных стрессогенных факторов могут более отчетливо проявляться и побочные эффекты принимаемых препаратов, в том числе дискинезии, импульсивное и компульсивное поведение, галлюцинации или бред, особенно при наличии у пациентов когнитивных нарушений. Риски, связанные с неотложной медицинской помощью в поездке, могут включать незнание подходов к лечению болезни Паркинсона со стороны медицинского персонала, который будет экстренно привлечен к такому пациенту. Это может привести к назначению типичных нейролептиков и других препаратов, противопоказанных при болезни Паркинсона. Недоступность определенных противопаркинсонических препаратов или путаница с их различными торговыми названиями могут привести к проблемам лечения пациентов, находящихся в поездках в менее развитых странах. Очевидно, что дополнительным рискам во время длительных путешествий подвергаются пациенты с имплантированными электродами для глубокой стимуляции мозга (DBS), а также с установленными помпами для дуоденального введения леводопы/карбидопы или подкожного введения апоморфина.

Хирургическое вмешательство любого рода у пациентов с болезнью Паркинсона — еще одна типовая нестандартная ситуация в лечении, которая беспокоит не только пациентов, но и их родственников и хирургов. Она была представлена в докладе H. Reichmuller. Главная проблема заключается в резком прекра-

шении противопаркинсонической терапии перед вмешательством, что иногда может привести к акинетическому кризу. Существует несколько методов для осуществления непрерывной дофаминергической стимуляции у пациентов, которые вынуждены временно прервать прием пероральных препаратов накануне операции. Среди них – инфузии амантадина сульфата (ПК-Мерц) и применение трансдермальной системы с ротигопином в виде пластыря. Разработка принципов адекватного предоперационного подхода у пациентов с болезнью Паркинсона весьма важна в связи с высокой частотой проведения различных операций у этих больных: так, в Германии ежегодно по разным поводам оперируются более 10 000 пациентов с болезнью Паркинсона (основной причиной операций являются переломы).

Другие экстренные и “неожиданные” ситуации в стационаре у таких пациентов могут быть связаны с развитием психоза, пневмонии и сердечно-сосудистых нарушений.

У пациентов с болезнью Паркинсона существует множество факторов, влияющих на возможность вождения машины. Возможности вождения снижаются по мере прогрессирования заболевания. Из-за опасностей, связанных с вождением в условиях реального движения по дороге, должны быть разработаны критерии для выявления пациентов с высоким риском аварий. В своем докладе J. Ferreira выделил предикторы пригодности к вождению автомобиля, такие как выраженность когнитивных и двигательных нарушений, зрительное восприятие. При когнитивных нарушениях в первую очередь страдает нейродинамика (удлинение скорости реакции начиная с ранней стадии болезни Паркинсона). Важно, что симптоматическая терапия улучшает способность к вождению. В настоящее время нет конкретных общепринятых рекомендуемых тестов для оценки способности к вождению и прогнозированию безопасности вождения на дороге у пациентов с болезнью Паркинсона. В дополнение к известным факторам, связанным с когнитивными и двига-

тельными нарушениями, водители с болезнью Паркинсона могут подвергаться риску небезопасного вождения в условиях низкой видимости, например во время тумана или сумерек. В связи с этим скрининг для оценки способности к вождению должен включать исследование зрения на контрастную чувствительность.

Коррекция нейропсихиатрических нарушений при болезни Паркинсона

Депрессия – частое и тяжелое немоторное проявление болезни Паркинсона. Коррекция симптомов депрессии является особенно сложной проблемой для врачей, отчасти потому, что существуют разные подходы к ее лечению, которые были рассмотрены в докладе O. Rascol. До недавнего времени коррекция депрессивных проявлений при болезни Паркинсона в значительной степени была основана на недостаточных доказательствах и эмпирическом опыте, полученном на других группах пациентов, не связанных с болезнью Паркинсона. В недавних систематических обзорах и метаанализе опубликованных рандомизированных клинических исследований была оценена эффективность фармакологического лечения и нефармакологических подходов, таких как когнитивная поведенческая терапия или транскраниальная магнитная стимуляция повторяющимися импульсами (rTMS), в лечении депрессивных симптомов при болезни Паркинсона. Так, была доказана эффективность антидепрессантов (в том числе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина) и когнитивно-поведенческой терапии. Практически не существует данных сравнительных исследований по эффективности различных подходов или их комбинации в лечении депрессивных проявлений. Эти обзоры также дают стимул для исследователей, показывая необходимость более глубокого



изучения терапевтических стратегий при болезни Паркинсона.

Проблемы, связанные с нейропсихиатрическими нарушениями при болезни Паркинсона, представил в своем докладе D.J. Burn. Нейропсихиатрические нарушения являются ключевыми немоторными проявлениями, которые часто усложняют течение болезни Паркинсона или могут даже предшествовать моторным симптомам. Частично нейропсихиатрические нарушения могут быть усилены противопаркинсоническими препаратами, но главным образом генез депрессии, снижения когнитивных функций, психоза и расстройства импульсного контроля связан с лежащими в основе болезни нейропатологическими и нейрохимическими изменениями в стратегических зонах мозга. Существующие возможности коррекции нейропсихиатрических нарушений при болезни Паркинсона, как правило, ограничены, несмотря на логический подход к восполнению дефицита нейромедиаторов и/или стимуляцию рецепторов. Кроме того, несмотря на наличие нескольких препаратов определенного класса (например, антидепрессантов), доказательная база для лечения многих из депрессивных проявлений всё еще остается недостаточной. Нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Паркинсона, корректируются не полностью, что требует подключения других подходов.

Галлюцинации и психоз являются частыми проявлениями болезни Паркинсона, особенно у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (M. Emre). Галлюцинации обычно представляют собой зрительные, хорошо сформированные изображения людей или животных, тогда как слуховые и тактильные галлюцинации возникают редко. Наряду с галлюцинациями в числе психопатологических проявлений могут наблюдаться чувство присутствия, иногда — психотическая ажитация и агрессия. Первым шагом в лечении психоза служит выявление его причины. Это может быть прием препаратов, которые способны провоцировать психоз (антихолинергические препараты, агонисты дофаминовых

рецепторов); такие медикаменты должны быть отменены. В случае, если галлюцинации или другие психотические расстройства сохраняются после того, как потенциальные факторы провокации были исключены или скорректированы, следующим шагом будет назначение соответствующего фармакологического лечения. Типичные нейролептики (галоперидол и др.) противопоказаны, поскольку они могут ухудшить моторные симптомы или привести к тяжелому нейролептическому акинетическому кризу. Наиболее убедительные доказательства эффективности существуют для клозапина, требующего, однако, регулярного мониторинга количества лейкоцитов в связи с риском агранулоцитоза (редко). В числе атипичных нейролептиков второго поколения перспективным также является кветиапин. Другие атипичные нейролептики, такие как рисперидон, оланзапин и арипипразол, могут ухудшать двигательные нарушения, поэтому их прием не рекомендуется. Новый атипичный нейролептик, пимавансерин, селективный агонист 5-HT_{2A}-рецепторов серотонина, недавно был разработан специально для лечения галлюцинаций и бреда, связанных с болезнью Паркинсона.

Качество жизни при болезни Паркинсона

На Конгрессе были представлены доклады, посвященные проблеме качества жизни. Доказано, что большее влияние на качество жизни при болезни Паркинсона оказывают немоторные проявления, а не классические моторные симптомы. Одним из немоторных симптомов является боль, которая часто встречается у пациентов с болезнью Паркинсона. Однако при данном заболевании боль может быть не только скелетно-мышечной (в силу развивающихся нарушений мышечного тонуса, позных установок и т.д.), но и невропатическая, затрагивающая мелкие волокна периферических нервов. По данным P. Zis et al., боль оказывает весьма значительное влияние на качество жизни пациентов с

болезнью Паркинсона, поэтому уточнение ее этиологии и патогенеза является важным и требует дальнейших исследований.

Другие заболевания и проблемы, связанные с расстройствами движений

На Конгрессе были представлены электронные постерные доклады о нарушениях

сна при болезни Паркинсона, хирургических методах лечения эссенциального тремора, болезни Паркинсона и дистонии, а также по ряду других проблем экстрапирамидной патологии. Они привлекли большое внимание и инициировали живое обсуждение участников этого крупного научно-практического форума.

Следующий конгресс EAN состоится 29 июня–2 июля 2019 г. в Осло (Норвегия).

