

Обзор 23-го Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Ницца, Франция, 22–26 сентября 2019 г.)

Ю.А. Шпилюкова

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

С 22 по 26 сентября 2019 г. в Ницце (Франция) состоялся 23-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений, в котором приняли участие около 6000 человек из 106 стран мира – данный показатель является рекордным за всю историю проведения Конгресса. В научной программе приняли участие более 160 ведущих специалистов по расстройствам движений со всего мира, было принято к публикации 2198 тезисов, выделено 250 грантов на поездку и 250 грантов, покрывающих регистрационный взнос.

За день до начала основной программы Конгресса при поддержке Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движений (International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS) на Английской набережной Ниццы был проведен благотворительный забег “Movement Disorders Awareness 5K Run/Walk” с целью повышения осведомленности о болезни Паркинсона и других расстройствах движений, поражающих пациентов по всему миру. В забеге приняли участие более 100 человек, в том числе из России. Средства, полученные от денежных взносов за участие в забеге, перечислены Французскому обществу по расстройствам движений (Société Francophone des Mouvements Anormaux, SOFMA), которое с января 2018 г. вошло в состав MDS.

На региональном собрании Европейской секции MDS был выбран новый состав образовательного комитета на 2019–2021 годы,

куда вошел представитель от России – научный сотрудник ФГБНУ “Научный центр неврологии” Ю.А. Селивёров. Целями образовательного комитета являются создание непрерывной автономной образовательной программы для поддержки врачей и других медицинских работников по всему миру, занимающихся лечением пациентов с расстройствами движений, привлечение внимания общественности к различным аспектам двигательных расстройств, а также разработка образовательных программ и материалов о двигательных расстройствах.

На Конгрессе был представлен новый президент MDS на 2019–2021 годы. Им стала профессор Claudia Trenkwalder – невролог, специалист по расстройствам движений, а также медицинский директор Paracelsus-Elena Hospital в городе Кассель (Германия), самой большой клиники в Германии, занимающейся двигательными расстройствами. Ее клинический интерес в большей степени связан с болезнью Паркинсона и ассоциированными заболеваниями, а также расстройствами сна; ей принадлежит более 310 рецензируемых публикаций.

Насыщенная программа Конгресса включала пленарные сессии, концентрировавшие внимание специалистов на наиболее обсуждаемых и значимых исследованиях в области двигательных расстройств за последний год, большое количество параллельных сессий и видеосессий, касающихся феноменологии и более узких разделов диагностики и лечения



двигательных расстройств. Основная тематика Конгресса этого года была посвящена внедрению фундаментальных научных открытий в области двигательных расстройств в клиническую практику. На пленарных заседаниях и параллельных сессиях широко обсуждались потенциальные подходы к нозомодифицирующей терапии при болезни Паркинсона (БП), мультисистемной атрофии (МСА), прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП), болезни Гентингтона.

На одной из пленарных сессий, посвященной диагностике и лечению атипичного паркинсонизма, Gregor Wenning (один из ведущих специалистов по изучению МСА) описал текущую ситуацию в нозомодифицирующей терапии при этом заболевании. За последнее десятилетие завершены ряд клинических исследований 1–3-й фазы различных препаратов при МСА, и для всех показан отрицательный результат (гормон роста, рилузол, миноклилин, препараты лития, рифампицин, разагилин, ингибитор агрегации α -синуклеина эпигаллокатехина галлат), однако в настоящее время работы в данном направлении продолжаются. В частности, в 2019 г. начато рандомизированное плацебоконтролируемое слепое исследование 3-й фазы для оценки эффективности и безопасности препарата Verdiperstat (BHV-3241, Biohaven) у пациентов с МСА. Препарат представляет собой пероральный необратимый ингибитор миелопероксидазы – ключевого фермента, активирующего оксидантный стресс и воспаление в головном мозге. Результаты исследования будут получены к концу 2021 г. Продолжаются исследования по применению иммуносупрессанта сиролимуса, коэнзима Q_{10} , внутривенных иммуноглобулинов, интраназального инсулина, препарата PD01A/PD03A для активной иммунизации против α -синуклеина, ингибитора агрегации α -синуклеина (препарат PBT-434), антител к агрегированному α -синуклеину (ВПВ054).

Основным модельным заболеванием для изучения эффективности препаратов при тау-патологиях является ПНП, для которого за послед-

нее десятилетие также завершены ряд клинических исследований с отрицательным результатом (рилузол, давунетид, коэнзим Q_{10} , тидеглусиб). Однако в настоящее время закончены исследования 1-й фазы с хорошими результатами и начаты исследования 2-й фазы для моноклональных антител к тау (препараты ВПВ092 и АBBV-8E12). Кроме того, на постерной сессии были представлены положительные результаты исследования 1-й фазы по оценке безопасности и переносимости еще одного моноклонального антитела к тау-белку – UCSB0107, для которого уже запланировано исследование 2-й фазы. Продолжаются исследования лекарственных препаратов с другим механизмом действия при ПНП: ASN120290 (ингибитор фермента O-GLCNac, приводит к уменьшению аккумуляции токсических нейрофибриллярных клубков фосфорилированного тау), Salsalate (ингибитор ацетилирования тау), TPI-287 (стабилизатор микротрубочек), трансфузия свежзамороженной плазмы от молодых здоровых доноров пациентам с ПНП (идея заключается в потенциальной возможности проникновения в ткань головного мозга пациентов с ПНП содержащихся в плазме молодых людей системных факторов, которые смогут противодействовать процессам старения и нейродегенерации).

Отдельное пленарное заседание было посвящено двигательным расстройствам, ассоциированным с аутоиммунными заболеваниями нервной системы. В последние несколько лет этой теме уделяется большое внимание, поскольку аутоиммунные заболевания относятся к группе потенциально обратимых патологий. Спектр двигательных расстройств, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями нервной системы, включает как гиперкинетические, так и гипокинетические расстройства. При этом определенные фенотипы двигательных расстройств могут быть специфично ассоциированы с присутствием отдельных антител, что позволяет более целенаправленно проводить диагностический поиск. Например, случаи пароксиз-

мальной дистонии с фациобрахиальными дистоническими приступами часто ассоциированы с выявлением антител LGI-1, а случаи дискинезии в орофациальной мускулатуре и языке нередко являются симптомом NMDAR-энцефалита. Некоторые синдромы поражения центральной нервной системы, ассоциированные с антителами против отдельных поверхностных нейрональных антигенов, могут развиваться при отсутствии воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости, что с учетом данных нейровизуализации может приводить к ошибочной диагностике нейродегенеративных заболеваний. При синдроме, ассоциированном с антителами IgLON5, выявляются как признаки аутоиммунного процесса в виде ассоциации с определенным аллелем HLA DRB1*10:01, так и признаки нейродегенеративного заболевания в виде депозитов гиперфосфорилированного тау в нейронах. Заболевание, ассоциированное с антителами IgLON5, было первоначально описано среди пациентов с впервые развившимся расстройством сна с парасомниями вне REM-фазы сна, ночным апноэ и стридором. Однако у данных пациентов могут отмечаться и другие неврологические проявления, такие как бульбарный синдром, нарушения походки, расстройства движений (хорея, лицевые и оромандибулярные дискинезии), глазодвигательные нарушения, которые могут быть более значимыми, чем расстройства сна. В зависимости от преобладающей неврологической симптоматики в момент манифестации заболевания дифференциальная диагностика может проводиться с миастенией, боковым амиотрофическим склерозом, ПНП и МСА. Таким образом, возможное аутоиммунное заболевание, ассоциированное с антителами IgLON5, должно быть заподозрено у пациентов с неполными диагностическими критериями вышеописанных состояний и сопутствующими расстройствами сна.

На одном из пленарных заседаний обсуждали обновленные исследовательские критерии диагностики продромальной стадии БП. Они представляют собой первый пересмотр

критериев MDS 2015 г. За прошедшее время данные критерии были валидированы в проспективных когортных исследованиях общей популяции, группе пациентов с нарушением поведения в REM-фазу сна и у носителей мутации G2019S в гене *LRRK2*. В данных исследованиях показана относительно высокая специфичность и положительная прогностическая значимость перехода вероятной продромальной стадии БП в клиническую. Также в этих исследованиях показана переменная чувствительность выявления продромальной стадии БП в зависимости от глубины оценки маркеров и времени от момента их оценки до постановки диагноза БП. Учитывая активное продолжение исследований в данной области, с целью повышения точности идентификации продромальной стадии БП была разработана модель для интеграции новых предсказательных значений продромальных маркеров и маркеров риска; для ряда маркеров риска предсказательные значения (отношения правдоподобия) остались прежними. Интересно, что носителей редких мутаций, а также дупликаций/трипликаций в генах с аутосомно-доминантным (*SNCA*, *VPS35*) или аутосомно-рецессивным (*PARK2*, *PINK1*, *DJ1*) типом наследования, обладающих высокой пенетрантностью, относят в отдельную подгруппу продромальной моногенной БП. Характеристики данной группы отличаются от спорадических случаев, поэтому для носителей высокопенетрантных мутаций указанные выше критерии неприменимы. Для носителей мутаций в генах *GBA* и *LRRK2* установлен возрастзависимый риск развития продромальной БП (например, кумулятивный риск развития БП у носителей мутаций в гене *GBA* составляет 18% в возрасте 65 лет, но только 2% для общей популяции). Для отдельных распространенных генетических вариантов риска и протективных вариантов отмечен низкий индивидуальный эффект, в связи с чем в обновленную модель критериев был добавлен расчет полигенного риска. В качестве новых маркеров риска продромальной БП в обновленные критерии добавлены сахарный

диабет 2-го типа, глобальный когнитивный дефицит, отсутствие физической активности и низкий уровень мочевой кислоты в плазме крови у мужчин. На сайте MDS доступна онлайн-версия калькулятора. Кроме того, выделено несколько потенциальных маркеров, которые могут быть использованы в будущем, — выявление фосфорилированного α -синуклеина при биопсии ткани (кожи или поднижнечелюстной железы), данные нейровизуализации (позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография с ^{11}C -донепезилом для оценки холинергической иннервации кишечника, сцинтиграфия с ^{123}I -метайодобензилгуанидином для оценки симпатической денервации сердечной мышцы, нейромеланинчувствительная магнитно-резонансная томография) и др.

На пленарной сессии, посвященной нейрохирургическому лечению двигательных расстройств, особое внимание уделялось фокусированному ультразвуку (ФУЗ). Методика таргетной абляции головного мозга с использованием высокоинтенсивного ФУЗ нашла одно из первых клинических применений именно в области двигательных расстройств: в 2016 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило применение МР-направленного ФУЗ для абляции вентрального интрамедиального таламуса с целью лечения эссенциального тремора, в конце 2018 г. — для лечения форм БП с преобладающим тремором. Доложены опубликованные в начале 2019 г. результаты 4-летнего наблюдения за группой из 12 пациентов с эссенциальным тремором после МР-направленной ультразвуковой таламотомии: показан положительный эффект для показателей выраженности тремора рук и инвалидизации, все улучшения были значимыми и сохранялись на протяжении всего 4-летнего периода наблюдения. Никаких постоянных побочных реакций за время наблюдения не отмечено. Применение ФУЗ для БП опробовано на трех мишенях — вентральное промежуточное ядро таламуса, субталамическое ядро (STN) и внутренний

сегмент бледного шара. В двойном слепом проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании МР-направленной ультразвуковой таламотомии для лечения форм БП с преобладающим тремором у 62% пролеченных пациентов в послеоперационном периоде показано улучшение показателя тремора по сравнению с исходным уровнем в течение 3 мес наблюдения, при этом в группе плацебо показано улучшение данного показателя у 22% пациентов. В одном открытом исследовании МР-направленной ФУЗ-абляции STN у пациентов с БП показано улучшение показателей мышечной ригидности на 71%, акинезии на 36%, тремора на 77% в течение 6 мес после проведенного лечения. В двух открытых исследованиях МР-направленной ультразвуковой паллидотомии у пациентов с БП показано улучшение показателей дискинезии и общей двигательной активности до 52 и 45% соответственно в течение 6 мес наблюдения в послеоперационном периоде. Однако, учитывая небольшое количество данных работ и малочисленность включенных в них пациентов, требуются дальнейшие высококачественные рандомизированные контролируемые исследования для определения безопасности и эффективности ФУЗ при БП, а также долгосрочности сохранения эффекта в послеоперационном периоде. Кроме того, ФУЗ рассматривается в настоящее время в качестве уникальной терапевтической манипуляции: в доклинических исследованиях показан его потенциал осуществлять обратимое, безопасное, контролируемое и таргетное открытие гематоэнцефалического барьера при использовании меньшей энергии (по сравнению с ФУЗ-абляцией), что может применяться для таргетной доставки лекарств. Данная стратегия начала проверку в клинических исследованиях по улучшению химиотерапии глиобластомы и повышению выведения амилоида из головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера.

Постерная сессия порадовала участников обширностью обсуждаемых тематик. Один из постерных докладов от группы авторов из

Германии и Австралии (Gisatulin et al.) был посвящен синдрому CANVAS (Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia). Данный синдром представляет собой отдельную форму мозжечковой атаксии с поздним началом, которая часто бывает спорадической и иногда встречается у sibсов, что не позволяет исключить аутосомно-рецессивный паттерн наследования. Типичный клинический фенотип включает триаду признаков: мозжечковую атаксию, проприоцептивную дисфункцию и двустороннюю вестибулопатию. Первоначальные попытки идентифицировать генетический дефект при данном синдроме с использованием полногеномного секвенирования оказались безуспешными. В 2019 г. опубликованы две работы (Cortese et al., Rafahi et al.), в которых выявлена биаллельная некодирующая экспансия пентануклеотидных повторов во втором интроне гена *RFC1* (Replication Factor C subunit 1) более чем в 90% случаев CANVAS, а также в 22% случаев атаксии с поздним началом без типичной клинической картины. Было показано, что в норме экспансия представлена 11 пентануклеотидными повторами (AAAAG), которые при патологии изменяются на (AAGGG), и их количество увеличивается до >400. Механизм преобразования последовательности остается неясным, предположено наличие “эффекта основателя” (Rafahi et al.). Ген *RFC1* широко экспрессируется в мозжечке и кодирует структуру субъединицы белкового комплекса, вовлеченного в репликацию и репарацию ДНК. Механизм развития заболевания, ассоциированный с экспансией пентануклеотидных повторов в интронной области гена, остается неизвестным, но уровень экспрессии гена *RFC1*, как показано, скорее всего остается неизменным. В представленном постерном докладе авторы провели поиск данной мутации на 451 образце ДНК: 15 – от пациентов с типичным синдромом CANVAS, 7 – от пациентов с неполным синдромом CANVAS, 74 – от пациентов с атаксией с поздним началом без установленной причины, 202 – от здоровых добровольцев (контроль), 153 – от людей

из разных поколений из 39 семей, неотягощенных по атаксии, с целью установления стабильности повторов. В результате большая биаллельная экспансия пентануклеотидных повторов выявлена в 93% случаев в группе с типичным синдромом CANVAS, в 14% случаев в группе с неполным синдромом CANVAS, в 5,7% случаев в группе пациентов с атаксией с поздним началом без установленной причины и не выявлена в контрольной группе. Кроме того, показана стабильность наследования числа копий повторов в поколениях, а микросателлитный анализ данного региона не подтвердил наличие “эффекта основателя” для мутации. Анализ уровня экспрессии мРНК гена *RFC1* и рядом расположенного гена *WDR19* в крови у 4 носителей с синдромом CANVAS и экспансией повторов не выявил каких-либо различий по сравнению с контрольной группой. Таким образом, механизм, при помощи которого данная экспансия повторов может приводить к развитию заболевания, остается неизвестным и требует дальнейшего изучения.

Ряд постерных докладов был посвящен валидации диагностических критериев ПНП, опубликованных MDS в 2017 г. (критерии MDS-PSP, Höglinger et al.). В частности, группа авторов из Японии (Aiba et al.) включила в исследование 50 пациентов, из которых 19 имели патоморфологически подтвержденный диагноз ПНП, у остальных был установлен клинический диагноз ПНП и не соответствующая ему патоморфологическая картина (болезнь диффузных телец Леви, МСА, кортикобазальная дегенерация, глобулярная глиальная таупатия, атипичная 4R-таупатия, болезнь Альцгеймера, болезнь Александра, нормотензивная гидроцефалия). Проводилась ретроспективная оценка чувствительности и специфичности новых критериев MDS 2017 г. и прежних критериев NINDS-PSP. В результате на данной выборке показана чувствительность критериев MDS и NINDS-PSP 81 и 69% соответственно, а специфичность – 43 и 57% соответственно. При изъятии мозжечковой атаксии из обязательных критериев исключе-

ния чувствительность новых критериев повышалась до 94%, а при добавлении в критерии исключения ранних нарушений поведения и лимбической атрофии по данным нейровизуализации чувствительность новых критериев повышалась до 71%. Таким образом, может быть оправдан дополнительный пересмотр новых MDS-критериев ПНП.

Один из интересных постерных докладов, подготовленный авторами из Германии (Respondek et al.), был посвящен валидации новой предлагаемой диагностической категории ПНП, связанной с лежащей в основе заболевания 4R-таупатией. К таупатиям с преимущественной агрегацией изоформы 4R-тау относятся ПНП и кортикобазальная дегенерация (КБД). Клинически эти две нозологические единицы часто трудно дифференцировать между собой по причине нередкого перекрывания симптомов. Ввиду того что КБД и ПНП имеют много общих патогенетических механизмов, их объединение с клинической точки зрения в 4R-таупатию может предоставить уникальную возможность для нейробиологических исследований и терапевтических вмешательств. По этой причине предлагается ввести в критерии MDS-PSP новую диагностическую категорию “вероятная 4R-таупатия”, включающую пациентов с диагнозом “вероятный ПНП” с любым фенотипом, “возможный ПНП с речевой/языковой дисфункцией” и “возможный ПНП с кортикобазальным синдромом”. Валидация производилась ретроспективно на когорте пациентов с подтвержденным диагнозом по данным аутопсии. В исследование включено 250 случаев с подтвержденной 4R-таупатией (ПНП –

195, КБД – 55) и 261 случай без 4R-таупатии (БП – 151, МСА – 50, лобновисочная долевая дегенерация – 60); собрана детальная клиническая информация о каждом случае. В первые 2 года заболевания диагноз “вероятная 4R-таупатия”, поставленный согласно критериям MDS-PSP, имел чувствительность 19% и специфичность 99%. При финальной оценке для диагноза “вероятная 4R-таупатия” показана чувствительность 59% и специфичность 88%. Чувствительность для КБД была ниже (38%), чем для ПНП (65%). Таким образом, для новой диагностической категории “вероятная 4R-таупатия”, определяемой по критериям MDS-PSP, показана высокая специфичность. Эта категория может быть полезной для включения таких пациентов в терапевтические клинические исследования, нацеленные на изоформу 4R-тау.

Следующий, 24-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений состоится в Филадельфии (США) с 13 по 17 сентября 2020 г. На финальной пленарной сессии в Ницце новым президентом MDS были озвучены основные ожидаемые результаты клинических исследований к моменту проведения следующего Конгресса: иммунотерапии антителами к α -синуклеину при БП, применения нилотиноба при БП, применения ингибитора фермента LRRK2 при БП, применения антител к тау-протеину при ПНП, применения антисмысловых олигонуклеотидов при болезни Гентингтона. Основная тематика грядущего Конгресса будет посвящена мультидисциплинарному подходу к ведению пациентов с двигательными расстройствами.