

Обзор материалов 19-го Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Сан-Диего, 14–18 июня 2015 г.)

Е.А. Катунина

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

Международный конгресс по болезни Паркинсона (БП) – представительный специализированный научный форум, проводимый под эгидой Международного общества двигательных расстройств и привлекающий внимание неврологов всего мира. Общество двигательных расстройств (Movement Disorder Society) было основано в 1985 г. по инициативе профессоров S. Fahn и C.D. Marsden. В 1992 г. оно вошло в Международное медицинское общество двигательных расстройств (International Medical Society for Motor Disturbances). В 2013 г. Movement Disorder Society официально сменило название – оно стало **Международным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам** (International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS), что подчеркивает роль БП как ведущей патологии в структуре расстройств движений. Первый Международный конгресс по расстройствам движений был проведен в 1990 г. в Вашингтоне, и в 2015 г. мы отмечаем 25 лет с момента проведения Первого Конгресса. 25-летнему юбилею этих специализированных форумов был посвящен настоящий Конгресс в Сан-Диего.

В работе Конгресса приняли участие более 3500 специалистов из 80 стран мира. В рамках Конгресса традиционно проводились пленарные сессии, обучающие курсы, клинические разборы, пользующиеся большой популярностью видеосессии и дискуссионные заседания. В рамках материалов Конгресса было

опубликовано 1473 тезиса по 35 подразделам. Среди них: БП (нейровизуализация и нейрофизиология; патофизиология; психиатрические проблемы; клинические исследования, фармакология и лечение; немоторные симптомы; хирургическое лечение; генетика; качество жизни); хорей; миоклонии; нейропсихология; ботулинотерапия; двигательные расстройства в педиатрии; история; хирургическое лечение других двигательных расстройств; лекарственно индуцированные двигательные расстройства; нейрофармакология; вторичный паркинсонизм и паркинсонизм плюс; атаксия; образовательные программы; нейровизуализация; рейтинговые шкалы; терапия двигательных расстройств; эпидемиология; феноменология и клиническая оценка двигательных расстройств; редкие генетические и метаболические расстройства; синдром беспокойных ног; тики/стереотипии; генная и клеточная терапия двигательных расстройств; когнитивные расстройства; дистония; болезнь Гентингтона; спастичность; тремор.

В первый день были проведены образовательные циклы, а второй день работы Конгресса начался с Президентской лекции, в рамках которой выступили профессора Günther Deuschl (президент Европейской академии неврологии) с лекцией о S. Fahn и J.A. Obeso с лекцией, посвященной вкладу C.D. Marsden в создание Международного общества двигательных расстройств. В обоих



докладах отмечен огромный вклад MDS в образовательный процесс, обеспечение преемственности научных исследований и клинической практики. В рамках Президентской лекции также были доложены результаты трех исследований, отмеченных специальными наградами MDS. Первый доклад Md.M. Rahman из Южной Кореи был посвящен нейропротективной роли митохондриальной протеазы HtrA2 в развитии прионных заболеваний. Второй доклад (Maurer C.W., США) был посвящен изменениям, выявленным при функциональной нейровизуализации у пациентов с психогенными двигательными расстройствами. Была отмечена ведущая роль правой теменно-височной области в развитии поведенческих симптомов у больных с психогенными двигательными расстройствами. При функциональной магнитно-резонансной томографии было выявлено снижение активности связей между правым височно-теменным регионом и парацентральной долькой, левой лобной долей, цингулярной бороздой, островком. Степень выявленных изменений не зависела от пола, возраста, выраженности депрессивных расстройств, но коррелировала с тяжестью эмоциональной травмы, полученной в детстве. Третий доклад В. Valint из Великобритании был посвящен спектру антител при синдроме “запертого человека”.

Специальная тема Конгресса “Мультисистемные протеинопатии: от парадигмы до терапии” обсуждалась на пленарных заседаниях, параллельных сессиях, обучающих курсах. Многие нейродегенеративные заболевания, включая БП, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, лобно-височные дегенерации, связаны или с агрегацией и накоплением аномальных белков внутри-/внеклеточно, или с повышением экспрессии обычных белков (дупликация, трипликация) с последующей их аномальной агрегацией. Конформационные изменения α -синуклеина, наблюдаемые при БП, как показали последние исследования, могут передаваться от клетки к клетке, что предположительно ставит это заболевание в ряд прионных.

Прионные механизмы БП стали темой доклада профессора С.W. Olanow. Известно, что через 10–20 лет после трансплантации в мозг больных БП интактных эмбриональных стволовых клеток в этих клетках обнаруживаются тельца Леви. Транссинаптическая передача конформационных изменений α -синуклеина была продемонстрирована на клеточных культурах и в эксперименте на животных. На сегодняшний день показана возможность аксонального транспорта фибриллярного α -синуклеина. Межклеточная передача α -синуклеина может быть реализована несколькими механизмами: выделением в межклеточное пространство при повреждении клетки; передачей от клетки к клетке с помощью эндоцитоза; высвобождением агрегированных форм α -синуклеина, содержащихся в цитозольных пузырьках, с помощью экзоцитозного механизма; трансмембранно с помощью экзосом, которые могут захватываться окружающими клетками; через микротрубочки и т.д.

В ряде исследований установлено, что введение агрегатов α -синуклеина в скорлупу трансгенным мышам (с подавленной экспрессией собственного α -синуклеина) приводило к дегенерации черной субстанции с образованием патологических синуклеиновых агрегатов и развитием двигательных расстройств. В приведенном в докладе исследовании P. Desplats было показано, что через 7 дней после введения в гиппокамп мышей стволовых клеток, содержащих патологическую форму α -синуклеина, изменения выявлялись в 2,5% окружающих клеток. Через 28 дней количество измененных клеток возросло до 15%. В то же время в отдельных экспериментальных работах было выявлено, что введение моноклональных антисинуклеиновых антител SYN303 способно предотвратить трансмиссию патологического α -синуклеина. Изучение подобных механизмов открывает потенциально новые терапевтические возможности в виде воздействия на конформационные процессы α -синуклеина, механизмы эндоцитоза, разрушение агрегатов α -синуклеина с помо-

щью лизосомальных механизмов, а также использования моноклональных антител.

Ранним маркерам диагностики нейродегенеративного процесса всегда уделяется много внимания на международных конгрессах. Помимо традиционных докладов, касающихся изменений, выявляемых методами функциональной нейровизуализации, а также генетических предикторов БП, большое внимание было уделено ранним немоторным симптомам заболевания. D. Weintraub с коллегами из Пенсильванского университета представил результаты исследования PARS (Parkinson Associated Risk Syndrome), в которое были включены здоровые добровольцы старше 50 лет с гипосмией. Из них были отобраны участники, у которых были выявлены изменения дофаминового транспортера при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (DAT-скан). Подробное нейропсихологическое исследование позволило выявить изменения исполнительных функций, рабочей памяти и памяти в целом. В связи с этим было предложено отнести тонкие изменения когнитивного статуса к ранним премоторным проявлениям заболевания. Интерес вызвало сообщение японских ученых, посвященное метаболическим маркерам БП. Как показали исследования, проведенные T. Natano et al., метаболический профиль сыворотки крови больных БП отличается от такового у здоровых людей. У пациентов с БП уровень триптофана, билирубина, эрготионеина был достоверно ниже, а уровень метаболитов леводопы, биливердина был выше. Соотношение билирубина/биливердина и эрготионеина может являться индикатором интенсивности оксидативного стресса. Снижение уровня триптофана коррелирует с развитием психических расстройств при БП.

Говоря о диагностике БП, можно отметить презентованное на Конгрессе устройство для диагностики брадикинезии и оценки ее динамики по мере течения заболевания — это был смартфон с программой для выполнения тестов на моторику движения. Авторы (Lee W. et al., Австралия) отмечают высокую степень

корреляции между результатами, полученными с помощью смартфона, и тестированием по шкале MDS-UPDRS (III часть).

Традиционно большой интерес клиницистов вызывают новые подходы к лечению и новые лекарственные препараты. В центре внимания здесь по-прежнему возможности применения различных форм леводопы. Предложена новая форма леводопы-карбидопы в виде ингаляций CVT-301 для немедленного купирования симптомов “выключения”. R. Hauser (США) представил результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования пациентов с периодами “выключения”, продолжительность которых составила не менее 2 ч в день (в среднем 5,9 ч в день). Длительность наблюдения составила 4 нед. Пациенты, получавшие таблетированные формы леводопы, в момент периода “выключения” дополнительно использовали ингаляционную форму. В течение первых 2 нед доза ингаляционной леводопы составила 35 мг/сут, в последующем — 50 мг/сут. Через 10 мин после применения ингаляционной формы леводопы отмечалось достоверное снижение суммы баллов III части шкалы UPDRS. Продолжительность действия препарата в среднем составляла 60 мин. Применение CVT-301 позволило уменьшить период “выключения” на 1,6 ч по сравнению с группой плацебо. Ингаляционная форма леводопы отличалась хорошей переносимостью, отсутствием негативных эффектов со стороны кардиоваскулярной и дыхательной систем. Нарастания дискинетических расстройств не наблюдалось.

Разработана также форма для подкожного введения леводопы-карбидопы через помпу. Закончена стадия 2а клинического исследования ND0612 (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование), в котором использовалось непрерывное 8-часовое подкожное введение леводопы-карбидопы. Подкожное введение леводопы-карбидопы обеспечивало более постоянную концентрацию препарата по сравнению с таблетированными формами, что приводило к снижению выраженности

лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций, а также улучшалось качество сна (Giladi N. et al., Израиль).

В качестве казуистического способа доставки леводопы в одном из тезисов, опубликованных в материалах Конгресса (группа исследователей из Нидерландов – J.M.J. Vogelzang et al.), был предложен ректальный вариант введения. Ранее в литературе указывалось на отсутствие или низкий уровень адсорбции леводопы в прямой кишке, что связывали с отсутствием системы аминокислотных переносчиков леводопы, имеющих в тонком кишечнике. В упомянутом сообщении пациенту с кишечной непроходимостью была назначена ректально леводопа-карбидопа в дозе 100/25 мг 1 раз в день. Концентрация леводопы в крови, взятой на 3-й день применения, составила 17 нмоль/л, что является очень низким показателем в сравнении с концентрацией леводопы при пероральном введении (1400–12000 нмоль/л). Авторы считают, что это обстоятельство требует использования высоких доз препарата при таком способе назначения.

Есть определенный прогресс в разработке форм леводопы замедленного высвобождения. Прошло исследование препарата IPX066 (леводопа-карбидопа постепенного высвобождения) у пациентов с развернутыми стадиями БП, имеющих выраженные лекарственные дискинезии. Было продемонстрировано улучшение двигательного статуса, уменьшение времени “выключения” при отсутствии нарастания дискинетических расстройств (Dhall R. et al., США).

Продолжаются исследования по применению интестинального геля леводопы-карбидопы (ЛКИГ) при БП. На Конгрессе в докладе профессора W. Røewe были представлены результаты недавно завершившегося международного многоцентрового проспективного обсервационного исследования GLORIA, включавшего 374 пациента с развернутыми стадиями БП с продолжительностью наблюдения 24 мес. Особое внимание было уделено анализу подгруппы молодых пациентов

(моложе 60 лет), имеющих длительность заболевания менее 10 лет. Было отмечено достоверное уменьшение длительности периодов “выключения” на $6,7 \pm 2,2$ ч ($p < 0,001$), сокращение периодов инвалидизирующих дискинезий, а также выраженности немоторных симптомов. Вновь был поднят вопрос о возможности долгосрочного применения ЛКИГ. На сегодняшний день в мире имеется целая группа пациентов, находящихся на интрадуоденальном введении более 10 лет. В постерном докладе группы исследователей из Австрии (Tomantschger V. et al.) были обобщены причины прерывания подобной терапии. К ним отнесены: а) проблемы по уходу за помпой или постоянная зависимость от других людей; б) незначительный эффект или его непостоянство; в) нежелательные эффекты; г) развитие деменции или поведенческих расстройств. Терминальная стадия болезни как причина прекращения инфузий рассматривалась отдельно. Авторы отмечают необходимость в этом случае уверенности, что продолжение терапии уже не приведет к улучшению каких-либо симптомов заболевания.

Одним из наиболее обсуждаемых побочных явлений дуоденального введения леводопы стало развитие полиневропатии (ПНП). Этот вопрос поднимался в ряде докладов. Профессор A. Lees в своем сообщении напомнил о результатах исследования F. Mancini et al., опубликованных в 2013 г. Целью исследования был анализ частоты развития, клинических особенностей и исходов ПНП у пациентов с БП, получающих разные виды лечения, путем оценки клинических, нейрофизиологических и биохимических показателей. Все пациенты были разделены на три группы: получающие ЛКИГ ($n = 50$), таблетированную леводопу ($n = 50$) или другие дофаминергические препараты ($n = 50$). Была выявлена значительно более высокая частота ПНП в группах ЛКИГ (28%) и пероральной леводопы (20%) по сравнению с группой других дофаминергических препаратов (6%) при отсутствии достоверных различий между группами терапии леводопой. Однако если в случае

приема как таблетированной леводопы, так и других дофаминергических препаратов в 100% случаев развития ПНП она имела характер подострой сенсорной, то при дуоденальной инфузии геля леводопы в 71% случаев развивалась подострая сенсорная, а в 29% — острая моторная ПНП, протекающая по типу синдрома Гийена–Барре. Анализ биохимических показателей выявил в группе ЛКИГ и таблетированной леводопы одинаково пониженный уровень витамина B_{12} и фолатов и повышенный уровень гомоцистеина. При этом пациенты с ПНП имели достоверно более высокий уровень гомоцистеина, который коррелировал с суточной дозой леводопы. В проспективном когортном исследовании с участием 58 пациентов и 58 лиц из группы контроля С. Toth et al. выявили связь между развитием ПНП и длительным приемом высоких доз леводопы (дозозависимый эффект) и предположили, что более высокая частота ПНП при лечении ЛКИГ может быть связана с более высокой биодоступностью леводопы по сравнению с пероральными таблетированными препаратами. Профессор А. Lees перечислил вероятные причины множественного поражения периферических нервов, которые продолжают обсуждаться. Считается, что сама леводопа нарушает метаболизм витамина B_{12} , а также вызывает нарушение всасывания B_{12} в связи с местными факторами дуоденального введения и приводит к дефициту B_{12} и увеличению гомоцистеина, что через дисбаланс токсических и трофических факторов и увеличение провоспалительных цитокинов/токсина вызывает аксональную дегенерацию и воспалительное повреждение нервов. В то же время есть гипотеза, указывающая, что длительное присутствие в кишечнике интестинальной трубки и/или ЛКИГ является причиной изменения кишечного микроклимата с ростом микроорганизмов, запускающих аутовоспалительный процесс, который может лежать в основе воспалительного повреждения периферических нервов.

В качестве альтернативного варианта, реализующего концепцию непрерывной дофа-

минергической терапии, выступает апоморфиновая помпа. В своем пленарном докладе профессор W. Poewe (Австрия) отметил, что апоморфин имеет 25-летнюю историю применения для коррекции моторных флуктуаций и инвалидизирующих лекарственных дискинезий у пациентов с БП. Впервые противопаркинсонический эффект апоморфина был продемонстрирован R.S. Schwab et al. в 1951 г. Они показали, что апоморфин имеет очень короткий период действия (30–40 мин), устраняет тремор и ригидность, но его применение сопровождается выраженными побочными реакциями (тошнотой, рвотой, падением артериального давления). В 60-х годах прошлого века G. Cotzias впервые использовал подкожные инъекции апоморфина для лечения рефрактерного тремора и дискинезий. Надо отметить, что одними из первоначальных показаний к применению апоморфина были мышечные спазмы, сексуальные расстройства, он использовался также в качестве седативного средства. Профессор W. Poewe отметил хорошие перспективы апоморфина. Применяемая технология мини-помпы позволяет эффективно снизить частоту и продолжительность периодов “выключения” (с 10 до 3–4 ч в день). Непрерывная инфузия позволяет пациентам с БП оставаться в состоянии “включения” и поддерживать функциональную независимость.

Профессор S. Isaacson (США) в своем докладе подчеркнул высокую эффективность подкожных инъекций апоморфина при утренней акинезии. В проведенном под его руководством исследовании АМ-ИМПАКТ уже через 20 мин 65% пациентов с БП переходили в стадию “on”, причем 51% из них отмечали купирование симптоматики на 75% (при оценке по III части шкалы UPDRS), а через 30 мин у 83% больных симптомы утренней акинезии нивелировались.

В материалах Конгресса также представлены результаты применения при БП сублингвальной формы апоморфина для быстрого купирования периодов “выключения”. Под руководством профессора

R.A. Hauser проведено многоцентровое открытое исследование. Апоморфин (APL-130277) в виде растворимой пленки-полоски назначался в первоначальной дозе 5 мг с последующей возможной титрацией до 30 мг (средняя доза составила 10–15 мг). Для оценки эффективности использовалась шкала MDS-UPDRS (III часть). У 6 из 19 пациентов, включенных в исследование, полное “включение” отмечалось через 15 мин, у 15 человек – через 30 мин. Было отмечено, что концентрация апоморфина в крови сопоставима при сублингвальной и подкожной формах введения, но продолжительность действия сублингвальной формы больше, а количество побочных эффектов меньше. APL-130277 привлекает к себе внимание легкостью и удобством использования, возможностью повторного применения при эпизодах внезапного “выключения”.

Среди новых направлений медикаментозной коррекции леводопа-индуцированных дискинезий выделяют агонисты серотониновых рецепторов. Серотониновые нейроны широко представлены в стриатуме и других базальных ганглиях – субталамическом ядре, бледном шаре. Серотониновые терминалы располагаются на стриарных нейронах как пресинаптически, так и постсинаптически и участвуют в регуляции дофаминергической передачи. В недавнем гистопатологическом исследовании было показано значимое повышение уровня серотонинового транспортера в стриатуме у животных с лекарственными дискинезиями. Активация аксонального спрутинга аксонов серотониновых нейронов в стриатуме также была выявлена и у больных БП.

Снижение активности серотониновых нейронов можно обеспечить воздействием на серотониновые ауторецепторы с помощью селективных агонистов. Применение агонистов 5-НТ_{1А}- и 5-НТ_{1В}-рецепторов в эксперименте на животных приводило к значительному снижению леводопа-индуцированных дискинезий. Проведено первое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование элтопризина, агониста

5-НТ_{1А/В}-рецепторов, у пациентов с БП. Были получены достоверные результаты, связанные с большим влиянием элтопризина на дискинезию пика дозы по сравнению с группой плацебо. Среди побочных эффектов отмечались тошнота и головокружение (Svenningsson P. et al., Швеция).

Продолжаются работы по изучению противопаркинсонической эффективности нового ингибитора КОМТ опикапона. В совместных работах J. Ferreira и A. Lees была показана эффективность препарата в дозе 25 и 50 мг/сут при однократном применении с уменьшением времени “выключения” (на 1,95 ч) и увеличением периода “включения” (на 1,82 ч в дозе 50 мг/сут) без нарастания тяжелых дискинетических расстройств. Полученные результаты достоверно отличались от результатов группы энтакапона. В другом исследовании этих же авторов продолжительностью 1 год отмечена безопасность и хорошая переносимость препарата, в том числе и у пациентов старше 70 лет. Негативного влияния на параметры эхокардиографии получено не было.

Для лечения нейрогенной ортостатической гипотензии Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США не так давно одобрено применение дроксидопы (предшественник норадrenalина), препятствующей резкому падению артериального давления посредством ангиоспазма. Дроксидопа используется для коррекции ортостатических эпизодов при БП, мультисистемной атрофии, автономной недиабетической невропатии. В докладе L. Golbe, посвященном подходам к лечению атипичного паркинсонизма, было отмечено, что накопленный к настоящему времени опыт применения дроксидопы свидетельствует о ее эффективности уже на 1-й неделе применения и сохранении эффекта по крайней мере в течение 12 мес. Дроксидопа способна повысить артериальное давление в положении стоя в среднем на 10–14 мм рт. ст., при этом нарастание гипертензии в положении лежа (свыше 200 мм рт. ст.) наблюдалось менее чем в 0,1% случаев.

Во многих докладах, в том числе в сообщении профессора J. Nutt, подчеркивалась роль дозированной физической нагрузки. J. Nutt отметил, что занятия физкультурой — это хорошо; занятия физкультурой начиная с ранних стадий БП — это еще лучше. Как показывают результаты многочисленных исследований, физические упражнения (в том числе йога) продолжительностью 2,5 ч в неделю позволяют сохранить двигательную функцию и замедлить нарастание когнитивных нарушений у пациентов с БП. Качество жизни таких пациентов достоверно выше по сравнению с пассивными пациентами.

Прошедший Конгресс в Сан-Диего отличался большим количеством видеосессий с подробным разбором трудных случаев и редких заболеваний. Во второй день Конгресса прошло пленарное заседание в виде интерактивного разбора пациентов с участием мировых лидеров в области экстрапирамидной

патологии — S. Fahn (Нью-Йорк, США), J. Jankovic (Хьюстон, США), A. Lees (Лондон, Великобритания), E. Tolosa (Барселона, Испания). Видеоразборы представляли случаи атипичного паркинсонизма, психических нарушений с двигательными феноменами, разнообразных гиперкинетических расстройств, нарушений ходьбы.

Много докладов было посвящено вопросам нейрохирургического лечения при двигательных расстройствах, проблемам и возможностям ботулинотерапии, генетическим исследованиям. Насыщенная программа Конгресса в сочетании с прекрасными видами тихоокеанского побережья Сан-Диего оставила неизгладимые впечатления у всех участников форума.

Следующий, 20-й Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений состоится 19–23 июня 2016 г. в Берлине.