

Обзор 18-го Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Стокгольм, 8–12 июня 2014 г.)

Е.Ю. Федотова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Как обычно, очередной ежегодный Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений – основной научный форум в мире по данной проблеме – ожидался с большим интересом. В этом году в конгрессе приняли участие более 4500 человек из 86 стран мира, представлено около 1600 аннотаций. Пятидневная программа конгресса была многоплановой и состояла из многочисленных пленарных сессий, симпозиумов, тематических параллельных сессий, рабочих совещаний, видеосессий и учебных циклов. Для посещения конгресса молодым ученым из разных стран, в том числе из России, Международным обществом по болезни Паркинсона и расстройствам движений (International Parkinson and Movement Disorder Society) было предоставлено 100 тревел-грантов. В ходе конгресса проведено 16 постерных туров (Guided poster tours), в рамках которых участники могли поделиться результатами своих исследований в виде кратких сообщений по определенным тематикам. На конгрессе также были представлены результаты работ различных неврологических школ России – из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Томска.

Каждый год для Международного конгресса специально созданным комитетом выбирается основная тема, которой уделяется особое внимание. В этом году программный комитет конгресса выбрал широкое и крайне актуальное направление – **разрабатываемая и экспериментальная терапия**. В связи с этим во второй и в третий дни конгресса были проведены пленарные сессии по генной терапии и клеточной терапии болезни Паркинсона (БП) и рас-

стройств движений. В рамках президентских лекций основоположником клеточной терапии Olle Lindvall (Швеция) была прочитана знаковая лекция “Развитие клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний – путешествие длиною в жизнь”, в которой рассказывалось о трудностях развития этого направления и об определенных успехах начиная с 80-х годов прошлого века и до настоящего времени. Основным итогом лекции стал достаточно оптимистичный взгляд на этот подход к лечению, однако применение клеточной терапии в клинической практике, очевидно, требует дальнейших детальных исследований. Подобные выводы были сделаны основоположником генотерапии БП Jeffrey Kordower (США) в большом пленарном докладе, в котором были освещены основные этапы развития и становления терапии с помощью трофических факторов, временные остановки в исследованиях и ошибки, которые вели в переосмыслению и изменению направлений научного поиска. Как и применительно к клеточной терапии, были объективно представлены возможности и ограничения метода и, конечно же, обоснована необходимость дальнейших исследований. Определенная настороженность в отношении неправильного и порой опасного применения генной и клеточной терапии выразилась в проведении отдельного заседания на тему “Как избежать туризма ради клеточной терапии”, в котором обсуждалась необходимость объяснять пациентам потенциальные риски этих подходов на сегодняшний день.

Говоря об основной тематике конгресса, связанной с разрабатываемой и эксперимен-



тальной терапией, нельзя не упомянуть о продолжающихся исследованиях по иммунной терапии БП. На конгрессе была представлена работа по успешному получению и применению селективных антител к протофибриллам α -синуклеина на трансгенных линиях мышей (Nordstrom, Швеция), так как именно протофибриллам отводится основная токсическая роль в патологическом каскаде БП и их нейтрализация может стать ключевым звеном в лечении заболевания.

Помимо новых подходов к лечению БП обсуждалась “вечная” тема раннего либо отсроченного назначения леводопатерапии. Обсуждение проблемы состоялось в формате дискуссии двух оппонентов (“Controversy”): Andrew Lees (Великобритания) и Olivier Rascol (Франция). Как и ожидалось, на этот вопрос нет однозначного ответа, и для каждого пациента время начала терапии леводопой должно определяться индивидуально.

Продолжается поиск препаратов, потенциально модифицирующих течение БП, появились данные о том, что препарат эксенатид, используемый для лечения диабета 2-го типа, оказывает нейропротективный эффект в преclinical исследованиях при нейродегенеративной патологии. В открытом рандомизированном исследовании в течение 12 мес пациенты получали данный препарат и затем обследовались через 12 мес после его отмены. Оказалось, что препарат положительно влиял на моторные, вегетативные, когнитивные, диссомнические расстройства даже после его отмены, что говорит о возможном модифицирующем влиянии эксенатида на течение БП (Avles-Olmos, Великобритания).

Продолжают исследоваться возможности ризагилина, еще одного препарата с потенциальным влиянием на течение заболевания БП. Отчетливый положительный эффект при приеме препарата, наблюдаемый у части пациентов в исследовании ADAGIO, стали связывать с индивидуальной чувствительностью и исследовать фармакогенетические аспекты этого феномена. Действительно, были найдены определенные однонуклеотидные поли-

морфизмы в гене дофаминового рецептора D_2 (*DRD2*) и норадреналинового транспортера (*SLC6A2*), которые связаны с лучшим ответом на препарат (Masellis, Канада). Таким образом, мы всё ближе к персонализированному подходу к лечению пациентов с БП, в том числе в зависимости от их фармакогенетических особенностей.

Индивидуальный подход к лечению выражается также в поиске более подходящих форм доставки противопаркинсонических препаратов. На конгрессе был предложен вариант приема микротаблеток, содержащих леводопу и карбидопу в низких концентрациях (5 и 1,25 мг соответственно), что позволяет поддерживать относительно стабильную концентрацию и составлять более гибкую схему лечения в течение дня. Контроль однократной и суточной доз осуществляется с помощью электронного устройства с возможностью регулирования самим пациентом. Данный подход пока апробирован на нескольких больных, поэтому ожидается дальнейшее подтверждение применимости этого подхода в клинической практике (Senek, Швеция).

Для борьбы с моторными флуктуациями при БП разработан и исследуется относительно новый ингибитор КОМТ – опикапон, при сравнении которого с широко применяемым энтакапоном показано превосходство первого в повышении доступности леводопы по фармакокинетическим параметрам (Rocha, Португалия).

Продолжает исследоваться зонисамид – антиэпилептический препарат с множественным механизмом действия. Как показал проведенный японским исследователем М. Murata метаанализ, зонисамид не только эффективен в отношении тремора, но может уменьшать ригидность и гипокинезию у больных БП с тремором покоя. Учитывая, что тремор является достаточно резистентным к лечению по сравнению с ригидностью и гипокинезией, изучение и применение такого дополнительного альтернативного препарата крайне востребовано.

Любопытна работа итальянских исследователей по применению леводопы растительного происхождения в странах Африки. Растение мукуна жгучая (*Mucuna pruriens*), принадлежащее к бобовым, содержит до 5–6% леводопы. Для жителей развивающихся стран данный вид лечения в некоторых случаях “за неимением лучшего” может стать оправданным – и доступным, и эффективным (отметим, что для жителей Ганы и Замбии лечение БП леводопой обходится в 1,5 доллара в сутки) (Cassani, Италия). Надо сказать, что препарат исследовался и ранее, в том числе в двойных слепых фармакологических исследованиях, с неплохими результатами; он также известен в индийской и китайской медицине.

Социальные вопросы, касающиеся качества жизни больных БП, систематически разрабатываются на всех уровнях. В Европе насчитывается 1,2 млн. больных БП; экономические и социальные затраты составляют, по некоторым оценкам, 13,9 млрд. евро ежегодно. Инициативной группой, включающей ведущих специалистов по БП и самих пациентов, совместно с Европейской ассоциацией по БП (European Parkinson’s Disease Association, EPDA) разработано соглашение о европейских стандартах помощи больным БП для увеличения социальной вовлеченности пациентов и привлечения внимания общественности к этой проблеме (Onarheim, Великобритания).

На 18-м Конгрессе так же, как и на прошлых аналогичных форумах, продолжилось интенсивное обсуждение биомаркеров нейродегенеративного процесса и их значимости для доклинических стадий заболеваний. В связи с важностью тематики в первый же день конгресса прозвучал обобщенный доклад Charles Adler (США) по “преклинической детекции экстранигральной патологии при БП”. Судя по основным положениям доклада и результатам, полученным к настоящему времени, сейчас превалирует осторожность в интерпретации получаемых данных. Так, например, ажиотаж вокруг диагностических возможностей синуклеинпозитивных депози-

тов в слизистой кишечника сменяется более взвешенной оценкой, признающей необходимость дальнейшего накопления фактов. Приходит понимание, что данный маркер не абсолютен и имеет свои ограничения. На конгрессе был представлен весь диапазон мнений: от хорошей специфичности и чувствительности данного биомаркера (Sanchez-Ferro, США) до его малой информативности (Visanji, Канада). Одним из объяснений таких расхождений могут быть условия проведения биопсии и выполнения самого исследования. В рамках президентских лекций Samuel Shribman (Великобритания) – один из трех молодых ученых, награжденных за особые научные достижения, – представил работу, в которой показана важность определения отдельно фосфорилированного и нефосфорилированного α -синуклеина в энтеральной нервной системе у пациентов с БП и в контроле. Если в большинстве контрольных образцов был выявлен фосфорилированный синуклеин, то у пациентов БП он не определялся, т.е. именно его отсутствие, как заключает автор, может быть важным биомаркером заболевания.

Ряд работ связан с поиском маркеров прогрессирования БП. Эти работы проводятся в рамках объединенного международного исследования у пациентов с впервые диагностированной БП, т.е. тех, кто ранее не получал терапию (Parkinson’s Progression Markers Initiative, PPMI; www.ppmi-info.org). Исследуются некоторые проявления, нейровизуализационные данные, молекулярные и генетические маркеры для лучшего понимания развития заболевания и разработки превентивного лечения (de la Riva, Испания; Lebedev, Норвегия; Simuni, США; Weintraub, США и др.).

Одним из новых молекулярных маркеров БП, представленных на конгрессе, стал тетрамерный α -синуклеин в эритроцитах крови, уровень которого снижается при БП и с возрастом. Считается, что нативная конформация синуклеина представлена именно тетрамерными его формами, а не молекулами-мономерами, что может иметь большое значение в диагностике заболевания (Savica, США).

Первые значимые результаты были представлены группой ученых, проводящих исследование PARS (Parkinson Associated Risk Syndrome) – синдрома, ассоциированного с высоким риском развития БП. В проспективном исследовании, включавшем клинически здоровых лиц, было выявлено 46% случаев (16/35) возникновения болезни при наличии гипосмии и дефицита дофамина в транспортёре по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в течение 4-летнего периода наблюдения (Jennings, США). Таким образом, у клинически здорового человека при наличии двух названных биомаркеров БП есть практически 50% риск заболеть БП в течение ближайших 4 лет. Выбранные биомаркеры продемонстрировали высокий процент детекции больных БП на преклинических стадиях нейродегенеративного процесса, сделан важный шаг к началу исследований препаратов для превентивного лечения БП.

Неожиданную находку представила группа исследователей из Швеции, в работе которой ретроспективно была обнаружена связь легкого снижения мышечной силы в руках в возрасте 18 лет и последующего развития БП спустя 30 лет. Впечатляют масштабы исследования, в которое были включены данные 1,3 млн. мужчин призывного возраста (Gustafsson). Таким образом, возможно, незначительный субклинический моторный дефицит может обнаруживаться за несколько десятилетий до начала БП, что еще раз подтверждает длительную продромальную стадию заболевания.

Известно, что нарушения поведения в REM-фазу сна также являются важным маркером предрасположенности к БП. В работе M.L. Fantini (Франция) исследовалась диагностическая ценность нового опросника для нарушений поведения в REM-фазу сна, состоящего из одного вопроса: “Говорили ли Вам когда-нибудь или подозревали ли Вы сами, что во время сна Вы как бы “действуете в рамках происходящих сновидений”, например, ударяете или размахиваете руками, двигаете ногами, как при беге и т.д.?” Опросник

RBD-1Q, как оказалось, позволял лучше определять эти нарушения, чем известный опросник RBD-SQ, состоящий из 10 пунктов. Однако, несмотря на впечатляющую специфичность (93%), чувствительность RBD-1Q оказалась невысокой (59%), что, к сожалению, ограничивает его применение как скринингового инструмента в популяционных исследованиях.

Гипосмия как биомаркер БП также часто упоминалась на конгрессе. Так, в работе М. Моссиа (Италия) исследовались взаимоотношения курения и БП в контексте гипосмии. Выявление того факта, что уровень обоняния у курильщиков без БП и у некурящих с БП сопоставим, позволило авторам обсуждать возможность того, что никотин может иметь нейропротекторные свойства в отношении обонятельной дисфункции при БП.

Изменение функционирования головного мозга на начальных этапах БП имеет различные клинические проявления, часто ускользающие от внимания врачей. Интересное наблюдение сделано исследователями из Аргентины (Rodriguez-Quiroga et al.), которые обнаружили появление патологических синкинезий на менее пораженной стороне на начальных стадиях БП (при выполнении теппинг-теста), что говорит о системном нарушении одностороннего произвольного двигательного акта при заболевании. Другой пример реорганизации работы головного мозга при БП показан с помощью современных методик функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) покоя и диффузионно-тензорной МРТ. При застываниях (одном из наиболее инвалидизирующих проявлений БП) наблюдается компенсаторная перестройка связей дополнительной моторной коры (SMA), которая при разобщении с субталамическим ядром (STN) пытается компенсировать этот дефицит связями с локомоторными областями более низкого уровня (мезенцефалического и мозжечкового), что не приводит к должной адаптации (Fling, США).

На конгрессе представлены работы по лечению других немоторных проявлений БП,

в том числе импульсивных нарушений поведения, которые уменьшаются на фоне приема атомоксетина — селективного ингибитора обратного захвата норадреналина (по результатам двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования) (Kehagia, Великобритания). Разрабатывается лечение основного осложнения леводопатерапии — лекарственных дискинезий. Для их лечения предложен селективный антагонист D₄-рецепторов, который изначально был создан для лечения психотических эпизодов шизофрении, однако впоследствии в экспериментальных работах (на яванских макаках) показал способность к уменьшению лекарственных леводопаиндуцированных дискинезий (Johnston, Канада).

Сохраняют свою значимость исследования когнитивных нарушений при БП. Большой группой исследователей из Великобритании была сформирована концепция двух основных профилей когнитивных нарушений у пациентов с БП с различной патофизиологической основой и различным прогнозом дальнейшего течения. Первый профиль представлен нарушениями в планировании и оперативной памяти, он генетически связан с полиморфизмом в гене *COMT* и ответом на дофаминергическую терапию. Второй профиль когнитивных нарушений представлен зрительно-пространственными и мнестическими расстройствами, не зависящими от дофаминергического лечения, которые связаны с определенными генотипами — *MAPT* и *APOE*. Для выделения этих двух различных профилей в работе проводились клиническое, генетическое и нейропсихологическое обследование, а также функциональная МРТ с когнитивными парадигмами (Nombela, Великобритания).

В одном из исследований, представленных на конгрессе, были выявлены предикторы развития деменции, среди них оказались нарушения поведения в REM-фазу сна, сердечно-сосудистая дисфункция, нарушения ходьбы, а также расстройство цветовой дискриминации (Anang, Канада). Разработка

предикторов развития деменции необходима для определения дальнейшей тактики медикаментозного ведения таких пациентов, а также прогноза результатов хирургического лечения. В частности, S. Oravivattanakul et al. (США) было показано, что важнейшим предиктором хорошего ответа на глубокую стимуляцию мозга (DBS) является отсутствие умеренных когнитивных нарушений у пациентов до операции.

Представлен новый опросник по боли при БП — *King's PD pain quest*, состоящий из 14 пунктов, которые заполняют пациенты. Над созданием опросника работали несколько ведущих центров Великобритании, Испании, Швеции, Италии, Румынии (Rizos, Великобритания). Опросник прошел валидизацию в рамках многоцентрового пилотного исследования и может быть рекомендован для оценки болевого синдрома при БП. Английский вариант опросника можно найти на сайте конгресса в разделе аннотаций.

Несколько работ посвящено выявлению предикторов долгожительства пациентов с различными формами паркинсонизма — БП, мультисистемной атрофией (МСА) и прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП). Так, пациенты с БП и длительностью заболевания более 20 лет характеризовались ранним началом заболевания и достаточно сохранными моторными и когнитивными возможностями. Данная работа была представлена к награждению за вклад в исследования расстройств движений — “Junior Awards” (Hassan, США). Интересная работа проведена по выявлению клинических предикторов выживаемости пациентов с ПНП: показано отрицательное прогностическое значение позднего начала заболевания, появления супрануклеарного паралича в первые 3 года заболевания и ранних когнитивных нарушений, тогда как предикторами более благоприятного течения болезни оказались тремор и кортикальные чувствительные нарушения (Respondek, Германия). Для выживаемости больных с МСА основную роль играла очередность появления моторных и вегетативных наруше-

ний: так, среди больных с длительностью МСА более 10 лет были преимущественно пациенты, у которых заболевание манифестировало паркинсонизмом или атаксией и лишь много позже (с латентным периодом до 8 лет) присоединилась вегетативная недостаточность (Krismer, Австрия). В качестве одного из новых веществ, возможно влияющих на течение МСА, исследуется галлат эпигаллокатехина, содержащийся в зеленом чае (Maass, Германия).

Всё больше появляется работ о комплексных, неоднозначных взаимосвязях “фенотип—генотип” при различных нейродегенеративных заболеваниях, когда, с одной стороны, под маской одного синдрома могут скрываться десятки различных генетических изменений, а с другой — одна и та же мутация может проявляться несколькими, порой абсолютно нетипичными, клиническими синдромами. В работе E. Kara et al. (Великобритания) описан пациент с фенотипом лобно-височной деменции (ЛВД) с паркинсонизмом, у которого выявлена протяженная дупликация размером 6,4 Мб, включающая ген α -синуклеина, — как известно, мутация такого типа стойко ассоциируется с БП.

Сочетания нескольких клинических синдромов, которые встречаются не так часто, подвергаются тщательному изучению и систематизации. Пример тому — большое количество работ на конгрессе, посвященных такому “объединяющему” гену, как *C9orf72*: при экспансии гексануклеотидных повторов в данном гене могут наблюдаться фенотипы и ЛВД, и бокового амиотрофического склероза (БАС), и паркинсонизма. При семейных формах ЛВД, обусловленной геном *C9orf72*, описаны клинические особенности сопутствующего паркинсонизма — в виде мягкого течения акинетико-ригидной формы (Voeve, США). Для различных вариантов первично прогрессирующих афазий с мутациями в данном гене также существуют свои фенотипические особенности паркинсонизма, например, для логопенического варианта афазии характерен тремор, тогда как для семантического и

аграмматического типична выраженная гипокинезия (Ferrari, Аргентина). Всё чаще диагностируется и описывается синдром паркинсонизма при БАС, и эти случаи также ассоциированы с *C9orf72*: по некоторым данным, паркинсонизм может сопутствовать БАС в 28% случаев, из которых в 13% подтвержден дофаминергический дефицит по ОФЭКТ и диагноз “паркинсонизм” предшествовал диагнозу БАС (Dematteis, Италия).

При расстройствах движений продолжают активно изучаться сенсорные изменения, наблюдаемые у таких пациентов. Так, у больных БП выявлены нарушения восприятия разницы длительности двух тонов, что говорит о нарушенном восприятии времени, за которое отвечают базальные ганглии и мозжечок (Tegeo, Япония). В другом исследовании с использованием методики временной дискриминации двух визуальных стимулов (восприятие как одного стимула или как двух последовательных) удалось выявить нарушения процессов восприятия не только при БП, обусловленной мутациями гена паркина, но и у клинически здоровых гетерозиготных носителей мутации. Как заключают авторы работы, метод временной дискриминации может использоваться в семьях с БП для определения эндофенотипа болезни (McKinley, Ирландия). При БП также отмечается сужение полей зрительного восприятия, которое связывают с “гипокинезией саккад” и которое может быть дополнительным фактором, нарушающим зрительное внимание, память и ухудшающим повседневную активность (Matsumoto, Япония). Интересна работа по нарушению субъективного зрительного восприятия в вертикальной плоскости у больных БП, которое может быть ассоциировано с латерофлексией, т.е. с поздними нарушениями (Brugger, Швейцария). В этом исследовании кроме шкал на зрительное восприятие в вертикальной плоскости применялась вокселориентированная морфометрия, которая показала атрофические изменения в областях, ответственных за вертикальное восприятие, — это нижняя лобная извилина и кора островка. Лечение поз-

ных нарушений при БП является чрезвычайно сложным, поэтому опыт успешного применения апоморфиновой помпы в лечении камптокормии коллегами из Чехии также не остался без нашего внимания (Kanovsky, Чехия).

Отдельная работа посвящена interoцепции у больных с функциональными неврологическими симптомами. Interoцепция оценивалась по восприятию больным своего сердцебиения – по количеству ударов, которое сопоставлялось с объективным мониторингом частоты сердечных сокращений. При этом пациентам с функциональными нарушениями намного хуже удавалось отследить работу своего сердца в сравнении с группой контроля. В дополнение к этому у больных исследовалось также интегративное восприятие собственного тела с помощью иллюзии искусственной руки (“rubber hand illusion”), однако каких-либо различий между группами исследователи не обнаружили (Ricciardi, Великобритания).

До настоящего времени сохраняется потребность в объективных критериях постановки диагноза “функционального нарушения” при двигательных расстройствах. В частности, для тремора большой группой авторов предложен ряд электрофизиологических тестов, которые с большой чувствительностью (85%) и специфичностью (96%) позволяют инструментально верифицировать органическую природу гиперкинеза. Методы обследования включают акселерометрию и ЭМГ для регистрации тремора в покое, при простых движениях и при выполнении различных заданий (Schwingsenschuh, Австрия).

Вершиной представления проблемы функциональных нарушений на конгрессе стала дискуссия двух оппонентов в рамках заседания “Controversy”, которая запомнилась многим. С одной стороны выступал Anthony Lang (Канада), защищавший точку зрения о том, что психогенные расстройства движений не являются органическими по своей природе. С противоположной стороны Mark Edwards (Великобритания) доказывал обратное, т.е.

органическую основу психогений. Выступления обоих оппонентов были мастерски выстроены, наполнены искусно подобранными фактами, яркими образами и аллюзиями, они главным образом были сфокусированы на тонкой грани между понятиями “органический” и “неорганический”. Дискуссия более походила на талантливое художественное представление, что вызвало взрыв аплодисментов зала по ее окончании. В итоге оба оппонента и зал согласились, что функциональные нарушения пока еще не получили подтверждения своей органической основы в силу недостаточной изученности.

В поддержку “органической” природы функциональных гиперкинезов на конгрессе также была представлена работа по функциональным парезам, при которых обнаруживается увеличение объема коры моторных зон, контралатеральных пораженной конечности, что, возможно, свидетельствует о кортикальной реорганизации, компенсирующей дефицит, или о преморбидной предрасположенности к заболеванию (Meppelink, Нидерланды).

Психогенным расстройствам движений была отведена отдельная вечерняя видеосессия, которую прекрасно провели Kailash Bhatia (Великобритания) и Alberto Espay (США), продемонстрировавшие основные клинические характеристики данных расстройств, в том числе некоторые нюансы неврологического осмотра, помогающие поставить этот диагноз. Были представлены результаты разрабатываемого лечения, основанного на принципах когнитивной терапии и демонстрирующего хорошие результаты. В процессе лечения пациент учится принимать и изменять патологический паттерн движений, что позволяет по прошествии нескольких сеансов лечения значительно уменьшить симптоматику, а в некоторых случаях полностью ее устранить.

В последний день конгресса пленарная сессия была посвящена наследственным нейродегенерациям с накоплением железа в мозге, были рассмотрены основные важные достижения, сделанные за последние годы при этих

заболеваниях, подробно представлены все известные гены и соответствующие им фенотипы. Для наиболее частой формы нейродегенерации с накоплением железа – PKAN – был впервые описан такой специфичный клинический феномен, как “знак богомола”. Это корригирующий жест, направленный на уменьшение выраженности оромандибулярной дистонии и закрытие рта, в виде прикасания к подбородку обеих рук, сцепленных в кистях и согнутых в локтевых суставах (Petrovic, Сербия).

Связь железа с нейродегенеративным процессом обсуждалась с точки зрения возможностей нейровизуализационных подходов. Например, при БП определялось повышенное содержание железа в вентральных отделах компактной части черной субстанции при исследовании в режиме T2* высокопольной МРТ с индукцией магнитного поля 7 Тл (Frosini, Италия). Также с помощью режима SWI отмечалось отсутствие гиперинтенсивного сигнала в дорсолатеральных отделах компактной части черной субстанции при БП, МСА и ПНП (Mueller, Австрия). Сопоставлялись возможности разных методов для детекции железа в головном мозге – магнитно-резонансного и ультразвукового. Оказалось, что интенсивность сигнала SWI в области черной субстанции не коррелировала с площадью гиперэхогенного сигнала по данным транскраниальной сонографии (Weise, Германия).

На одной из пленарных сессий был представлен доклад доктора М. Kurian из Великобритании о расстройствах, связанных с синтезом и транспортом катехоламинов, с акцентом на синдроме дефицита дофаминавого транспортера вследствие мутации в гене *SLC6A3*. Клиническая картина представляет собой паркинсонизм-дистонию с началом в младенческом и детском возрасте, фенотипически синдром схож с болезнью Сегавы с дефицитом тирозингидроксилазы. К сожалению, до настоящего времени в большинстве случаев синдром дефицита дофаминавого транспортера остается нераспознанным.

Значительная часть работ конгресса напрямую или опосредованно была связана с применением “революционного” молекулярно-генетического метода – секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), благодаря которому стало доступным более широкое использование полноэкзомного анализа. В перспективе ожидается применение этого метода не только как сугубо научного для идентификации новых мутаций, но и как полноценного диагностического инструмента для обследования больных. Так, на основе NGS разработана панель из 42 известных генов, ассоциированных с дистонией, которая показала высокую диагностическую эффективность в общей выборке больных с дистонией, позволив обнаружить те или иные мутации у 7% пациентов (Grundmann, Германия). Группой ученых из Нидерландов методом полноэкзомного секвенирования было обследовано 20 семей с наследственными атаксиями и идентифицировано 43 кандидатных гена для дальнейшего изучения их роли в развитии атаксий на большей выборке больных (Nibbeling, Нидерланды). Подобная работа была проведена учеными из Японии с обследованием 33 семей с БП, в результате чего было выявлено 35 однонуклеотидных полиморфизмов, с высокой вероятностью ассоциированных с заболеванием; эти полиморфизмы будут проверяться на большой серии спорадических случаев БП (Satake, Япония). В сербской семье этим же методом найдена новая мутация в гене *PDGFRB*, ответственная за развитие идиопатической кальцификации базальных ганглиев (Westenberger, Германия). С помощью экзомного секвенирования выявлена еще одна новая мутация в гене *RNF216*, которая ассоциирована с аутосомно-рецессивным гентингтоноподобным синдромом: данная мутация была определена у двух сестер с поздним началом хореического гиперкинеза, снижением когнитивных функций, признаками атаксии и лабораторными признаками гипогонадотропного гипогонадизма (Santens, Бельгия).

При болезни Гентингтона продолжает активно исследоваться фосфодиэстераза-10A –

фермент, экспрессирующийся в стриатных нейронах и регулирующий сигнальные каскады цАМФ и цГМФ. Предположительно, он обладает кроме нейрорегуляторных еще и нейропротекторными свойствами. Как было показано, снижение обмена фосфодиэстеразы-10A в мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии может выявляться за несколько лет и даже десятилетий до манифестации болезни (Fitzer-Attas, США; Niccolini, Великобритания). В рамках параллельной сессии “От патофизиологии к новому лечению болезни Гентингтона” обсуждались разрабатываемые генотерапевтические подходы, направленные на изменение экспрессии гентингина, а также важность новых биомаркеров прогрессирования заболевания (таких, например, как уровень гентингина в ликворе). При болезни Гентингтона исследуется потенциал нейрохирургического лечения: в работе E. Sanrey et al. из Франции показан возможный протективный эффект паллидарной стимуляции (GPI DBS) на когнитивные функции. В группе DBS балл по шкале оценки деменции Маттиса сохранялся примерно на одном уровне на протяжении трехлетнего наблюдения, тогда как в группе без DBS этот балл прогрессирующе снижался.

В представленных на конгрессе исследованиях эссенциального тремора доминировали работы с привлечением нейровизуализационных методик. Так, с помощью функциональной МРТ и применения новой парадигмы с движениями в кисти были идентифицированы основные компоненты моторной сети при эссенциальном треморе, включавшие мозжечок, таламус, базальные ганглии и моторную кору (Sharifi, Нидерланды). Также с помощью функциональной МРТ подтверждено билатеральное вовлечение мозжечка в генерации тремора (van der Stouwe, Нидерланды). Интересна работа по “охлаждающей” терапии эссенциального тремора, в которой было показано объективное и субъективное уменьшение дрожательного гиперкинеза после 10-минутного охлаждения рук до 15°C (59°F); исследователи предполагают дальнейшее изу-

чение данного феномена в слепом рандомизированном исследовании (Wagle Shukla, США).

При дистонии несколько работ посвящены факторам, предрасполагающим к развитию заболевания. В частности, в работе A. Molloy et al. (Ирландия) показано, что у пациентов с цервикальной дистонией чаще встречались анамнестические указания на предшествующее хирургическое вмешательство или на автомобильную аварию, т.е. любое травматическое воздействие повышает риск развития дистонии. Схожие результаты отмечены в экспериментальной работе, показавшей, что травма периферического нерва может провоцировать развитие фокальной дистонии у мышей с соответствующей предрасположенностью – с мутацией в гене торсина А (Ip, Германия).

Нейрохирургическое лечение расстройств движений также нашло свое отражение в рамках различных секций и докладов. Кроме традиционных вопросов, таких как выбор мишени, показания и противопоказания к оперативному лечению при БП и дистонии, обсуждалось применение DBS и его эффективность в более частных и редких случаях заболеваний. Например, показан хороший ответ на таламическую стимуляцию при ортостатическом треморе (Coleman, США) и на стимуляцию *zona incerta* при синдроме FXTAS, в последнем случае стимуляция уменьшала не только тремор, но и атактические нарушения (dos Santos Ghilardi, Бразилия). Положительный опыт был получен с применением DBS у больных с редкими дистоническими формами: X-сцепленной дистонией-паркинсонизмом DYT3 (Domingo, Германия), миоклонус-дистонией DYT11 (Sesar, Испания), сегментарной дистонией с новой мутацией в гене *GNAL* (Kamm, Германия), дистонией при синдроме Леша–Нихена (Visser, Нидерланды).

Как обычно, на конгрессе было много докладов по использованию различных сенсорных датчиков, мониторирующих устройств, применению новых функций смартфонов для анализа движений, баланса ходьбы, а также для реабилитации, в том числе с помощью

игровых платформ. В нескольких работах оценивались возможности запястного компактного акселерометра Parkinson's KinetiGraph, например, для коррекции суточной схемы лечения леводопой больных БП (Horne, Австралия) или для оценки брадикинезии и хореического гиперкинеза при болезни Гентингтона (Kotschet, Австралия). Смартфон также может использоваться для мониторингирования различных аспектов повседневной активности пациентов с БП: от записи речи и параметров движений в кисти до фиксации нахождения пациента; это позволяет лучше понимать состояние пациентов в течение дня в повседневной обстановке (Chenery, Австралия). Также смартфон с двумя дополнительными сенсорами может использоваться на дому для тренинга по принципу биологической обратной связи при лечении застываний во время ходьбы у пациентов с БП (Gazit, Израиль). Кубинскими исследователями был разработан специальный протокол реабилитации для больных БП с помощью бесконтактного сенсорного игрового контроллера Microsoft Kinect (Alvarez, Куба). Для реабили-

тации, направленной на улучшение баланса и ходьбы, учеными из США предлагается использование игровой системы виртуальной реальности Wii (Barbour, США). Еще одно необычное сообщение по использованию информационных технологий было сделано V.W. Sung et al. из США: ими апробировался автоматический запрет на назначение нейролептических препаратов больным БП при ведении электронной медицинской документации. В течение 6 мес в клинике Бирмингема (штат Алабама) подобное нововведение привело к предотвращению назначения противопоказанной терапии 53 пациентам с БП. Такой достаточно простой подход в действительности может предотвращать жизнеугрожающие ситуации, как заключают авторы работы.

Таким образом, на 18-м Международном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений был представлен весь спектр наиболее значимых работ и направлений в данной актуальнейшей области современной неврологии. Следующий, 19-й конгресс состоится 14–18 июня 2015 г. в Сан-Диего, США.