

Сучасний стан справ у клініці рухових розладів (за матеріалами Міжнародної науково-практичної конференції, м. Ужгород, 13—14 квітня 2018 р.)

13—14 квітня 2018 р. у м. Ужгороді в рамках Освітньої програми Міжнародної асоціації хвороби Паркінсона та споріднених захворювань (*International Association of Parkinsonism and Related Disorders (IAPRD)*) проведено Міжнародну науково-практичну конференцію «Сучасний стан справ у клініці рухових розладів». IAPRD делегувала в Ужгород провідних фахівців у цій галузі із Чехії, Франції та Швеції. Лікарі-неврологи Закарпатської області представили цікаві клінічні випадки, які було обговорено із зарубіжними колегами.

На базі факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету 13—14 квітня 2018 р. було проведено Міжнародну науково-практичну конференцію в рамках Освітньої програми Міжнародної асоціації хвороби Паркінсона (ХП) та споріднених захворювань (*International Association of Parkinsonism and Related Disorders (IAPRD)*). Головною метою освітньої програми є правильне і вчасне діагностування захворювань екстрапірамідної нервової системи. Адекватне та ефективне їх лікування є актуальною проблемою служби охорони здоров'я. До лікарів-неврологів Закарпаття, які цікавляться цією проблемою, із лекціями на цю тематику неодноразово приїздили кращі фахівці, видатні вчені з України та зарубіжжя.

В організації конференції активну участь взяв консультант та професор неврології клініки медичного коледжу Мейо (Флорида, США), член Американської неврологічної академії З. К. Вшолек. У рамках наукової співпраці між клінікою неврології Ужгородського національного університету та клінікою Мейо триває спільне дослідження з виявлення генетичних особливостей ХП серед населення Закарпатської області. У 2017 р. проф. З. Вшолек за власною ініціативою відвідав Ужгород і разом із проф. Я. Саноцьким та проф. О. Пуликом організував науково-практичну конференцію, присвячену сучасним методам діагностики і лікування ХП. При спілкуванні із лікарями-неврологами Закарпаття з'ясувалося, що молоді лікарі цікавляться проблемою хвороб руху. Це спонукало З. Вшолека звернутися до керівників IAPRD з проханням провести в Ужгороді наступну конференцію. Організаторами та співголовами конференції були проф. А. Пушман зі Швеції та проф. О. Пулик із Ужгородського національного університету.

IAPRD делегувала в Ужгород провідних неврологів: Е. Моро, професора неврології з Альпійського університету Гренобля (Франція), І. Ректорову, директора Центру розладів руху лікарні імені Св. Анни Університету Масарика (Брно, Чехія), професора неврології медичного факультету цього університету, А. Пушманна, професора неврології Університету Лунда (Швеція), старшого консультанта університетської лікарні Сконі в м. Лунд, К. Нілссона, професора кафедри неврології та старшого консультанта університетської лікарні Сконі у м. Лунд. Від України у конференції взяли участь проф. О. Пулик, завідувач кафедри нейрореабілітації із курсом медичної психології факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, головний позаштатний невролог департаменту охорони здоров'я Закарпатської обласної держадміністрації, асистенти кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету К. Карпінська, Є. Цьома, О. Бобровник і асистент кафедри нейрореабілітації М. Гирявець.



Збігнєв К. Вшолек,
M.D., консультант та
професор неврології
в клініці медичного
коледжу Мейо,
штат Флорида,
член Американської
неврологічної академії



Олександр Пулик,
M.D., Ph.D., професор,
завідувач кафедри
нейрореабілітації
із курсом
медичної психології
Ужгородського
національного
університету,
головний позаштатний
невролог департаменту
охорони здоров'я
Закарпатської ОДА



Андреас Пушманн,
M.D., Ph.D.,
професор неврології
Університету Лунда,
старший консультант
університетської лікарні
Сконі, Лунд, Швеція.
Дійсний член IAPRD

Відкрив конференцію проректор з наукової роботи Ужгородського національного університету проф. І. Студеняк. Він привітав учасників конференції від імені ректора В. Смоланки та подякував зарубіжним фахівцям за те, що вони приїхали поділитися власним досвідом із українськими колегами. Привітав учасників конференції також декан факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки проф. І. Чопей.

Про сучасні діагностичні критерії ХП поінформував проф. О. Пулик. Згідно з останніми настановами ХП — це хронічне захворювання головного мозку, спричинене дегенерацією допамінових нейронів у чорній субстанції та накопиченням в останній α -синуклеїну, що призводить до розвитку гіпокінезії, ригідності, тремору та постуральної нестійкості. Крім рухових порушень, при ХП спостерігаються немоторні (вегетативні, серцево-судинні, психічні) вияви.

Поширеність ХП у різних країнах Європи відрізняється та становить у середньому близько 160 випадків на 100 тис. населення (M. de Rijk та співавт., 1997, 2000), в Україні поширеність — близько 134 випадків на 100 тис. населення (С. П. Московко, 2004). У Закарпатті на кінець 2017 р. на диспансерному огляді з приводу ХП перебували 523 хворих (54,3 випадку на 100 тис. населення). Аналіз кількості хворих на ХП в адміністративних районах області показав, що у гірській місцевості поширеність ХП становила 67,9 випадку на 100 тис. населення, в передгірській — 92,9, у низинній — 59,1. Консультативні виїзди в декілька районів з високими показниками поширеності ХП виявили гіпердіагностику захворювання. Існує припущення, що в районах з низькою поширеністю можливе недостатньо активне виявлення пацієнтів із ХП. Саме цей висновок був однією з причин навчання лікарів-неврологів області основам діагностики ХП, методам диференційної діагностики, адекватному та ефективному лікуванню захворювання. Захворюваність на ХП протягом останніх

років у Закарпатській області становить близько 6,0 випадків на 100 тис. населення.

О. Пулик підкреслив, що для встановлення діагнозу ХП важливо знати як основні, так і додаткові критерії. До основних належать брадикінезія, тремор спокою та ригідність, до додаткових — хороша відповідь на препарати леводопи, дискінезії піка дози та гіпосмія та/або симпатична денервація міокарда. Також важливо знати критерії заперечення. До «червоних прапорців» відносять швидке прогресування порушень ходи та/або відсутність протягом п'яти років рухових порушень, симетричність симптомів паркінсонізму, незрозумілі пірамідні знаки, тяжкі ускладнення хвороби протягом перших п'яти років: бульбарні порушення, вегетативні порушення (ортостатична гіпотензія, затримка та/або нетримання сечі, часті падіння через втрату рівноваги). До абсолютних критеріїв заперечення належать ознаки ураження мозочка, відсутність відповіді на препарати леводопи (600 мг), наявність іншого захворювання, яке може симулювати симптоми паркінсонізму, парез погляду вниз, швидкий розвиток лобово-скроневої деменції, ознаки «паркінсонізму нижньої половини тіла».

Доповідь проф. А. Пушманна була присвячена етіології, патогенезу та патологічним змінам при ХП. Провідним механізмом, котрий призводить до загибелі нейронів при ХП, є надмірне накопичення в них білка α -синуклеїну, який у нормі наявний у пресинаптичних закінченнях нейронів головного мозку. Цей білок є синаптичним гідрофобним, містить близько 140 амінокислот. У разі високої концентрації або генетичної мутації α -синуклеїн може набути складчастої β -структури, яка легко піддається полімеризації через зміну складу, спричинену утворенням агрегатів та фібрил. А. Пушманн наголосив, що спадкові форми ХП можуть бути пов'язані саме із мутацією гена α -синуклеїну. В сімейних випадках ХП описано дуплікацію і триплікацію гена α -синуклеїну. Це дає підставу припустити, що збільшення продукції аномального або нативного



Крістер Нілссон,
M.D., Ph.D.,
професор неврології
Університету Лунда,
старший консультант
університетської лікарні
Сконі, Лунд, Швеція.
Асоційований член
IAPRD

α -синуклеїну може призвести до розвитку ХП. α -Синуклеїн також задіяний у спорадичних випадках ХП, оскільки він є основним компонентом тілець Леві. Вивчення імуногістохімії α -синуклеїну в пацієнтів з ідіопатичною ХП показало, що в усіх пацієнтів цей білок містився у дорсальному моторному ядрі блукаючого нерва, у більшості випадків — у нюховій цибуліні.

Доповідач зазначив, що існують інші генетичні чинники, які не спричиняють ХП самі собою, але можуть підвищити ризик розвитку захворювання. А. Пушманн ознайомив присутніх з гіпотезою Браака, згідно з якою невідомий вірусний або бактерійний збудник потрапляє в ЦНС через ніс (невральний шлях) або кишечник, що спричиняє агрегацію α -синуклеїну та загибель клітин. Патологія α -синуклеїну охоплює поступово ділянки мозку (стадії Braak). Зменшення кількості дофамінергічних нейронів у компактній частині чорної субстанції призводить до зниження вмісту дофаміну в смугастому тілі, що зумовлює дисфункцію нейронів інших базальних гангліїв, насамперед розгальмування, і надмірну активність нейронів внутрішнього сегмента білої кулі та ретикулярної частини чорної субстанції. Роль екологічних (негенетичних) чинників ХП вивчати важко. Так, запор і низька фізична активність, імовірно, можуть збільшити ризик розвитку ХП самі собою, а блукаючий нерв може бути вхідним портом у головний мозок для невідомих шкідливих збудників. Відповідно до гіпотези Браака α -синуклеїн може поширюватися від клітини до клітини і від речовини мозку до кори головного мозку. Оскільки не отримано безпосередніх доказів цієї теорії у людини, її піддають критиці. Наявність α -синуклеїну та амілоїду в головному мозку чітко пов'язана з когнітивною дисфункцією при ХП. Отже, ХП не є однорідним розладом.

К. Нілссон висвітлив проблему диференційного діагнозу та нейровізуалізації ХП. Доповідач наголосив, що захворювання із синдромом паркінсонізму можна розділити на три великі групи: синуклеїнопа-

тії, до яких відносять ХП, деменцію з тільцями Леві та мультисистемну атрофію. До 4Р-таупатій належать кортикобазальна дегенерація та супрануклеарний параліч, до інших — доброякісна гіпертензивна гідроцефалія та судинна деменція. ХП є найчастішим нейродегенеративним захворюванням після хвороби Альцгеймера. Дебютує як у молодому віці, так і в старості. Поширеність зростає з віком. Характерним є асиметричний початок, поступовий, з повільним прогресуванням розвиток симптомів захворювання. Немоторні симптоми, хоч і є загальними, однак можуть передувати моторним. Деменція розвивається в більше ніж 50% випадків (через 1 рік після початку моторних симптомів). К. Нілссон наголосив, що діагностика ХП — кропітка справа, триває роки. Майже 25% діагнозів є хибними (навіть у третинних центрах).

Далі доповідач звернув увагу на магнітно-резонансні ознаки. В окремих випадках ХП морфологія не є специфічною, тому магнітно-резонансну томографію (MPT) використовують переважно для заперечення іншої патології. MPT дає змогу візуалізувати ступінь судинних захворювань. Доповідач продемонстрував цікавий радіологічний симптом «хвіст ластівки» при хворобі ХП, який свідчить про накопичення нейромеланіну в чорній субстанції (рисунок).

К. Нілссон звернув увагу на те, що в T1-зваженому режимі «нейромеланін-чутливі» MPT-послідовності ідентифікують SNpc та LC *in vivo*, а втрата сигналу, пов'язаного з нейромеланіном, у SNpc у пацієнтів з ХП корелює зі стадіями хвороби за Хеном — Яром та уніфікованою рейтинговою шкалою ХП (UPDRS).

Доповідь І. Ректорової була присвячена основним питанням лікування ХП. Нині використовують 5 основних груп препаратів: інгібітори моно-

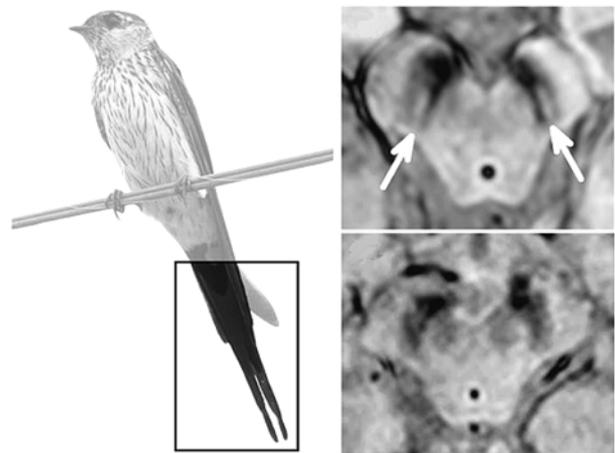


Рисунок. Радіологічний симптом «хвіст ластівки» при хворобі Паркінсона



Ірена Ректорова,
MD, PhD, професор
кафедри неврології
медичного факультету
та викладацької лікарні
ім. Св. Анни
Університету Масарика
у Брно, Чехія.
Дійсний член IAPRD



Елена Моро,
MD, PhD, професор
неврології Університету
Гренобль Альпи,
директор Центру
розладів рухів
в Університетському
госпіталі.
Дійсний член IAPRD

аміноксидази В (MAO-B), амантадин, агоністи дофаміну, препарати L-допи та інгібітори катехол-О-метилтрансферази (КОМТ). За даними низки досліджень щодо початку лікування пацієнтів з ХП, немає свідчень про переваги початку лікування агоністами дофаміну з наступним доповненням леводопою та/або комбінації агоністів дофаміну з леводопою протягом перших місяців терапії. Більшість агоністів дофаміну ефективні в пацієнтів, які раніше приймали препарати леводопи. Відзначено, що раннє застосування агоністів дофаміну порівняно із леводопою може знижувати ризик виникнення моторних ускладнень. І. Ректорова розповіла про результати рандомізованого контрольованого дослідження порівняння праміпексолу (PPX) та леводопи на ранніх стадіях ХП (CALM-PD). Чотирьохрічне спостереження показало, що при використанні PPX менше флуктуацій та дискінезій, але симптоматичний ефект нижчий, ніж при використанні L-допи. Шестирічне спостереження довело, що при використанні PPX зменшується частота виникнення моторних ускладнень, але спостерігається підвищення денної сонливості.

Ефективність леводопи вважають оптимальною. Час початку використання L-допи для лікування ХП, а також використання агоністів дофаміну, інгібіторів MAO-B та/або КОМТ — це питання особистого судження. Дослідженнями підтверджено, що при використанні препаратів L-допи спостерігається статистично значуще дозозалежне зниження показників UPDRS порівняно з плацебо. Незважаючи на значний симптоматичний ефект, протягом декількох років після початку проведення терапії леводопою у пацієнтів розвиваються побічні ефекти у вигляді рухових флуктуацій та дискінезій (хореоподібні дискінезії піка дози, дистонія кінця дози, двофазова дискінезія тощо).

Механізм дії амантадину пов'язують зі здатністю підвищувати синтез дофаміну в пресинаптичних терміналях і його вивільненням у синаптичну щілину, а також із гальмуванням зворотного захоплен-

ня дофаміну пресинаптичною мембраною. У низці досліджень підтверджено, що використання амантадину як монотерапії при паркінсонізмі асоціюється з поліпшенням, але комбінація амантадину із антихолінергічними препаратами продемонструвала кращі результати порівняно з плацебо. Крім того, спостерігали позитивний ефект при додаванні амантадину до леводопи — усунення леводопіндукованих дискінезій.

Інгібітори MAO-B (селегілін та разагілін) інгібують активність MAO типу В, запобігаючи розпаду дофаміну. Підтверджено ефективність разагіліну при моторних флуктуаціях і ранковій дистонії. Інгібітори КОМТ зменшують метаболізм леводопи, збільшуючи період напіввиведення із плазми крові та тривалість дії препарату. Як монотерапію інгібітори КОМТ практично не використовують. Їх завжди призначають у поєднанні з леводопою. Препарат Сталево (леводопа/карбідоба/ентакапон) інгібує два основних ферменти, які беруть участь у розпаді леводопи. Рандомізоване порівняльне перехресне дослідження фармакокінетики Сталево в дозі 100 мг або 150 мг і еквівалентної дози традиційної леводопи при 4- або 5-разовому прийомі на добу показало, що Сталево зменшує зниження концентрації незалежно від частоти дозування і добової дози. Цей факт дає підставу для призначення препарату пацієнтам з пізніми формами ХП, у котрих часто спостерігають явища швидкого виснаження дози.

Е. Моро розповіла про хірургічні методи лікування ХП, зокрема за допомогою γ -ножа, глибокої стимуляції головного мозку, стимулювання моторної кори, спинного мозку, а також використання трансплантатів (ембріональних дофамінових нейронів, пігментних клітин сітківки, клітин клубочків сонних артерій, стовбурових клітин). Вона звернула увагу на те, що глибока стимуляція головного мозку при лікуванні ХП має клас доказів А, однак для успішної терапії слід проводити відповідний відбір пацієнтів, необхідне точне інтраопераційне

націлення, всебічний та якісний післяопераційний нагляд — стимуляція програмування та усунення несправностей, медикаментозне лікування і правильне ведення хворого в подальшому. Мішенями для глибокої стимуляції мозку (Deep brain stimulation (DBS)) найчастіше є: субталамічне ядро, внутрішній сегмент білого шару, вентральне проміжне ядро таламуса, задня субталамічна зона, педункулопонтійне ядро. Претендентами для хірургічного лікування ХП є хворі з прогресивним перебігом захворювання, низькою ефективністю специфічної медикаментозної терапії та прогресивною дезадаптацією. Загальними показаннями для проведення глибокої стимуляції мозку є: ідіопатична ХП, виражені моторні флуктуації або дискінезії, тремор, який неможливо скоригувати адекватними дозами препаратів, відсутність тяжких медичних станів, котрі перешкоджають хірургічним операціям або пов'язані з обмеженою тривалістю життя, відсутність тяжких (медикаментозно-резистентних) депресій чи психозів, вираженого когнітивного дефіциту.

Е. Моро звернула особливу увагу на нейрореабілітацію пацієнтів з ХП і відзначила важливість нейропсихологічної реабілітації, яка має передбачати різні види когнітивного тренінгу (як рутинно-

го, так і комп'ютеризованого), ерготерапію, а також психотерапію.

Лікарі-неврологи К. Карпінська, Є. Цьома, О. Бобровнік та М. Гирявець приготували для клінічного розбору клінічні випадки: нетиповий перебіг ХП, хорея, явища дистонії, атаксія. Кожний випадок було обговорено, запропоновано різні діагнози, проведено диференційну діагностику з іншими захворюваннями. Фахівці підтримували або спростовували твердження лікарів. Практична частина виявилася надзвичайно цікавою як для лікарів, які могли використати отриману інформацію, так і для доповідачів, для котрих це була нагода продемонструвати важливість висвітлених на конференції питань.

Лікарі-неврологи подякували доповідачам за чудово викладений матеріал. Співголова конференції проф. А. Пушманн від імені IAPRD запросив присутніх взяти участь у Світовому конгресі ХП та споріднених захворювань, який відбудеться 19—22 серпня в м. Ліоні (Франція). Е. Моро, вражена високою активністю лікарів-неврологів, пообіцяла клопотати перед керівництвом IAPRD про продовження освітньої програми в Україні та повідомила про можливість проведення в Ужгороді наступного року школи з вивчення ХП та споріднених захворювань.

Підготували О. Р. Пулик, М. В. Гирявець
Ужгородський національний університет