

Neuroūždegimo vaidmuo, sergant neurologinėmis ligomis (V Europos neurologų akademijos kongresas)

Kasmetinis svarbiausias Europos neurologų renginys – V Europos neurologų akademijos kongresas – šiemet birželio 29 – liepos 3 d. vyko kosmopolitiškoje Šiaurės sostinėje Osle. Jame dalyvavo daugiau nei 6000 neurologijos srities specialistų. Renginio pagrindinė tema – neuroūždegimas, kadangi nervų sistemoje vykstantys uždegiminiai procesai yra svarbūs tiek nervų sistemos ligų patogenezėi, tiek ir planuojant bei taikant naujus gydymo metodus.

Alzheimerio ligos patogenezės ekspertas prof. Bart De Strooper skaitė pranešimą apie Alzheimerio ligos (AL) prodrominę fazę. Profesorius apibūdino tris genetinius AL veiksnius – amiloido prekursoriaus baltymą, presenilinus 1 ir 2 bei pabrėžė sekretazių, lemiančių beta amiloido susidarymą, svarbą. Presenilino baltymo destabilizacija sukelia ilgesnių beta amiloido baltymų susidarymą. Tai yra susiję su AL pradžia jaunesniame amžiuje. Nors sekretazių veikimas ir beta amiloidas yra centrinis molekulinis ligos mechanizmas, į šį mechanizmą nukreipti 234 moksliniai tyrimai nebuvo sėkmingi. Profesoriaus nuomone, semagacestato (blokuoja gama sekretazę ir turėtų sumažinti beta amiloido formavimąsi) tyrimo nesėkmę galėjo nulemti subterapinė preparato dozė, pasirinkta stengiantis išvengti šalutinio poveikio, todėl reikalingi tolimesni tyrimai. Taip pat B. De Strooper pabrėžė laiko svarbą gydant AL: amiloidas ir tau baltymas palaipsniui kaupiasi apie 30 metų, kol išsivysto galvos smegenų struktūriniai pakitimai ir pasireiškia ligos klinikiniai požymiai, taigi AL pradeda gydyti per vėlai. Profesorius tai palygino su aktyviu onkologinio susirgimo gydymu metastazinėje ligos stadijoje. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad rizika susirgti AL susijusi su mikroglijos reakcija į amiloido plokšteles, kurios yra ne ligą sukeliantis, bet provokuojantis veiksnys. Dėl neuroūždegimo vystosi neurodegeneracija. Mikroglijos reakcija priklauso nuo poligeninės rizikos, todėl yra labai svarbu anksti diagnozuoti AL.

Profesorius G. Stoll iš Vurzburgo aptarė neuroūždegimo (konkrečiau – T limfocitų) vaidmenį, sergant išeminiu insultu. Atliekant mechaninę trombektomiją, 80 % insulto atvejų pasiekama rekanalizacija, tačiau klinikinis pagerėjimas įvyksta ne visada. Tai aiškinama išeminio reperfusioninio pažeidimo fenomenu, žinomu jau daugiau nei 50 metų. Nustatyta, kad CD84 receptoriaus, randamas ant T limfocitų ir trombocitų paviršiaus, atlieka svarbų vaidmenį šiame procese – eksperimentinėms pelėms pašalinus T limfocitus, išeminis reperfusioninis pažeidimas nesivystė. Todėl, atliekant naujus tyrimus, bandoma derinti reperfusioninę terapiją su imunoterapija, pavyzdžiui, kartu skiriamas natalizumabas, kuris neleidžia T limfocitams pasiekti smegenų audinį. Šis tyrimas, deja, nebuvo

sėkmingas, tačiau šiuo metu tęsiami tyrimai su fingolimodu ir tikimasi geresnių rezultatų. Norvegijos neurologų draugijos prezidentė A. H. Aamodt apžvelgė kitas cerebrovaskulinių ligų naujienas. Ji pabrėžė, kad kumuliacinė pakartotinio insulto rizika jauno amžiaus insulto pacientų grupėje siekia 50 %, antrinė prevencija nepakankamai iširta, neaišku, ar tikslinga tęsti profilaktinį gydymą praėjus keleriems metams po insulto, todėl būtini tolimesni tyrimai. Taip pat aptartas mechaninės trombektomijos taikymas įvairiose Europos šalyse: jis svyruoja nuo 31 iki 81 trombektomijos atvejo milijonui gyventojų. Goeldlin ir kt. atlikta metaanalizė parodė, kad hematomos tūris ir pacientų mirtingumas po intracerebrinės hemoragijos yra didesni vartojant varfariną nei tiesioginio veikimo geriamuosius antikoagulantus. Pabrėžta prieširdžių virpėjimo diagnostikos svarba: implantuoti monitoriai ketvirtadaliui kriptogeniniu insultu sirgusių pacientų nustatė anksčiau ne-diagnozuotą prieširdžių virpėjimą.

Neuroūždegimas yra svarbus ir epilepsijos patogenezėje. Iki šiol atliktuose tyrimuose pagrindinis dėmesys buvo skiriamas labiausiai pažeidžiamoms ląstelėms – neuronams. Į juos nukreiptas ir visų vaistų nuo epilepsijos veikimas. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad astroglia taip pat aktyviai dalyvauja epilepsijos priepuolio ir epilepsijos formavimesi. Glijos ląstelės priepuolio metu gali būti aktyvuojamos anksčiau, nei neuronai, tuomet greta esantys neuronai stipriai aktyvuojami per gliutamatai ir tarpines jungtis. Prouždegiminiai citokinai veikia tarpines jungtis per naviko nekrozės faktorių (angl. *tumor necrosis factor*, TNF). Prof. P. Bedner iš Bonos demonstravo savo tyrimą – pelėms blokuojant TNF- (TNF alfa adenovektorius) iki joms sukeliant epilepsiją, astrocitų jungtys nesuyra, epilepsijos priepuoliai nesikartoja ir nesivysto hipokampo sklerozė, o blokuojant TNF- pelėms, jau sergančioms epilepsija, astrocitų jungtys atsistato, slopinami priepuoliai ir lėčiau vystosi hipokampo sklerozė.

Prof. E. Aronikos iš Nyderlandų teigimu, astrocituose vyksta gausūs morfologiniai, molekuliniai ir funkciniai kitimai, šios ląstelės aktyviai dalyvauja imuninėje organizmo veikloje. Astrocitai yra citokinų ir chemokinių šaltinis bei uždegiminių ląstelių taikynys. Priklausomai nuo laiko ir aplinkybių, astrocitai arba aktyvuoja uždegiminį procesą ir sukelia audinių pažeidimą, arba atvirkščiai – jį slopina ir skatina audinių atsistatymą. Prof. A. Vezzani pateikė įrodymų apie oksidacinio streso ir neuroūždegiminio atsako buvimą įvairių epilepsijos sindromų metu. Užsitęsęs uždegiminis procesas skatina priepuolinį aktyvumą. Sušvirkštus interleukino-1 beta į pelės hipokampą, jis skatino priepuolius, o sušvirkštus jo an-

tagonisto, priepuoliai buvo slopinami. Priešuždegiminiai vaistai ir antioksidantai slopino priepuolius netgi stipriau nei karbamazepinas. Taigi, astrocitai yra pagrindinis neuroūždegimo reguliatorius, todėl gali būti naujų vaistų nuo epilepsijos ar netgi epileptogenezės taikiny. Jau paskelbti pirmieji daug žadantys tyrimų rezultatai. Daug dėmesio kongreso metu buvo skiriama epilepsinės būklės gydymui ir mirtingumo prevencijai. Prof. H. Cock pabrėžė, kad epilepsinės būklės gydymo rekomendacijos paskelbtos prieš 20 metų, tačiau jų laikomasi tik atliekant klinikinius tyrimus, o klinikinėje praktikoje reikiamas gydymas pradedamas skirti per vėlavimą ir per mažomis dozėmis. Taikant epilepsijos chirurginį gydymą, reikšmingai mažėja priešlaikinės ir staigios netikėtos mirties rizika, tačiau po sėkmingo operacinio gydymo pacientus būtina stebėti dėl depresijos simptomų atsiradimo ir laiku koreguoti juos, siekiant išvengti savizudybių.

Apie uždegimo svarbą migrenai kalbėjo profesorius L. Edvinsson iš Lundo. Centrinį vaidmenį migrenos patofiziologijoje atlieka su kalcitonino genu susiję peptidai (CGRP), kuriuos išskiria trišakis nervas, reaguodamas į smegenų kraujagyslių vazokonstrikciją. Triptanai slopina CGRP išskyrimą, o gepantų grupės vaistai yra CGRP receptorių antagonistai. Neseniai migrenos terapijai patvirtinti monokloniniai antikūnai (fremanezumabas, galkanezumabas, eptinezumabas, erenumabas) nepraeina kraujo ir smegenų barjero, tačiau veikia per trišakio nervo mazgą, kurio neriboja kraujo ir smegenų (hematoencefalinis) barjeras. Naujosios gairės rekomenduoja svarstyti anti-CGRP terapijos skyrimą gydant epizodinę ar lėtinę migreną, jei iki tol buvo nesėkmingi du standartiniai peroraliniai prevenciniai vaistai. Kontraindikacijos šiems vaistams yra nėštumas, maitinimas krūtimi, kardiovaskulinės ir psichiatrinės ligos, priklausomybė nuo alkoholio ar narkotinių medžiagų. Galvos skausmų sesijose taip pat aptartos retesnės galvos skausmo priežastys, tokios kaip *epicrania fugax* – trumpai trunkantis duriančio pobūdžio plintantis galvos skausmas įvairiose nervų zonose, dažniausiai vienpusis (86 %). Spontaniškos remisijos pasireiškia 31 % atvejų, autonominiai simptomai – 32 % sergančiųjų. Dažnai šioms ligoniams padeda gydymas lamotriginu.

Kongreso metu nemažai dėmesio skirta išsėtinės sklerozės (IS) diagnostikai. 2017 m. peržiūrėti McDonald (Thompson) kriterijai leidžia anksčiau nustatyti ligą: įtraukti žieviniai ir simptominiai pažeidimai, likvoro nustatomos oligokloninės juostos. Taikant naujuosius kriterijus, net 50 % pacientų, kuriems anksčiau diagnozuotas kliniškai izoliuotas sindromas, dabar gali būti nustatoma IS. Deja, didėja ir klaidingos diagnozės rizika – manoma, kad tai gali pasitaikyti iki 20 % atvejų. Apžvelgti magnetinio rezonanso tyrimo metu matomi tipiniai ir atipiniai IS požymiai. Pavyzdžiui, šiai ligai būdingi pažeidimai nugaros smegenyse ir didžiojoje smegenų jungtyje. Tačiau kontrasto kaupimas dangaluose, neaiškių ribų židiniai, mikrokraujavimai, infarktai, erdmės ar simetriški pažeidimai smegenų parenchimoje yra „raudonos vėliavėlės“, patariančios svarstyti kitas diagnozes. Diferencijuojant IS, svarbu nepamiršti optinio neuromielito spektro susirgimų, neurosarkoidozės, Behčeto ligos, Susac sindromo. Kai kurios genetinės ligos (neuro-metabolinė Fabry liga, genetinė vaskulopatija – CADASIL sindromas ar leukodistrofijos) taip pat gali sukelti susiliejiančius daugiažidinius baltosios medžiagos pažeidimus.

Be IS diagnostikos aspektų, aptarti ir inovatyvūs gydymo metodai. Autologinių hematopoetinių kamieninių ląstelių

transplantacija (AHKLT) yra daug žadantis metodas, kai, skiriant chemoterapiją, pašalinamas autoimuninis atsakas ir, transplantuojant autologines hematopoetines kamienines ląsteles, žmogaus imuninė sistema „perprogramuojama“. Profesorius Mancardi pristatė visų 1995–2016 m. publikuotų IS studijų su AHKLT metaanalizę. Iki šiol buvo manoma, kad AHKLT yra eksperimentinis ir pavojingas gydymo metodas, tačiau, daugėjant tyrimų duomenų, aiškėja, kad AHKLT yra gana saugi ir efektyvi. Duomenys rodo, kad per pastaruosius 20 metų itin sumažėjo su transplantacija susijęs mirtingumas. Tikslinė IS pacientų grupė šiai procedūrai yra žmonės, sergantys agresyvia recidyvuojančia remituojančia IS, kurie dar neturi reikšmingos negalios. Net 50 % transplantuotų pacientų per 10 metų nebuvo nustatyta ligos aktyvumo ar progresavimo. Taip pat buvo apžvelgta ir keletas IS gydymo vaistais naujienų. Gydant okrelizumabu, IS pacientams stebima didesnė T limfocitų supresija. Siponimodas pagerina pažinimo funkcijų greitį sergantiesiems antrine progresuojančia IS. Inebilizumabas efektyviai mažina recidyvų skaičių, sergant optinio neuromielito ligų spektro susirgimais.

Ole-Bjorn Tysnes pristatė naujienas judėjimo sutrikimų srityje: atrastas genas (RFC1), atsakingas už CANVAS sindromą (kliniškai pasireiškiantį smegenėlių ataksija, sensorine neuropatija ir vestibuline arefleksija), kuris yra dažna vėlyvos pradžios sporadinės ataksijos, ypač susijusios su neuropatija (63 % tirtųjų kohortoje), priežastis (Cortese ir kt.). Taip pat aptartas naujas vaistas Parkinsono ligai (PL) gydyti – opikaponas. Palyginamieji tyrimai su entakaponu rodo, kad opikaponas yra efektyvesnis nusidėvėjimo fenomeno („wearing off“) metu. Trondheimo tyrimas (521 PL sergantis pacientas) atskleidė dvigubai didesnę ankstyvos mirties riziką PL pacientams, lyginant su sveikais individualais, ir penkis kartus didesnę ankstyvos mirties riziką jaunesniems PL pacientams. Aptartas esencialinio tremoro gydymas MR kontroliuojama ultragarsine talamotomija – procedūra yra saugi, šalutiniai reiškiniai lengvi ir praeinantys, terapinis efektas daugumai pacientų tęsėsi penkerius metus, kas labai pagerino pacientų gyvenimo kokybę. Pristatytas įdomus tyrimas, kurio metu buvo vertintas su miegu susijusių judėjimo sutrikimų dažnis tarp pacientų, sergančių epilepsija: 73 % turėjo vieną ir 31 % daugiau nei vieną miego sutrikimą (dažniausi – bruksizmas ir periodiniai galūnių judesiai). Paskelbti randomizuoto dvigubai aklo placebo kontroliuojamo PROMESA tyrimo rezultatai apie epigalokatechino galato (EGCG) efektyvumą sergantiesiems sisteminė atrofija. Nedideli EGCG kiekiai randami žaliojoje arbatoje, o didesnės jo dozės veikia kaip sinukleino inhibitorius. Nors statistiškai reikšmingo skirtumo ligos progresijoje nebuvo nustatyta, giliųjų pilkosios medžiagos struktūrų atrofija buvo mažesnė tiriamojame grupėje, lyginant su placebo.

Be minėtų paskaitų ir simpoziumų, V Europos neurologų akademijos kongrese dalyviai galėjo tobulintis įvairiose dirbtuvėse, mokymo kursuose, elektroninių prezentacijų metu. Po turiningos mokslinės dienvakės laukė renginiai, suteikiantys progą pabendrauti su kolegomis iš viso pasaulio konferencijų centre, Oslo miesto rotušėje, taip pat buvo kviečiama aplankyti Neurologijos centrą Oslo universitetinėje ligoninėje. VI Europos neurologų akademijos kongresas vyks Paryžiuje 2020 m. gegužės 23–26 d. Renginio metu pagrindinis dėmesys bus skiriamas neurodegeneracinių ligų ankstyvai diagnostikai, prevencijai ir gydymui.

Apžvalgą parengė gyd. Justina Jurkevičienė