

Двигательные расстройства и нейродегенеративные заболевания: есть ли прогресс? Обзор 70-й ежегодной встречи Американской академии неврологии (Лос-Анджелес, 21–27 апреля 2018 г.)

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

С 21 по 27 апреля 2018 г. в Лос-Анджелесе (Калифорния, США) прошла юбилейная 70-я ежегодная встреча Американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN). Несмотря на свою формальную принадлежность к одному континенту, этот конгресс носит международный характер и, вне всякого сомнения, является одним из важнейших научно-практических неврологических событий в мире.

Недельный конгресс подробно освещает все направления неврологии, включая двигательные расстройства и нейродегенеративные заболевания. Безусловно, крайне интересной была традиционная видеосессия по необычным двигательным расстройствам, которую вели такие известные специалисты, как Энтони Лэнг, Кайлаш Батия и Альберто Эспэй. Однако не менее насыщенными были и другие клинические и научные сессии. В этом обзоре мы остановимся на наиболее значимых событиях и представленных результатах.

Болезнь Паркинсона и атипичный паркинсонизм: обновление концепций и разработка экспериментальных методов лечения

Если предложенные в 2015 г. Международным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (MDS) обнов-

ленные диагностические критерии болезни Паркинсона (БП) на симптомной и продромальной стадиях (последние могут применяться лишь с исследовательской целью, но не в клинической практике) обсуждаются в неврологическом сообществе крайне активно, то опубликованные этим же обществом двумя годами позже обновленные критерии диагностики прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) оказались менее заметными. В новых критериях выделены четыре категории диагноза ПНП: достоверный, вероятный, возможный и предполагаемый. Последняя категория выделена для обозначения пациентов, у которых выявленные симптомы позволяют заподозрить ПНП, однако текущая клиническая картина не позволяет поставить диагноз вероятного или возможного ПНП. Такие пациенты требуют более пристального наблюдения и могут значительно расширить имеющиеся знания о естественном течении ПНП. По сути, это аналогия с нарушением поведения в фазе сна с быстрым движением глаз в качестве предвестника БП и легкими когнитивными нарушениями в качестве предвестника болезни Альцгеймера (БА).

Помимо ряда других нововведений в обновленных диагностических критериях ПНП сделан акцент на выделение, кроме синдрома Ричардсона, и других фенотипов ПНП в зависимости от превалирующих симптомов: с глазодвигательными нарушениями, постураль-



ными нарушениями, паркинсонизмом, лобной когнитивной и поведенческой симптоматикой, прогрессирующим застыванием при ходьбе, кортикобазальным синдромом и с речевыми нарушениями. При этом фенотипы первичного бокового склероза и мозжечковой атаксии упомянуты, однако отдельных критериев для них не было выделено, чтобы не размывать границу между ПНП и болезнью двигательного нейрона с мультисистемной атрофией (МСА) мозжечкового типа.

Немалая часть пациентов с патоморфологически подтвержденным ПНП, но отличным от синдрома Ричардсона фенотипом просто не подходила под предыдущие критерии ПНП Национального института неврологических заболеваний и инсульта и Общества по прогрессирующему надъядерному параличу (NINDS-SPSP). В особенности это касалось пациентов с ПНП на ранних стадиях заболевания. В свете активно разрабатываемых инновационных методов терапии нейродегенеративных заболеваний этот факт имеет очень большое значение. Новые критерии позволяют точнее и раньше заподозрить у пациента диагноз ПНП и более своевременно начать применение гипотетического нозомодифицирующего препарата. Отметим, что претенденты на роль последнего постоянно появляются.

На конгрессе AAN были озвучены результаты клинического исследования у пациентов с ПНП моноклонального антитела В1В092 (прежнее название BMS-986168) – исследование NCT02460094, или CN002-003. Это гуманизированное моноклональное антитело класса IgG4 изотипа Р к внеклеточным N-концевым фрагментам тау-белка (еТау), для которого в ходе исследования осуществляется многократное внутривенное введение с повышением дозы. В исследовании приняли участие 48 пациентов с синдромом Ричардсона в возрасте 41–86 лет, способные к самостоятельному передвижению или передвижению с использованием посторонней помощи. Включение больных только с синдромом Ричардсона гарантировало участие в исследовании больных именно с 4R-таупатией. Этому

исследованию предшествовало рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием здоровых добровольцев (NCT02294851), в котором было показано, что препарат В1В092 хорошо переносится в дозе до 4200 мг и уменьшает содержание еТау в цереброспинальной жидкости. Цель же обсуждаемого 3-месячного плацебоконтролируемого исследования состояла в изучении безопасности и переносимости (первичные конечные точки), фармакокинетики и фармакодинамики, а также иммуногенности (вторичные конечные точки) В1В092 при его многократном внутривенном введении пациентам с ПНП в возрастающих дозах. Дополнительными конечными точками были клинические и нейровизуализационные (выраженность атрофии среднего мозга) характеристики. Препарат вводился внутривенно один раз в 4 нед. В исследовании показана хорошая безопасность и переносимость В1В092. На всех изученных дозах (150, 700 и 2100 мг) отмечено значительное (примерно на 90%) снижение содержания еТау в цереброспинальной жидкости. Безусловно, 3-месячного наблюдения было недостаточно, чтобы уловить возможное влияние препарата на клинические и нейровизуализационные параметры, в связи с чем в настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование PASSPORT (NCT03068468) по оценке эффективности внутривенного введения препарата В1В092 для лечения ПНП, в которое планируется включить 396 пациентов. В этом исследовании участвуют и два центра из России: в Москве (на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) и Красноярске (на базе ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России). Следует также отметить, что применение В1В092 изучается и при БА (исследование TANGO; NCT03352557).

В настоящее время изучается еще одно гуманизированное моноклональное антитело для лечения ПНП и БА – АBBV-8E12 (C2N-8E12). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании первой фазы NCT02494024 показана безопасность и хоро-

шая переносимость внутривенного введения препарата АВВV-8E12 пациентам с ПНП. На сегодняшний день проводится набор пациентов в исследование 2-й фазы (NCT02985879), направленное на изучение эффективности этого моноклонального тела при ПНП. Планируется включить 108 пациентов с не более чем 5-летним анамнезом заболевания. В клиническое исследование АВВV-8E12 при БА (NCT02880956) тоже активно проводится набор пациентов.

Особый акцент во многих выступлениях на конгрессе делался на необходимости переходить от концепции оперирования такими клиническими единицами, как, например, ПНП или кортикобазальный синдром (КБС), к использованию понятия **протеинопатий**. Это продиктовано уже упомянутым выше значительным перекрытием клинической картины различных нейродегенеративных протеинопатий. В этом свете крайне интересным оказалось сообщение группы исследователей из Университета Пенсильвании и Университета Калифорнии в Сан-Франциско об их оценке чувствительности и специфичности предложенных клинических критериев диагностики 4R-таупатий – ПНП (критерии MDS) и кортикобазальной дегенерации (КБД, критерии Armstrong et al.) – на основании анализа данных аутопсий. Как известно, патоморфологически ПНП и КБД различаются молекулярной массой C-фрагментов тау-белка (33 кДа при ПНП и 37 кДа при КБД) и ультраструктурными особенностями интранейрональных тау-филаментов (прямые трубочки размером 13–14 нм при ПНП и сочетание прямых трубочек размером 15 нм и закрученных филаментов размером 20 нм при КБД). При микроскопическом исследовании установлено, что при ПНП тау-белок агрегирует в проксимальных отделах астроцитов, приводя к формированию пучковидных (tufted) астроцитов, в то время как при КБД тау-белок скапливается в виде кольцевидных кластеров в дистальных сегментах отростков астроцитов, формируя картину астроцитарных бляшек. Характерна и преимущественная

вовлеченность в патологический процесс среднего мозга при ПНП и переднего мозга при КБД. Американские исследователи проанализировали чувствительность и специфичность клинических критериев на подтвержденных при аутопсии случаях ПНП (70 случаев) и КБД (37 случаев). Для критериев вероятной КБД чувствительность составила 10,8%, а специфичность – 100%, для критериев возможной КБД чувствительность оказалась 35,1%, специфичность – 34,2%. Для критериев вероятного ПНП чувствительность и специфичность составили 65,7 и 70,3% соответственно, для критериев диагностики возможного ПНП чувствительность оказалась равной 62,9%, специфичность – 64,9%. Таким образом, ни одни из использованных критериев не проявили на проанализированном материале достаточную чувствительность и специфичность для дифференциальной диагностики между ПНП и КБД. Полученные результаты подтверждают необходимость использования для прижизненной диагностики таупатий как клинических данных, так и биомаркеров с применением позитронно-эмиссионной томографии для визуализации тау-белка, анализа цереброспинальной жидкости (изоформы тау и, возможно, других белков), данных генетического тестирования. Кроме того, крайне важным представляется проведение проспективных исследований течения ПНП и КБД; возможно, эти две патоморфологические категории всё же стоит рассматривать вместе, а не порознь.

Таким образом, прогресс в изучении ПНП и КБД очевиден. Но появилось ли что-то новое в нозомодифицирующем лечении гораздо более распространенного заболевания – БП? Как известно, до последнего времени все попытки доказательно повлиять на течение БП не ознаменовались успехом. В данный момент при БП проводятся или недавно завершены клинические исследования нескольких препаратов, мишенью которых является α -синуклеин. Перечислим основные из них.

1. Препарат для внутривенного введения RO7046015 (старое название – PRX002)



(исследование 2-й фазы PASADENA) – моноклональное антитело против α -синуклеина.

2. Препарат для внутривенного введения ВПВ054 (исследование 2-й фазы SPARK) – моноклональное антитело против α -синуклеина.

3. Препараты PD01A и PD03A для подкожного введения с целью активной иммунизации. Принцип действия – стимуляция выработки у пациента антител, имеющих перекрестное сродство к эпитопам α -синуклеина. Недавно были завершены клинические исследования 1-й фазы этих препаратов при БП и МСА. Согласно предварительным результатам, препараты хорошо переносились, а терапевтический иммунный ответ против α -синуклеина носил четкий дозозависимый характер.

4. Нилотиниб – препарат, зарегистрированный для лечения хронического миелолейкоза и обладающий способностью ингибировать тирозинкиназу кластерного региона точечного разрыва Абельсона [BCR-ABL]. Ингибирование тирозинкиназы этого типа способствует деградации α -синуклеина с патологической конформацией и стимулирует аутофагию. На сегодняшний день в активной фазе два исследования: N1LO-PD и PD Nilotinib. Еще одно исследование посвящено применению этого препарата при БА.

5. Амброксол – хорошо известный муколитический безрецептурный препарат, который к тому же повышает активность глюкозилцерамидазы. В настоящее время в активной фазе два исследования: AiM-PD и NCT02914366. Препарат в таблетках для приема внутрь изучается как у пациентов с БП с мутацией в гене *GBA*, так и у больных БП без нее.

6. GZ/SAR402671 (исследование 2-й фазы MOVES-PD) – ингибитор глюкозилцерамидсинтазы, изучается у пациентов с БП, являющихся гетерозиготными носителями мутации в гене *GBA*.

Ряд препаратов находится уже на более поздних этапах клинической разработки. Одним из них является инозин – предшественник мочевой кислоты (конечного продукта пуринового обмена), который, возможно,

обладает антиоксидантными свойствами. По данным экспериментов на моделях БП у грызунов с использованием 6-гидроксидофамина, повышенное содержание мочевой кислоты обладает нейропротекторным действием. Результаты крупных проспективных эпидемиологических и клинических исследований тоже свидетельствуют, что более высокое содержание мочевой кислоты в плазме и цереброспинальной жидкости ассоциировано с более низким риском развития БП и более медленным ее прогрессированием. В настоящее время исследовательской группой по БП (Parkinson Study Group) проводится 2-летнее рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы SURE-PD3 с участием 270 пациентов на ранней (первоначально нелеченной) стадии БП. При включении в исследование исходное плазменное содержание мочевой кислоты у пациентов должно быть менее 5,7 мг/дл, а инозин титруется до достижения значений этого показателя в пределах 7,1–8,0 мг/дл. Первичной конечной точкой является разница в общей оценке по шкале MDS-UPDRS I–III за 24 мес лечения. Кроме того, в исследовании предусмотрены многочисленные вторичные конечные точки. Завершение клинического исследования намечено на февраль 2020 г. Необходимо отметить, что предыдущие клинические исследования применения антиоксидантов с целью торможения прогрессирования БП оказались неудачными. Тем не менее окислительный стресс продолжает оставаться привлекательной терапевтической мишенью.

Эксенатид – еще один хорошо знакомый препарат, применяемый в эндокринологии (зарегистрирован в России). Он является агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) и применяется при сахарном диабете 2-го типа. На экспериментальных моделях было показано, что как инсулин, так и ГПП1 обладают нейропротекторным эффектом. Это послужило поводом к проведению одноцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования EXENATIDE-PD (NCT01971242) с участием 60 пациентов,

результаты которого были опубликованы во второй половине 2017 г. Больным БП с моторными флуктуациями и истощением дозы леводопы в дополнение к их стандартной медикаментозной терапии еженедельно подкожно вводился эксенатид в течение 48 нед с последующим 12-недельным периодом отмывки. Согласно полученным данным, в группе эксенатида по истечении периода отмывки отмечалось устойчивое улучшение счета по двигательному разделу шкалы UPDRS с разницей с группой плацебо, равной 3,5 балла. Факт сохранения эффекта спустя 12 нед после отмены препарата при периоде полувыведения в 2,4 ч позволяет предположить гипотетическое нозомодифицирующее действие препарата, что требует проведения более крупных многоцентровых исследований.

Еще один претендент на нозомодифицирующее действие при БП – исрадипин – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, который может обладать протекторным действием в отношении дофаминергических нейронов головного мозга. В настоящее время проводится 36-месячное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование в параллельных группах 3-й фазы STEADY-PD по применению исрадина в капсулах по 5 мг два раза в сутки у пациентов на ранних стадиях БП. Окончание исследования намечено на 2019 г.

Проникающий через гематоэнцефалический барьер хелатор железа деферипрон, применяемый при талассемии, тоже изучается как средство, потенциально способное влиять на прогрессирование БП. На текущий момент активны два клинических исследования, SKY и FAIRPARKII, в рамках которых деферипрон изучается у пациентов как на симптоматической терапии БП, так и без нее.

Разработка инновационных методов лечения других нейродегенеративных заболеваний

В контексте развития инновационных методов лечения нейродегенеративных забо-

леваний знаковым является тот факт, что в качестве отдельного подробного выступления на пленарной сессии 70-й ежегодной встречи Американской академии неврологии прозвучал доклад профессора Сары Табризи о результатах первого рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования 2-й фазы препарата IONIS HTTRx для интратекального введения при болезни Гентингтона (БГ) (исследование NCT02519036). IONIS HTTRx – это антисмысловой олигонуклеотид, представляющий собой последовательность из 20 нуклеотидов. Антисмысловые олигонуклеотиды связываются по принципу комплементарности с пре-мРНК, являющейся продуктом гена *HTT*, и запускают деградацию молекулы РНК. Таким образом, препарат аллель-неспецифично прерывает процесс синтеза белка – продукта гена *HTT*. В этом завершеном клиническом исследовании приняло участие 6 исследовательских центров из Канады, Германии и Великобритании. Препарат IONIS HTTRx вводился четыре раза интратекально в течение 3 мес пациентам на ранних стадиях БГ. Первичными конечными точками были показатели безопасности и переносимости, вторичной конечной точкой – фармакокинетические показатели (концентрация препарата в цереброспинальной жидкости). В исследовании также оценивалась концентрация гентингина в цереброспинальной жидкости (это наиболее значимый на сегодняшний день молекулярный биомаркер БГ). По предварительным данным, препарат хорошо переносился и приводил к существенному снижению содержания гентингина в ликворе. Пациенты – участники проекта продолжают лечение IONIS HTTRx в рамках открытого исследования (NCT03342053).

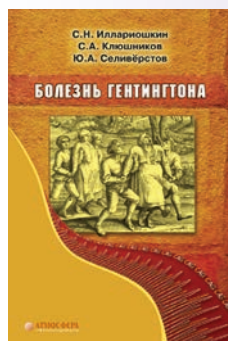
Несколько слов о разработке подходов к лечению наиболее распространенной аутосомно-рецессивной 5q-сцепленной спинальной амиотрофии (СМА). Помимо применения антисмысловых олигонуклеотидов (нусинерсен) изучается возможность использования низкомолекулярных соединений, способных модифицировать сплайсинг пре-мРНК,

являющейся продуктом транскрипции гена *SMN2*. Данный подход, как и применение нусинерсена, приводит к повышению экспрессии в клетках полноразмерного белка SMN, обеспечивающего выживаемость мотонейронов. К таким низкомолекулярным препаратам относится RO7034067 (прежний код RG7916) – порошок для приготовления раствора для приема внутрь. В настоящее время в активной фазе несколько исследований: FIREFISH (у младенцев с СМА 1-го типа, в этом исследовании принимает участие и один центр из России – Институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева), а также Jewelfish и SUNFISH (у взрослых и детей с СМА 2-го и 3-го типов).

В заключение коротко о функциональных двигательных расстройствах. Пациенты с подобными нарушениями до сих пор иногда остаются без надлежащей помощи – эта проблема характерна для всех стран мира без исключения. Ведутся поиски наиболее опти-

мальных стратегий ведения таких больных. На конгрессе были представлены модели коррекции двигательной программы при функциональных двигательных расстройствах с использованием курса индивидуальных занятий лечебной физкультурой. По данным пока немногочисленных исследований на эту тему, указанный подход может значительно повысить шансы на выздоровление или улучшение самочувствия у этой категории пациентов.

Изучение двигательных расстройств и нейродегенеративных заболеваний остается одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений неврологии, а их удельная роль в связи со старением населения повышается. Прошедший конгресс в очередной раз доказал это. Необходимо приложить все усилия, чтобы ведущие научные коллективы нашей страны сохраняли свой исследовательский потенциал в данной области и соответствовали ее стремительному развитию.



Болезнь Гентингтона: Монография (Серия “Двигательные расстройства”).

Авторы С.Н. Иллариошкин, С.А. Ключников, Ю.А. Селивёрстов

В первой отечественной монографии, посвященной тяжелому прогрессирующему нейродегенеративному заболеванию с аутосомно-доминантным типом наследования – болезни (хорея) Гентингтона, авторами обобщен большой собственный опыт, основанный на многолетнем изучении болезни Гентингтона в Научном центре неврологии и участии в международных многоцентровых программах, в сопоставлении с результатами исследований ведущих научных центров мира. Представлены сведения об истории изучения, эпидемиологии, генетике, клинической картине,

современных методах диагностики и биомаркерах болезни Гентингтона. Особое внимание уделено молекулярной биологии, патогенезу, экспериментальным моделям и новым подходам к терапии болезни Гентингтона, относящейся к группе полиглутаминовых нейродегенераций, а также медико-генетическому консультированию и работе с семьями,отягощенными данным “модельным” наследственным заболеванием центральной нервной системы.

Для неврологов, психиатров, генетиков, нейрофизиологов, нейрорентгенологов, фармакологов, специалистов в области экспериментальной и клеточной нейробиологии, клинических ординаторов, студентов медицинских вузов.

Эту и другие книги издательства “Атмосфера” вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51