

Неврология сегодня (часть I). Обзор 71-й ежегодной встречи Американской академии неврологии

Ю.А. Селивёрстов

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

В начале мая 2019 г. в Филадельфии (штат Пенсильвания, США) прошла 71-я ежегодная встреча Американской академии неврологии (ААН). Как всегда, это масштабное мероприятие собрало неврологов со всего мира, ведь такой 7-дневный научный форум позволяет осветить современные тенденции во всех направлениях практической неврологии. Именно практическая ориентированность делает конгрессы ААН привлекательными для посещения многими специалистами. Образовательные мероприятия проходят каждый день форума с 7 до 19 ч, порой затягиваясь до 22 ч.

Россия на сегодняшний день представлена в ААН 20 членами, и в этом году от нашей страны было подано два постерных доклада: один от Научного центра неврологии (г. Москва), посвященный анализу структуры спорадических и аутосомно-рецессивных атаксий с использованием NGS-панели, а другой от Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск), посвященный анализу гендерных особенностей риска развития инсульта у пациентов в возрасте 25–64 лет с нарушениями сна (по данным эпидемиологической программы Всемирной организации здравоохранения MONICA-Psychosocial).

Большое внимание на форуме было уделено переосмыслению физиологии нервной системы в норме и при патологии и разработке на основе этих знаний новых методов лечения неврологических заболеваний.

Увлекательный пленарный доклад был посвящен картированию головного мозга на основании собираемых данных о соотноше-

нии локализации определенных патологических очагов и наблюдаемых у пациента симптомов. Было приведено несколько примеров, когда один и тот же симптом возникал при различной локализации очагов поражения, а также когда расположение очага не согласовывалось с традиционными представлениями и функцией пораженной области. Этим подчеркивается важность анализа не изолированной локализации поражения, а принадлежности этого участка к конкретной функциональной системе головного мозга. Такие функциональные и структурные коннектомы удобно анализировать, пользуясь результатами масштабной базы данных Human Connectome Project, которые доступны через глобальную сеть. Указанный подход может помочь объяснить “загадочные” симптомы вследствие очагов различных локализаций.

Приводился, в частности, пример 17-летней девушки, страдающей мигренью, у которой внезапно при нахождении в автомобиле развилась серия коротких необычных галлюцинаций. Каждый отдельный эпизод продолжался около 2 мин, а общая продолжительность галлюциноза составила около 2 ч. Сначала девушка стала видеть окружающее пространство как сквозь линзу, которая то приближала, то отдаляла предметы. Затем она увидела на обочине дороги двигающуюся девочку, выглядевшую словно она нарисована цветными карандашами. После этого произошел эпизод, когда пациентка ощущала себя судьей футбольного матча: она испытывала физические ощущения бега, ей казалось, что она поднимает судейский флажок, также она



слышала звуки матча. Несмотря на ощущение себя судьей, она видела себя со спины. Далее последовало еще несколько галлюцинаторных эпизодов. Электроэнцефалография не показала эпилептической активности, а при магнитно-резонансной томографии (МРТ) был выявлен ишемический очаг в медиальных отделах левого таламуса в области центрального/парафасцикулярного ядер, распространявшийся от верхней границы красного ядра до медиодорсального ядра. Локализация очага не согласуется с детальностью описания испытанных пациенткой переживаний. Такой тип галлюцинаций можно отнести к так называемому педункулярному галлюцинозу.

Автор клинического случая подробно изучил другие опубликованные случаи педункулярного галлюциноза. При картировании очагов на референтном головном мозге оказалось, что география поражений, дающих один и тот же феномен, довольно широка и не позволяет привязать имеющийся симптом к конкретной анатомической локализации. Однако при дальнейшем анализе с использованием базы данных функциональной МРТ покоя из Human Connectome Project оказалось, что локализация 21 из 23 очагов имела сильную отрицательную корреляцию с экстрастриатной зрительной сетью покоя. Это, во-первых, в значительной степени объясняет сложность пережитых пациенткой галлюцинаций, а во-вторых, подчеркивает значимость системного подхода при сопоставлении симптомов и локализации очагов поражения.

Еще одно важное направление, которое освещалось на ежегодной встрече ААН, — индивидуализированный подход при разработке инновационных методов лечения редких неврологических заболеваний, в частности лизосомных болезней накопления, 65% которых поражают центральную нервную систему (ЦНС). В качестве примера был разобран нейрональный цероидный липофусциноз 7-го типа (НЦЛ7). В группу нейрональных цероидных липофусцинозов (болезнь Баттена) в настоящее время входит 13 различных молекулярно-генетических подтипов. Все они

являются наследственными нейродегенеративными лизосомными болезнями накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования (за исключением формы, возникшей вследствие мутации в гене *DNAJC5* с дебютом во взрослом возрасте, которая может иметь как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования).

В настоящее время американским регулятором, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), зарегистрирован препарат для заместительного лечения нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа (НЦЛ2) — церлипоназа-альфа. Для других форм (в том числе НЦЛ7) лечение остается симптоматическим. Нейрональный цероидный липофусциноз 7-го типа характеризуется дебютом в возрасте около 3,5 лет, быстро прогрессирующей потерей зрения, эпилептическими приступами, двигательными и когнитивными нарушениями. Как правило, смерть наступает до 11 лет. Был представлен уникальный случай индивидуальной разработки таргетной терапии для лечения конкретной пациентки — девочки по имени Мила. Родители девочки, узнав в декабре 2016 г. о диагнозе и видя, как стремительно прогрессирует заболевание, организовали фонд (Mila's Miracle Foundation) и собрали достаточно средств для помощи в поиске метода лечения своей дочери. Помимо финансовых вливаний исследователи решили прицельно проанализировать заболевание у этой пациентки еще и по причине нестандартности выявленной в одном из аллелей мутации — это оказался ретроинверсионный транспозон, или так называемый “прыгающий ген”. Ретроинверсионные транспозоны представляют собой перемещающиеся генетические элементы, кодирующие обратную транскриптазу, протеазу, РНКазу и интегразу, которые могут встраиваться в геном. У представленной пациентки произошла вставка псевдоэкзона в один из аллелей гена *MFSN8*, что привело к патологическому сплайсингу при синтезе мРНК. В связи с этим в июне 2017 г. у исследователей возникла идея о возможности применения

антисмысловых олигонуклеотидов (АСО) для того, чтобы при синтезе мРНК обеспечить пропуск выявленного псевдоэкзона (по аналогии с лечением спинальной амиотрофии с помощью нусинерсена).

Благодаря кооперации нескольких лабораторий ученым удалось в короткие сроки синтезировать молекулу и провести необходимые доклинические исследования: по состоянию на октябрь 2017 г. были получены данные, что синтезированная молекула АСО восстанавливает нормальный сплайсинг и приводит к улучшению функции лизосом. На фоне активных доклинических исследований (проверка концепции, оценка токсичности и пр.) велись непростые переговоры с FDA относительно этой нестандартной ситуации, которая может позволить создать уникальный научный и клинический прецедент. В январе 2018 г. было получено разрешение FDA на дальнейшую разработку препарата, который получил название миласен (по имени пациентки). После согласования дизайна клинического исследования было начато интратекальное введение препарата с повышением дозы каждые 2 нед до достижения поддерживающей дозы 42 мг, которая продолжала вводиться каждые 3 мес. По имеющейся на сегодняшний день информации, препарат хорошо переносится пациенткой и наблюдается стабилизация клинических проявлений заболевания (частота эпилептических приступов при этом уменьшается). Представленный случай является собой уникальный пример того, как потенциально быстро может произойти передача экспериментальных данных в клинику. Особенно показательным то, что при правильной постановке вопроса подобные проекты могут найти поддержку со стороны квалифицированных регуляторных органов (выдача FDA разрешения означала, что ведомство согласовало применение препарата в рамках процедур ускоренного допуска (expedited access programs)). Пример Милы дает надежду на то, что люди с крайне редкими генетическими заболеваниями могут получить шанс на значительную помощь, если направить соответствующие

ресурсы на решение проблемы конкретного человека или группы пациентов. Безусловно, необходимо учитывать, что подобные проекты требуют больших затрат, однако хочется верить, что при должной организации такие трансляционные проекты могут стать более привычными.

В рамках разработки генной терапии заболеваний из группы нейрональных цероидных липофусцинозов привлекло внимание еще одно выступление на пленарной сессии, посвященное теперь уже НЦЛ2. Группа исследователей поставила цель разработать генно-терапевтический препарат на основе аденоассоциированного вирусного вектора для восстановления синтеза трипептидилпептидазы-1, недостаточность которой имеет место при НЦЛ2. Это стремительно прогрессирующее заболевание, приводящее к глубокой инвалидизации ребенка в течение примерно двух лет. Помимо людей, НЦЛ может развиваться и у длинношерстных карликовых такс, что делает последних уникальной животной моделью болезни. У этих животных недостаточность трипептидилпептидазы-1 проявляется схожим образом: от рождения и до момента дебюта болезни щенки развиваются нормально, первые когнитивные нарушения появляются примерно в 6 мес, далее в 7 мес присоединяются двигательные нарушения, а уже с 10–11 мес появляются эпилептические приступы и прогрессирующая потеря зрения.

Исследователи вводили конструкцию, кодирующую трипептидилпептидазу-1, в эпидимальные клетки, что обеспечило высвобождение фермента в цереброспинальную жидкость и его относительно обширное распределение по ЦНС. Введение препарата позволило значительно повысить активность трипептидилпептидазы-1 в ЦНС, замедлить прогрессирование неврологических нарушений, предотвратить развитие когнитивных изменений, увеличить продолжительность жизни щенков с заболеванием и уменьшить выраженность патологических изменений по данным некропсии. Кроме того, по сравнению с заместительной терапией введение



лекарственного препарата выполнялось гораздо реже и приводило к стабильным показателям активности трипептидилпептидазы-1. Оставался нерешенным вопрос, как доставить препарат к сетчатке, ведь наличие фермента в цереброспинальной жидкости не обеспечивало его попадание в этот сильно страдающий при НЦЛ2 орган. Для решения проблемы исследователи попробовали ввести описанную выше генетическую конструкцию непосредственно в сетчатку – на этот раз на примере нечеловекообразных приматов. Это привело к значительному увеличению ретинального содержания трипептидилпептидазы-1 у экспериментальных животных, что свидетельствует о потенциальной действенности подобного подхода к доставке лекарства.

Активно поддерживается набор пациентов в международный регистр по нейрональному цероидному липофусцинозу 3-го типа (НЦЛ3). Эта редкая форма развивается вследствие мутации в гене *CLN3*, кодирующем один из лизосомных трансмембранных белков. Разработке экспериментальных методов лечения препятствует отсутствие биомаркеров, по которым можно было бы оценивать эффективность терапевтических вмешательств. В связи с этим в 2001 г. был инициирован регистр пациентов с генетически подтвержденным НЦЛ3. За 17 лет проведено 460 визитов (осмотров). Одномоментное число пациентов в регистре варьировало от 10 до 32 (в целом имеются наблюдения за 323 пациентами). У девочек отмечалось несколько более раннее начало болезни, а у мальчиков раньше дебютируют поведенческие нарушения. Подобно другим нейрональным цероидным липофусцинозам в связи со стремительным развитием слепоты сложно объективно оценить когнитивные функции, поскольку многие когнитивные тесты требуют сохранности зрения. Одной из актуальных проблем в отношении НЦЛ3 остается создание адекватных животных моделей, которые позволяли бы эффективно транслировать новые разработки в клинику.

Важной темой форума стало обеспечение более тесного взаимодействия между протеза-

ми для человека и его телом. Хью Герр (Hugh Herr) – американский инженер и биофизик, с детства увлекавшийся скалолазанием. В 1982 г. в возрасте 18 лет после несчастного случая в горах ему ампутировали обе ноги ниже колена. Молодой человек не стал мириться с таким положением дел и поставил перед собой цель вернуть себе возможность передвигаться на ногах. Делом его жизни стала разработка протезов для ног, которые бы максимально функционально дополняли тело. В своем выступлении Хью Герр поднял вопрос о том, невзирая на наступивший XXI век, техника ампутации ног не сильно изменилась по сравнению с серединой XIX века. Это накладывает ограничения на возможность эффективно протезировать ноги: человек не ощущает протез как часть своего тела, поскольку традиционные протезы не обеспечивают обратной связи с нервной системой и информации о производимом движении.

Хью Герр создал концепцию агонист-антагонистического мышечно-неврального интерфейса (АМИ). Этот метод позволяет восстановить проприоцепцию у людей с ампутированной конечностью. У людей с сохранными конечностями проприоцепция обеспечивается глубокими рецепторами, располагающимися в мышцах-антагонистах по отношению к тому или иному суставу. Когда мышца-агонист сокращается, мышца-антагонист расслабляется и растягивается. Чтобы создать АМИ, во время ампутации необходимо механически соединить мышцы-агонисты и антагонисты. Специальные электроды имплантируются в мышцы, соединяются с миниатюрным процессором, располагающимся в корпусе бионического протеза, обеспечивая тем самым считывание сигнала с мышечных сокращений в культе. Эти сигналы после обработки компьютером поступают на структуры самого бионического протеза, который производит адекватное биологическому механическое движение. Таким образом, через сохранные механизмы мышечной проприоцепции человек получает возможность ощущать и контролировать движения протеза. Всё

свое выступление Хью Герр провел, передвигаясь по сцене на бионических протезах ног, присаживаясь и вставая, словно на собственных ногах, а не на протезах. Помимо него еще несколько людей имеют подобные протезы и могут эффективно на них передвигаться, бегать, подниматься по ступенькам. Были показаны любопытные видео того, насколько тонко человек начинает ощущать эти протезы как часть своего тела: например, сидя, при разговоре человек непринужденно покачивал носком протеза, как это иногда делают люди, имеющие биологические ноги.

Отдельной темой форума были нейродегенеративные заболевания. Неоднократно делался акцент на всё возрастающую актуальность этой проблемы: так, например, нейродегенеративные деменции и болезнь Паркинсона (БП) занимают 3–4-е место в структуре неврологической патологии (при том что примерно 1 из 6 людей имеет то или иное неврологическое заболевание). По данным Международной федерации ассоциаций по болезни Альцгеймера (БА), к 2050 г. в Европе ожидается рост распространенности нейродегенеративных деменций до 21 млн. человек, при этом в США около половины пациентов с деменцией никогда не обследовались и не лечились. По этой причине в настоящее время ведется систематизированная разработка эффективных методов лечения нейродегенеративных заболеваний. Так, на сегодняшний день на различных этапах доклинической и клинической разработки находится 92 препарата от БА и других деменций. Отдельный акцент делается на том, что в патогенезе БА не последнюю роль играет сосудистое звено, в связи с чем необходимо уделять большее внимание коррекции таких модифицируемых факторов риска, как артериальное давление, курение, избыточная масса тела, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, плохая экология, недостаток сна и пр. Всё большее развитие получает регенеративная неврология, изучающая применение стволовых клеток и иных технологий, таких как проектируемые биоматериалы и генное редактирование,

с целью восстановления или замещения поврежденных клеток, тканей или органов.

В связи с расширением возможностей визуализации β -амилоида в головном мозге активно обсуждался вопрос, кому и в каких случаях показано выполнение этого сложного и дорогостоящего диагностического исследования. На сегодняшний день позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами на β -амилоид может помочь объективно подтвердить диагноз БА. Первый лиганд к β -амилоиду – питтсбургское соединение В (PiB), меченное радиоактивным углеродом ^{11}C , – появился еще в 2004 г. В период с 2012 по 2014 г. FDA зарегистрировало для клинического применения еще три лиганда к β -амилоиду (флорбеттапир, флутометамол и флорбеттабен), чувствительность которых составляет 88–98%, а специфичность – 80–95%.

Как использовать этот ПЭТ-тест, чтобы помочь пациентам? Для ответа на данный вопрос в начале 2016 г. было инициировано многоцентровое продольное одностороннее исследование IDEAS по оценке клинического использования ПЭТ для выявления β -амилоида среди 18 200 пациентов с легкими когнитивными нарушениями или деменцией в возрасте 65 лет и старше в системе государственного страхования США Medicare. Цель IDEAS – проанализировать влияние полученных после проведения ПЭТ сведений на основные медицинские показатели в течение последующих 12 мес. Кроме того, исследователи хотели выяснить, насколько клинический диагноз будет совпадать с находками при ПЭТ-исследовании. За 2 года было выполнено 18 295 ПЭТ-сканирований. Оказалось, что β -амилоид был выявлен только у 55,3% пациентов с легкими когнитивными нарушениями и у 70,1% пациентов с деменцией. В связи с полученными данными изменение диагноза с БА на “не-БА” отмечалось в 25,1% случаев, а изменение диагноза в обратном направлении наблюдалось в 10,5% случаев. Это привело к пересмотру тактики ведения пациентов из первой группы в 60,2% случаев, а из второй группы в 63,5% случаев. Таким образом, результаты



исследования IDEAS позволяют серьезно усомниться в том, насколько объективны текущие диагностические критерии БА. Применительно к пациентам и их родственникам выполнение ПЭТ с лигандами на β -амилоид может побудить людей с легкими когнитивными нарушениями начать уделять больше внимания коррекции модифицируемых факторов риска деменции, а также минимизировать расходы на лишние госпитализации и обследования, адекватно спланировать жизнь и подготовиться к грядущим невзгодам, а также лучше понять природу своего заболевания.

Важной является разработка новых методов определения β -амилоида. К таковым относится высокочувствительный электрохемилюминисцентный иммунологический анализ на β -амилоид 1-42 в плазме на основе высокоаффинных моноклональных антител кролика к β -амилоиду 42. По имеющимся на сегодняшний день данным, измерение β -амилоида 1-42 в плазме может потенциально использоваться в клинических исследованиях амилоидснижающих препаратов. Текущие данные говорят о более чем 85% чувствительности и более чем 50% специфичности в предсказании находок по ПЭТ. Коммерчески доступные сегодня наборы для иммуоферментного анализа позволяют измерять указанный показатель в цереброспинальной жидкости, однако они не подходят для плазмы, содержание β -амилоида в которой значительно ниже.

Информативный доклад был посвящен особенностям прионоподобного распространения α -синуклеина в головном мозге. Было подробно разобрано, что фибриллы α -синуклеина связываются с плазматической мембраной нейронов, чем вызывают нарушение ее целостности и перераспределение необходимых для правильного функционирования нейрона белков мембраны. Патологические агрегаты α -синуклеина повреждают эндолизомные компартменты нейронов и митохондрии. Это, в свою очередь, ведет к дисфункции и гибели нейрона; агрегаты α -синуклеина высвобождаются в межклеточное пространство и “запускают” описанный механизм

на следующих нейронах. Рассматривался и вопрос, каким образом один и тот же белок может приводить к развитию различных нейродегенеративных заболеваний — БП и мультисистемной атрофии. Всё дело в конкретной патологической конформации α -синуклеина: в первом случае он принимает конформацию “полиморфных фибрилл”, а во втором — “полиморфных лент”.

Интересное сообщение было посвящено роли фазового перехода в развитии нейродегенеративных заболеваний. Понятие фазового перехода относится к физике и означает переход вещества из одной физической фазы в другую, что происходит при изменении температуры, давления или под действием каких-либо других внешних факторов (например, переход воды из жидкого состояния в пар или в лед). Биомолекулы также могут подвергаться фазовым переходам, которые определяют широкий спектр клеточных физиологических процессов. Нарушение биологических фазовых переходов является важным звеном в патофизиологии заболеваний нервной системы. Это явление было разобрано на примере уникальной семьи с мультисистемной протеинопатией: одни члены семьи страдали миопатией с “включениями”, другие — болезнью Педжета, третьи — боковым амиотрофическим склерозом, четвертые — лобновисочной деменцией. Если проанализировать гены, мутации в которых приводят к развитию перечисленных состояний, то их списки довольно сильно перекрываются.

Каким же образом мутация в одном и том же гене может привести к развитию столь различных по фенотипу форм патологии? Некоторые из плейотропных генов кодируют РНК-связывающие белки с модульной структурой: в них выделяют распознающие РНК-мотивы и так называемый домен с низкой сложностью (low complexity domain, LCD). Работая с очищенным белковым продуктом гена *HNRNPA1* (мутации в нем могут приводить как к боковому амиотрофическому склерозу, так и к миопатии с “включениями” и болезнью Педжета с лобновисочной деменци-

ей или без нее), исследователи выявили обратимые изменения прозрачности раствора в зависимости от температуры, в которой находился белок. Суть данного явления в том, что взаимодействие РНК с РНК-связывающими белками приводит к образованию рибонуклеопротеиновых частиц, которые находятся в динамическом равновесии (могут собираться/разбираться в рамках фазовых переходов) и являются, условно говоря, немембранными органеллами. Такие немембранные органеллы есть как в ядре (например, ядрышко, центромеры и др.), так и в цитоплазме (стрессорные гранулы, Р-тельца, РНК-транспортные гранулы и пр.).

Существует несколько типов взаимодействий, лежащих в основе сборки и свойств рибонуклеопротеиновых частиц: РНК–РНК, белок–белок, белок–РНК и слабые взаимодействия доменов LCD–LCD. Оказалось, что именно спектр мутаций в LCD-домене РНК-связывающих белков определяет фенотип заболевания, так как этот домен играет важную роль во взаимодействии РНК-связывающего белка с другими белками клетки. Мутации в LCD-домене приводят к утрате белком способности осуществлять обратимые переходы между разными фазами – растворимой, жидкой, гидрогелевой и амилоидоподобной – с тенденцией к образованию более стабильных (амилоидоподобных) структур. Это, в свою очередь, препятствует осуществлению белком его физиологических функций, что было, в частности, продемонстрировано для белков TDP-43, FUS и ряда других. Знание этих механизмов позволяет более прицельно разрабатывать экспериментальные препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний: ингибиторы посттрансляционных модификаций при нарушении слабых взаимодействий между LCD-доменами, шапероны при нарушении взаимодействий белок–белок, РНК–геликазы при нарушении взаимодействий РНК–РНК, РНК–метилтрансферазы при нарушении взаимодействий белок–РНК.

На выставке был представлен зарегистрированный в 2018 г. FDA препарат порошко-

образной ингаляционной леводопы, которая высвобождается из специальной капсулы через ингалятор. Показание – купирование периодов “выключения”. Препарат попадает в легкие и быстро всасывается в системный кровоток. Этой инновационной форме леводопы было уделено внимание и в научной программе. Так, продолжение исследования SPAN-PD (результаты которого были опубликованы в начале 2019 г.) имело целью оценить долговременную эффективность ингаляционной леводопы (CVT-301) при БП. В предыдущей двойной слепой фазе применение CVT-301 было ассоциировано с уменьшением суммы баллов по шкале UPDRS через 30 мин после однократной ингаляции 84 мг препарата (–9,83 vs –5,91 на фоне плацебо) (LeWitt et al. *Lancet. Neurol.* 2019;18:145-54). Спустя 12 мес 73,0% пациентов, получавших CVT-301 (84 мг на ингаляцию), достигали состояния “включения” в течение 60 мин. Эти результаты значимо не отличались от таковых, полученных к концу первого месяца наблюдения. Таким образом, можно сделать вывод, что эффективность лечения БП с использованием ингаляционной порошкообразной формы леводопы остается стабильной на протяжении продолжительного промежутка времени.

Моноклональные антитела в лечении заболеваний нервной системы – еще одна актуальная тема. Набирает обороты разработка препаратов на основе моноклональных антител для профилактического лечения мигрени. Так, за 2018 г. FDA одобрило три лекарства: фреманезумаб (гуманизированные IgG2-антитела к CGRP – пептиду, связанному с геном кальцитонина; введение ежемесячно подкожно), галканезумаб (гуманизированные IgG4-антитела к CGRP; введение ежемесячно подкожно), эренумаб (IgG2-антитела к CGRP-рецептору; введение ежемесячно подкожно). Кроме того, еще одно гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к CGRP для внутривенного введения каждые 3 мес – эптинезумаб – подано на регистрацию в FDA в феврале 2019 г. Данный пептид стал мишенью для воздействия, поскольку его



выделение нейронами сопровождается локальным воспалением и вазодилатацией.

В настоящее время на стадии клинической разработки находится 5 препаратов для терапии синуклеинопатий: RO7046015 и BИВ054 (моноклональные антитела против α -синуклеина), PD01A и PD03A (вакцины против α -синуклеина – активная иммунизация), а также SAR402671 (низкомолекулярный ингибитор метаболизма гликофинголипидов).

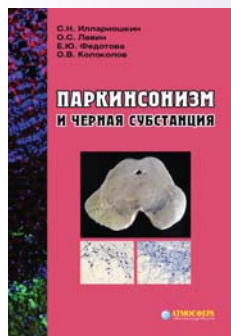
Сохраняется неоднозначность в отношении применения моноклональных антител при БА. В настоящее время активно исследуются четыре моноклональных антитела при этом заболевании. Кренезумаб – гуманизованное моноклональное IgG-антитело к β -амилоиду. На форуме были представлены исходные характеристики пациентов, включенных в исследование 3-й фазы CREAD. Несмотря на то что первичные конечные точки в исследованиях 2-й фазы не были достигнуты, поисковый анализ показал, что целесообразно изучение этого препарата в более высоких дозах и у пациентов на более ранних стадиях заболевания. В настоящее время проводятся два рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования 3-й фазы (CREAD и CREAD2) по оценке эффективности и безопасности кренезумаба в дозе 60 мг/кг у пациентов с продромальной и легкой стадиями БА. В исследование набрано 813 пациентов.

Адуканумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, связывающееся как с растворимыми, так и с нерастворимыми агрегатами β -амилоида, включая олигомеры, протофибриллы и фибриллы. Рандомизированные плацебоконтролируемые международные исследования 3-й фазы ENGAGE (набрано 1647 участников) и EMERGE (набрано 1638 участников) призваны оценить эффективность и безопасность адуканумаба у пациентов в возрасте 50–85 лет с легкими когнитивными нарушениями или легкой деменцией вследствие БА. Продолжаются также и другие начатые ранее исследования данного препарата при БА.

Гантенерумаб – человеческое моноклональное антитело, показавшее снижение содержания амилоида по данным ПЭТ у пациентов с БА. Открытые фазы двух исследований Scarlet RoAD и Marguerite RoAD подтвердили эти находки, и наблюдения продолжаются.

В отношении разработки иммунотерапии таупатий с помощью моноклональных антител, направленных против тау-белка, новой информации в последние несколько месяцев нет. По данному направлению продолжают два исследования – PASSPORT и ARISE, результаты которых ожидаются с большим интересом.

Окончание обзора материалов 71-й встречи Американской академии неврологии будет представлено в следующем номере Бюллетеня.



Паркинсонизм и черная субстанция. Судьба великого открытия: Монография (Серия “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин, Е.Ю. Федотова, О.В. Колоколов

В коллективной монографии, приуроченной к 100-летию со дня выхода пионерского труда К.Н. Третьякова, обобщены современные представления о структурно-функциональной организации черной субстанции и клинико-патофизиологических аспектах ее поражения. Подробно рассмотрены возможности новых методов прижизненной визуализации нигростриатной системы в диагностике болезни Паркинсона. Читатели впервые могут ознакомиться с русскоязычным переводом исторической диссертации К.Н. Третьякова, вспомнить основные вехи жизненного пути этого выдающегося отечественного ученого. 304 стр., ил.

Для неврологов, нейроморфологов, специалистов в области лучевой и ультразвуковой диагностики, а также для всех интересующихся историей неврологии.