

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	viii
Предисловие к изданию на английском языке	ix
Предисловие ко второму изданию на английском языке	x
Предисловие к первому изданию на английском языке	xi
Посвящение	xii
Благодарность	xii
Участники издания	xiii
Список сокращений и условных обозначений	xxi

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ: ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Глава 1. Исследователи двигательных расстройств. <i>Кальян Б. Бхаттачарья</i> . . . 3
Глава 2. Анатомия и функции базальных ганглиев. <i>Адितья Ашок Мургай,</i> <i>Мандар Джог</i> 15
Глава 3. Подход к нарушениям походки более высокого уровня. <i>П.Д. Томпсон</i> 20

РАЗДЕЛ 2. БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Глава 4. Генетика болезни Паркинсона. <i>Аша Кишор, Дивья К.П.</i> 29
Глава 5. Клиническая картина болезни Паркинсона. <i>Дж.С. Катпал,</i> <i>Моника Порвал (Багул)</i> 36
Глава 6. Патогенез болезни Паркинсона: ключевые игроки и потенциальные терапевтические мишени. <i>Ребекка Банерджи,</i> <i>Суприо Чоудхури, Хришикеш Кумар</i> 42
Глава 7. Болезнь Паркинсона с началом в молодом возрасте. <i>Нишан Мол,</i> <i>Рохан Махале, Рави Ядав</i> 49

РАЗДЕЛ 3. НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Глава 8. Психозы и расстройства настроения при болезни Паркинсона. <i>Джимми А. Лалкака, Вархса А. Патил, Бхимсен Сингхал</i> 59
Глава 9. Нарушения импульсного контроля при болезни Паркинсона. <i>Рупа Раджан, Сита Лекшми Б.</i> 65
Глава 10. Сон при болезни Паркинсона. <i>Прити Девнани, Никита Чанглани,</i> <i>Рэйчел Фернандес</i> 70
Глава 11. Дизавтономия при болезни Паркинсона. <i>Суджит Оваллат,</i> <i>Ринша Рафике</i> 75
Глава 12. Немоторные флюктуации при болезни Паркинсона. <i>Дэниэл Дж. ван Вамлен, Валентина Лета, К. Рэй Чаудхури,</i> <i>Александр Шторх</i> 81

РАЗДЕЛ 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ПРИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Глава 13. Двигательные расстройства: роль визуализации. <i>Мехер Урсекар,</i> <i>Рима Рамеш Санси</i> 89
Глава 14. Нейровизуализация при двигательных расстройствах. <i>Викрам Р. Леле, Приянка Корепу</i> 95

Глава 15. Оценка когнитивных способностей и поведения при болезни Паркинсона. *Урваши Шах* 103

Глава 16. Оценочные шкалы при двигательных расстройствах. *Рукмини Мридула Кандадай, Света Редди Тандра, Сурьяпрабха Турага, Рупам Боргохайн* 111

РАЗДЕЛ 5. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Глава 17. Лечение ранней болезни Паркинсона. *Джимми А. Лалкака, Вархса А. Патил, Бхимсен Сингхал* 119

Глава 18. Лечение прогрессирующей болезни Паркинсона. *Мадхури Бехари, Абхилех Шривастава* 124

Глава 19. Хирургическое лечение болезни Паркинсона. *Наташа Типнис, Пареш К. Доши, Петтарусп Мурзбан Вадиа* 130

Глава 20. Нейропротекторные препараты и восстановительная терапия при болезни Паркинсона. *Грег Дэниел Кульман, Энтони Э. Ланг* . . . 137

РАЗДЕЛ 6. АТИПИЧНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

Глава 21. Прогрессирующий надъядерный паралич. *Судхир В. Шах, Бхагьядхан Патель, Хели С. Шах* 153

Глава 22. Множественная системная атрофия. *Аруп Кумар Датта, Камакши Дхамиджа, Кальян Б. Бхаттачарья* 158

Глава 23. Кортико-базальный синдром. *Анил Венкатичалам, Ятин Сагвекар* . . . 167

Глава 24. Вторичный паркинсонизм. *Викрам Шивкумар, Дипали Немаде, Пуурна Дж. Виза, А.В. Шринивасан* 172

РАЗДЕЛ 7. ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Глава 25. Тремор: дифференциальная диагностика, патофизиология и лечение. *Маниш Махаджан, Сумит Сингх* 183

Глава 26. Дистонии. *Сонали Бхаттад, Санджай Панди* 196

Глава 27. Пароксизмальные дискинезии. *Гурусидхешвар Вали, Гаутам Вали* 201

Глава 28. Лечение дистонии. *Уткарш Патель, Чарулата Савант Санкхла, Санджай Панди* 207

Глава 29. Тики, синдром Туретта и стереотипии. *Шивам Ом Миттал* 213

Глава 30. Миоклонус и стартл-синдром. *Шаббир Мерчант, Марк Халлетт* . . . 218

Глава 31. Гиперэкплексия и стартл-синдром. *Бхаскар Гош Дип Кард, Дебджани Рой Чоудхури, Сарбани Сенгупта* 230

Глава 32. Хорея, атетоз и баллизм. *Дипа Дэш, Винай Гоял* 236

Глава 33. Болезнь Гентингтона и гентингтон-подобные расстройства. *Шринивас Раджу, Прашант Л.К.* 243

РАЗДЕЛ 8. ВТОРИЧНЫЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Глава 34. Металлы и двигательные расстройства. *Пайал Шах, Враджеш Удани* 253

Глава 35. Болезнь Вильсона: столетие спустя. *Санджиб Синха, Арун Б. Тали* 265

Глава 36. Двигательные расстройства, вызванные лекарствами. *Вирал Ашвинбхай Барфивала, Азад М. Ирани, Петтарусп Мурзбан Вадиа* 277

Глава 37. Инфекции и двигательные расстройства. *Нирадж Кумар, Говинд Мадхоу* 287

Глава 38. Аутоиммунные двигательные расстройства. <i>Дхиман Дас,</i> <i>Кальян Б. Бхаттачарья, Аруп Кумар Датта</i>	296
Глава 39. Двигательные расстройства, вызванные инсультом. <i>Рупа Раджан, Субхаш Каул, Падма М.В. Шривастава</i>	302
Глава 40. Функциональные двигательные расстройства. <i>Минакшисундарам Умайорубахан, Поррсельви Аммаиаппан</i> <i>Паланисами</i>	308

РАЗДЕЛ 9. АТАКСИЯ

Глава 41. Подход к мозжечковым расстройствам и наследственной атаксии. <i>Ачал Кумар Шривастава, Мохаммед Фарук,</i> <i>Арпит Агравал</i>	319
---	-----

РАЗДЕЛ 10. ДРУГИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Глава 42. Синдром беспокойных ног. <i>Кошик Сен</i>	337
Глава 43. Двигательные расстройства у детей. <i>Виладж Санги</i>	343
Глава 44. Синдромы непрерывной активности мышечных волокон. <i>Сатиш В. Хадилкар, Бхагьядхан Патель, Хушнума Мансухани</i>	353
Глава 45. Периферически индуцированные и другие различные двигательные расстройства. <i>Панкадж А. Агарвал, Шрути Агравал,</i> <i>Сангита Х. Рават</i>	359
Глава 46. Прионные болезни. <i>Сарош М. Катрак, Азад М. Ирани</i>	366
Глава 47. Неотложные состояния при двигательных расстройствах. <i>Кальян Б. Бхаттачарья</i>	372

РАЗДЕЛ 11. БОТУЛОТОКСИН ПРИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Глава 48. Ботулотоксин при двигательных расстройствах. <i>Света Тандра,</i> <i>Рукмини Кандадай Мридула, Рупам Боргохайн</i>	381
Предметный указатель	386

Предисловие к изданию на русском языке

Двигательные нарушения — один из самых бурно развивающихся разделов современной неврологии. Недавние клиничко-морфологические сопоставления, прорывные достижения нейрогенетики, развитие методов функциональной и метаболической нейровизуализации и разработка в связи с этим новых биомаркеров нейродегенераций — все это за короткий для научных исследований срок в 1–2 десятилетия привело к кардинальной ревизии наших представлений об этиологической основе, патогенезе и патофизиологии и даже о клинической феноменологии экстрапирамидных заболеваний с картиной двигательных расстройств в качестве основного симптома.

Перед вами избранные главы современного практического руководства по двигательным нарушениям, изданного под эгидой Индийского общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств, которое отражает новейшие представления и включает полный и подробный обзор самых последних исследований в области нейрогенетики, патофизиологии и нейрохимии заболеваний с двигательными нарушениями. Отдельные темы руководства посвящены атипичному паркинсонизму, вторичному акинетико-ригидному синдрому, гиперкинетическим двигательным расстройствам, тикам и гиперэкплексии, функциональным двигательным симптомам и другим патологическим состояниям.

Книга, безусловно, заслуживает внимания не только тех, кто интересуется последними иссле-

дованиями в области фундаментальных основ экстрапирамидных заболеваний, но и практикующих специалистов. В руководстве приведены подробные описания клинической картины, включая не только собственно двигательные, но и коморбидные неврологические и нервно-психические симптомы. Даются последние редакции диагностических критериев заболеваний спектра двигательных расстройств, обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и, конечно же, ведения пациентов с двигательными нарушениями.

Руководство содержит современные рекомендации по медикаментозному и хирургическому лечению заболеваний экстрапирамидных базальных ганглиев, включая показания и место методик по глубинной стимуляции мозга. Приводятся данные по доказательным исследованиям лекарственной терапии. Обсуждаются также вопросы ботулинотерапии двигательных расстройств.

Руководство предназначено для неврологов, терапевтов и смежных специалистов. Уверен, что оно будет полезно как для начинающих докторов, так и для опытных клиницистов.

Владимир Владимирович Захаров,
профессор, доктор медицинских наук,
профессор кафедры нервных болезней
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Предисловие к изданию на английском языке

Я рад похвалить этот всеобъемлющий учебник, изданный под эгидой Индийского общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств, основанного в 2003 г. по инициативе профессора Бхимсена Сингхала.

Этот проект был задуман профессорами Бхимсеном Сингхалом и Кальяном Бхаттачарьей, который также был главным редактором, с докторами Петтаруспом Мурзбаном Вадиа, Джимми А. Лалкакой и Чарулатой Савантом Санхлой в качестве соредакторов.

Когда я получил диплом врача в 1973 г., леводопа — первый эффективный препарат для лечения прогрессирующего нейродегенеративного расстройства — только недавно появилась на сцене. Три года спустя я занял свою первую должность по неврологии под руководством покойного профессора Дэвида Марсдена, памяти которого посвящена эта книга, и «подсел» на двигательные расстройства.

Я живо помню свою самую первую конференцию по неврологии на научной встрече WFN по болезни Паркинсона в отеле Airport Hotel во Франкфурте в 1982 г., на которой присутствовали 200 человек. Прочитав статьи многих экспертов в этой области, мне посчастливилось впервые увидеть и услышать многих из наших великих пионеров, в том числе Пегги Хен, Мелвина Яра, Роджера Дювуазена, Хиро Нарабаяши, Рольфа Хасслера, Олега Горникевича и Андре Барбо.

Потребовалось несколько лет, прежде чем неврология двигательных расстройств получила более ши-

рокое признание. Однако ситуация начала меняться в середине 1980-х, когда Дэвид Марсден в Лондоне и Стэнли Фан в Нью-Йорке основали Общество двигательных расстройств и «Журнал двигательных расстройств».

В то время в индийской неврологии еще не было клиник и встреч для обсуждений проблем двигательных расстройств. Однако с увеличением числа неврологов в Индии Индийская академия неврологии создала такое отделение. За этим последовало основание в 2011 г. Индийского общества двигательных расстройств, а затем его присоединение к азиатской и океанической секции Общества двигательных расстройств Международного общества паркинсонизма и двигательных расстройств.

Индийская неврология двигательных расстройств блестяще развивалась и процветала в последние годы, и это всеобъемлющее и подробное руководство знаменует собой венец достижений 113 авторов и соавторов. Этот впечатляющий и современный труд является авторитетным справочником по двигательным расстройствам в Индии и демонстрирует широту и глубину индийской неврологии. Это также окончательный и в высшей степени доступный источник для неврологов во всем мире, занимающий место рядом с «Книгой двигательных расстройств» Марсдена.

Найл Патрик Куинн, MA MD FRCP,
почетный профессор клинической неврологии,
Университетский колледж Лондона

Предисловие ко второму изданию на английском языке

Фармакологическое лечение болезни Паркинсона значительно улучшилось за годы, прошедшие с момента появления леводопы в 1967 г. Новые молекулы и системы доставки наряду с хирургическими вмешательствами теперь доступны для использования. Выявление и лечение немоторных симптомов также оказало положительное влияние на качество жизни людей с болезнью Паркинсона. Мы надеемся, что когда-нибудь у нас появятся нейропротекторы, чтобы предотвратить прогрессирование болезни.

Однако, несмотря на все достижения терапии, пациенты с болезнью Паркинсона и люди, ухаживающие за ними, продолжали чувствовать себя изолированными и одинокими. Мы поняли, что им нужно больше, чем просто лекарства, чтобы помочь им в их долгом путешествии. Мы стремились создать инфраструктуру с междисциплинарным подходом, чтобы помочь им и их семьям, а также повысить осведомленность общественности об этом заболевании. Это привело к основанию в 2001 г. Общеиндийского некоммерческого благотворительного общества по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам. В 2003 г. в Мумбаи был организован Международный симпозиум по болезни Паркинсона с участием более 40 международных экспертов и большой аудитории неврологов со всей Индии. В то же время проводилась специальная параллельная сессия для пациентов с болезнью Паркинсона и людей, осуществляющих за ними уход. На этой встрече «Глобальная декларация по болезни Паркинсона» была впервые представлена г-жой Мэри Бейкер — бывшим председателем рабочей группы по болезни Паркинсона Всемирной организации здравоохранения. В последующие годы было приятно видеть значительные успехи, достигнутые Общеиндийским некоммерческим благотворительным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам под умелым руководством доктора Марии Барретто и ее команды. Два первоначальных центра поддержки в Мумбаи у Общеиндийского некоммерческого благотворительного общества по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам дали начало созданию 64 центров поддержки на базе сообществ в городских, сельских и племенных районах, разбросанных по 24 штатам по всей стране. В настоящее время Общеиндийское некоммерческое благотворительное общество по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам повлияло на жизнь бо-

лее 50 000 человек с болезнью Паркинсона и тех, кто за ними ухаживает.

Население Индии составляет более 1360 млн человек. При этом в Индии очень мало (около 2000) неврологов и еще меньше специалистов по «двигательным расстройствам» по болезни Паркинсона, чтобы обслуживать столь огромное население. Они в основном работают в городских районах. Таким образом, бремя лечения ложится на врачей общей практики и местных медицинских работников. С увеличением продолжительности жизни мы также наблюдаем значительное увеличение числа людей с возрастными неврологическими заболеваниями, такими как инсульт, деменция и болезнь Паркинсона.

Лечение болезни Паркинсона сложное, требующее знаний и навыков. Осознавая большую потребность в обучении медицинского персонала оптимальной терапии этого заболевания, в 2005 г. под эгидой Общеиндийского некоммерческого благотворительного общества по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам было опубликовано первое издание книги «Болезнь Паркинсона и двигательные расстройства» с докторами Т.Н. Мехротрой и Кальяном Б. Бхаттачарьей. По прошествии нескольких лет было решено выпустить второе издание под умелым руководством доктора Кальяна Б. Бхаттачарьи при содействии его редакционной группы экспертов по двигательным расстройствам — докторов Петтаруспа Мурзбана Вадиа, Чарулаты Саванта Санхлы и Джимми А. Лалкаки (все — члены управляющего совета Общеиндийского некоммерческого благотворительного общества по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам). Эта книга охватывает почти все аспекты диагностики и лечения болезни Паркинсона и других двигательных расстройств и будет служить справочником для врачей, неврологов и всех, кто занимается лечением пациентов с болезнью Паркинсона и другими двигательными расстройствами.

Мы очень благодарны всем выдающимся неврологам и специалистам по двигательным расстройствам из Индии и других стран, которые потратили свое драгоценное время на подготовку глав для этой книги.

Бхимсен Сингхал,
основатель PDMDS
и дочерних организаций

Предисловие к первому изданию на английском языке

Болезнь Паркинсона является распространенным заболеванием. Большинство врачей, а также неврологов имеют в своей практике пациентов с паркинсонизмом. Уход за больными паркинсонизмом сложен.

На ранних стадиях, а также после постановки диагноза многим пациентам может потребоваться только информирование о болезни. Затем необходимы фармакологическое лечение и различные общественные и медицинские услуги, чтобы справиться с разнообразными проблемами, которые могут быть связаны с паркинсонизмом.

Имеется ряд монографий по паркинсонизму и двигательным расстройствам. Однако подобных

работ, опубликованных специалистами в этой области из нашей страны, нет. В этой книге мы попытались собрать опыт наших коллег, занимавшихся лечением таких пациентов.

Оптимальный уход за пациентами с паркинсонизмом требует большего, чем просто разумное использование противопаркинсонических препаратов, поэтому мы также обсудили часто менее оцененные аспекты лечения. Я надеюсь, что эта публикация поможет нашим коллегам, врачам и неврологам, предложить более качественную помощь людям, страдающим болезнью Паркинсона.

**Т.Н. Мехротра,
Кальян Б. Бхатгачарья**

ГЛАВА 20

Нейропротекторные препараты и восстановительная терапия при болезни Паркинсона

Грег Дэниел Кульман, Энтони Э. Ланг

ВВЕДЕНИЕ

Основной нерешенной проблемой в лечении БП является терапия, которая может замедлить, остановить или обратить вспять прогрессирование заболевания. В этой главе мы постараемся обобщить современное состояние нейропротекторной и восстановительной терапии БП, описать причины предыдущих неудач и дать представление о потен-

циальных возможностях в будущем. Мы не можем подробно обсуждать каждую потенциальную терапию и таргетный механизм, но надеемся осветить терапевтические механизмы и препараты, которые считаются важными, инновационными и многообещающими. Текущие клинические исследования, посвященные изучению нейропротекторной и восстановительной терапии, обобщены в **табл. 20.1**.

Таблица 20.1. Нейропротекторная и восстановительная терапия, изучаемая в настоящее время

Механизм действия	Препарат/терапия	Прогресс			Комментарии
		Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3	
Небольшая молекула, уменьшает агрегацию α -синуклеина	NPT200-11/ UCS0599				NCT02606682
	Anle138b				NCT04208152
Ингибитор тирозинкиназы c-Abl	Nilotinib/Нилотиниб				«НИЛО-БП» и «БП нилотиниб», отрицательное исследование
Ингибитор тирозинкиназы Bcr-Abl	K0706				NCT03655236
Уменьшает агрегацию α -синуклеина	Глицеринфенил-бутират [®]				NCT02046434
	Полифенол зеленого чая				NCT00461942
Увеличение активности GCase	Амброксол (шаперон GCase)				«AiM-БП», мутация БП +/- GBA/ГБС
					NCT02914366, деменция при БП
	LTI-291				NTR7299, БП + мутация GBA

Механизм действия	Препарат/терапия	Прогресс			Комментарии
		Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3	
Восстановление субстрата (GluCer)	Venglustat/венглустат [®]				«MOVES-PD» (NCT02906020), мутация БП + GBA, исследование прекращено досрочно
Активная иммунизация против α-синуклеина	PD01A				«AFF008» (NCT01568099), «AFF008A» (NCT02216188), «AFF008E» (NCT01885494) и «AFF008AA» (NCT02618941)
	PD03A				«AFF011» (NCT02267434)
	UB-312				NCT04075318
Пассивная иммунизация против α-синуклеина	PRX002/RG7935 прасинезумаб [®]				«PASSADENA» (NCT03100149)
					«PADOVA» (NCT04777331)
	BIB054/цинпанемаб [®]				«SPARK» (NCT03318523), исследование отрицательное
	AF82422				NCT03611569
	MEDI1341				NCT03272165
Блокатор канала CaV 1.3 L-типа	Isradipine/исрадипин				«STEADY-PD3», отрицательный тест
Увеличение уратов ЦНС	Inosine/инозин				«SURE-PD3» (NCT02642393), отрицательный тест
Агонист GLP1R	Exenatide/эксенатид				«Exenatide-PD3» (NCT04232969)
	Semaglutide/семаглутид				«GIPD» (NCT03659682)
	Lixisenatide/ликсисенатид				«LixiPark» (NCT03439943)
	Liraglutide/лираглутид				NCT02953665
Улучшает функцию митохондрий	Урсодезоксихолевая кислота				«UP» (NCT03840005)
Антиоксидант, предшественник глутатиона	Ацетилцистеин				«N-AЦ для БП» (NCT01470027)
Повысить уровень глутатиона	Тролоксамидхинон [®]				NCT024462603
Хелирование железа	Deferiprone/деферипрон [®]				«SKY» (NCT02728843)
					«FAIRPARK-II» (NCT02655315)
Перераспределение меди	Cu ²⁺ {atsm}				NCT03204929
Ингибитор киназы LRRK2	DNL201				NCT03710707, БП +/- мутация LRRK2
	DNL151				NCT04056689, БП +/- мутация LRRK2
Ингибитор миелопероксидазы	AZD3241				

Механизм действия	Препарат/терапия	Прогресс			Комментарии
		Фаза 1	Фаза 2	Фаза 3	
Иммуномодуляция	ViNeuro/винейро [®]				NCT00517842
Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы	Lovastatin/ловастатин				NCT03242499
	Simvastatin/симвастатин				«PD STAT» (NCT02787590)
Генная терапия нейротрофического фактора	Конвекционная доставка AAV2-нейротрофического фактора глиальной клеточной линии				NCT01621581
Генная терапия ферментом синтеза дофамина	ProSavin/просавин [®]				
	OXB-102/AXO-Lenti-PD				NCT03720418
	VY-AADC01				NCT03065192
Клеточная терапия	Трансплантация вентральных мезэнцефальных нейронов				«TRANSEURO» (NCT01898390), NCT03119636, и NCT01860794
	Трансплантация эмбриональных стволовых клеток				«EUROPEAN STEM-PD» и «NYSTEM-PD»
	Трансплантация индуцированных плюрипотентных стволовых клеток				«CiRA»

«Модификация болезни» — это общий термин, используемый для описания лечения, которое изменяет естественное течение болезни, включая как нейропротекцию, так и восстановительную терапию. Концепция нейропротекции включает в себя поддержку механизмов противостоящих прогрессирующей дегенерации, спасение умирающих нейронов за счет удаления токсических факторов, устранение метаболических нарушений или стимуляцию нейротрофических процессов. С другой стороны, восстановительная терапия включает замену утраченных или дегенерирующих нейронов. К сожалению, как описано ниже, для доказательства нейропротекции и эффективного восстановления дегенерированных нейронов требуется способ точного измерения выраженности основного патологического процесса, что в настоящее время недоступно.

ПРЕПЯТСТВИЯ ДЛЯ УСПЕХА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Существуют три основных препятствия для открытия эффективной терапии модификации болезни при БП: отсутствие надежного биомаркера, плохое понимание лежащей в основе патофизиологии и сроков включения в клинические исследования.

Трудно измерить активность основного заболевания при БП без надежного биомаркера. Это напрямую влияет на способность дифференцировать симптоматические и патогенетические эффекты

исследуемого препарата. Для оценки результатов используются клинические шкалы, измеряющие выраженность симптомов. Они, как правило, учитывают клинические эффекты дегенерации nigrostriарной дофаминовой системы и в значительно меньшей степени резистентные к лечению двигательные и немоторные особенности, которые могут быть более дезадаптирующими (например, слабость и постуральная нестабильность, приводящая к падениям).

Более того, в большинстве клинических исследований изначально предполагается, что все пациенты с «ранней формой БП», включенные в эти исследования, имеют одно заболевание с одинаковой патофизиологией. Однако БП представляет собой гетерогенное заболевание с множественными патогенетическими механизмами. Терапия-кандидат имеет множество механизмов действия, но может быть неэффективной у данного пациента, если терапия не нацелена на механизм, лежащий в основе нейродегенерации этого конкретного пациента [1]. Если это так, то эффективность предполагаемого препарата может быть доказана только при включении в исследования очень большого числа пациентов. Патофизиологические основы нейродегенерации при БП сложны, и конкретные механизмы действия нейропротекторной и восстановительной терапии будут описаны позже. Кроме того, животные модели, используемые при разработке лекарств, не вполне соответствуют БП у человека, и это может объяснить, почему многочисленные препараты, которые казались многообещающими в доклинических исследованиях, не были эффективны.

Наконец, во время клинических проявлений считается, что уже имеется 30–50% потеря нейронов компактной части ЧС и 60% снижение nigrostriарного дофамина [2]. Это означает, что существенная нейродегенерация уже произошла даже на «ранней» стадии заболевания. Возможно, если бы мы могли выявлять и набирать пациентов на ранних стадиях болезни, то у терапии модификации болезни был бы большой потенциал для успешного воздействия. Это побудило Международное общество паркинсонизма и двигательных расстройств (ОДР) разработать диагностические исследовательские критерии продромальной БП в попытке лучше определить популяцию для будущих клинических исследований [3]. Тем не менее остается проблема отсутствия надежного биомаркера, поэтому диагноз на продромальной стадии менее точен, следовательно, исследуемая популяция может быть гетерогенной.

Дизайн клинических исследований — еще один важный аспект, который следует учитывать, но мы не будем обсуждать эту тему. Вместо этого читатель может обратиться к одному из многих обзоров по этой теме [4].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Большое количество предполагаемой терапии модификации болезни было изучено при БП. В настоящее время ни одна из них не смогла продемонстрировать убедительных доказательств эффективности [5]. Здесь мы рассмотрим препараты и подходы, изучаемые сейчас (см. табл. 20.1).

α -Синуклеин

Перед описанием терапевтических средств, нацеленных на этот белок, необходимо кратко обсудить патофизиологию α -синуклеина (α -син). Открытие АД-формы БП, вызванной мутацией в гене *SNCA* для синаптического белка α -син, и тот факт, что α -син является ключевым компонентом патологии Леви, привели к идее, что α -син может играть ключевую роль в патогенезе БП [6]. Белок α -син состоит из трех частей:

- 1) N-концевой домен, ответственный за α -спиральную структуру, которая позволяет α -син связываться с мембранами;
- 2) центральный домен, описанный как неамилоидный β -компонент, который участвует в агрегации α -син, когда он приобретает структуру β -слоя;
- 3) C-концевой домен [7].

Помимо α -спиральной структуры в N-концевом домене, белок обладает значительной конформационной пластичностью и поэтому был описан как «внутренне неупорядоченный». N- и C-концевые домены взаимодействуют, предотвращая агрегацию в условиях конформационной пластичности. На эти взаимодействия и способность α -син агрегировать могут влиять генетические мутации, посттрансля-

ционная модификация или факторы окружающей среды [7]. Более того, избыточное количество нормального белка, вызванное дупликациями и тройными мутациями гена *SNCA*, может способствовать агрегации α -синуклеина и приводить к болезни тельца Леви и патологии, сходной с точечными мутациями в гене *SNCA* [8]. В мономерной форме α -син, вероятно, участвует в синаптическом везикулярном транспорте, но при агрегации может образовывать патогенные олигомеры и нерастворимые фибриллы в цитоплазме, которые накапливаются в тельцах Леви [7]. Агрегация α -син может нарушать деятельность ряда органелл (в том числе перенос синаптических пузырьков, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи, митохондрии, аутофаго-лизосомная система и ядерная функция), межорганелльные контакты (например, повреждать мембрану эндоплазматического ретикулума, ассоциированную с митохондриями) и динамику органелл (например, аксональный транспорт) [9]. Дисфункция этих органелл, контактов и динамики может привести к увеличению количества активных форм кислорода, биоэнергетической недостаточности, нарушению деградации белков, стимулировать воспаление и способствовать апоптозу [6, 7, 9, 10]. Многие из этих процессов могут дополнительно стимулировать агрегацию α -син, приводящую к клеточной дисфункции и гибели клеток. Например, предполагается, что сниженная активность лизосомальной GBA стабилизирует токсическую форму олигомера α -син и тем самым способствует агрегации, которая, в свою очередь, снижает лизосомальный протеолиз [11]. Наконец, α -син может распространяться от клетки к клетке, что обеспечивает дальнейшую агрегацию α -син прионоподобным образом. Первоначально это было предположено на основании наблюдения, что у некоторых пациентов, перенесших трансплантацию вентральной мезенхимы плода 10 или более лет назад, посмертно была обнаружена патология Леви в трансплантированных нейронах [12]. Аналогично клеточные исследования показали, что экзосомное высвобождение агрегатов α -син может быть одним из механизмов, объясняющих этот тип распространения [13].

Некоторые характеристики α -син ограничивают способность предполагаемых нейропротекторных агентов воздействовать на данный белок. Например, недавние исследования показали наличие различных штаммов α -син с различной структурой, токсичностью и способностью к размножению [14]. Разные штаммы могут присутствовать в разных областях мозга даже у одного и того же пациента [15]. Это свидетельствует о гетерогенности лежащей в основе БП патофизиологии. Существует также подгруппа населения с патологией с тельцами Леви без клинической картины [16]. Это указывает на то, что другие факторы, помимо α -син, способствуют клиническому проявлению заболевания. В частности,

возраст (приводящий к увеличению количества активных форм кислорода), сосуществующая патология (например, перекрестное заражение α -син и τ), нейровоспаление (например, глиальная активация) и селективная уязвимость клеток (например, клетки компактной части ЧС с сильно разветвленными аксонами с несколькими участками высвобождения и автономной кардиостимуляторной активностью с низкой буферной способностью кальция), вероятно, вносят свой вклад [9, 17].

По сути, существует пять стратегий, которые могут повлиять на патофизиологию α -син (рис. 20.1):

- 1) снижение продукции;
- 2) снижение агрегации;
- 3) усиление внутриклеточной деградации;
- 4) усиление внеклеточной деградации;
- 5) блокирование поглощения соседними нейронами.

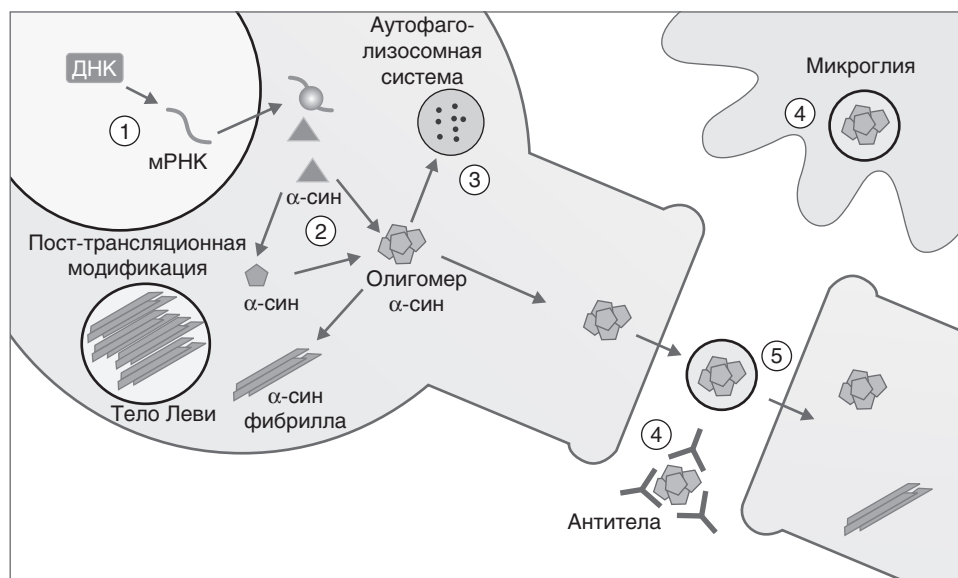


Рис. 20.1. Механизмы таргетной анти- α -синуклеиновой терапии (пояснение в тексте)

Следует отметить, что один терапевтический препарат может действовать сразу на несколько мишеней.

Снижение продукции внутриклеточного α -синуклеина

Терапия с использованием сайленсинговой РНК и антисмысловых олигонуклеотидов использовалась для лечения других неврологических заболеваний и может быть многообещающей при БП, но еще не достигла стадии клинических исследований [18]. Недавно было обнаружено, что β_2 -адренорецептор регулирует ген α -син и использование агонистов β_2 -адренорецепторов связано с более низким риском развития БП, в то время как использование антагонистов β_2 -адренорецепторов было связано с большим риском развития БП [19]. Это свидетельствует о том, что агонисты β_2 -адренорецепторов могут использоваться для лечения БП для снижения продукции α -син. С другой стороны, как было показано в последующих исследованиях [20], эпидемиологическая связь между применением агонистов и антагонистов β_2 -адренорецепторов и риском развития БП может быть объяснена сопутствующими факторами, так как осложнения курения (хроническая обструктивная болезнь легких) и тремор соответственно лечат этими препаратами. Курение, как известно, оказывает защитное действие против БП,

как обсуждается ниже, что может объяснить якобы протективный эффект использования агонистов β_2 -адренорецепторов, а тремор может предшествовать развитию полной клинической картины БП, что может объяснить связь с использованием антагонистов β_2 -адренорецепторов.

Уменьшение агрегации α -синуклеина

Для этой цели были разработаны небольшие молекулы, такие как NPT200-11/UCB0599. Эта небольшая молекула предотвращает образование олигомерных агрегатов на моделях мышей [21]. Исследования фазы 1 было завершено на здоровых добровольцах, а исследования фазы 1 с пациентами с БП находится в процессе. Другие небольшие молекулы (anle138b и NPT088) продемонстрировали способность блокировать агрегацию прионных белков и различных токсичных белков с неправильной укладкой соответственно на моделях мышей [21]. Anle138b проходит первую фазу исследований с участием здоровых людей. Другой подход включает использование интрател. Это фрагменты полноразмерного иммуноглобулина, включая эпитопспецифическую вариабельную область Fv, они способны нацеливаться на антигены внутриклеточно, в то время как полноразмерные антитела не могут [22]. Были разработаны два интратела для нацеливания на α -syn, включая VH14, путем связывания с об-

ластью, склонной к агрегации ацетилцистеина, и NbSyn87 путем связывания с С-концевой областью [22, 23]. Однако эти препараты требуют вирусных векторов для доставки в ЦНС, и проблема будет заключаться в поддержании высоких уровней в ЦНС в течение длительного времени [23]. Они не дошли до клинических исследований.

Нилотиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы *c-Abl*, он используется для лечения хронического миелолейкоза. В небольшом открытом исследовании фазы 1 было показано, что низкие дозы нилотиниба оказывают положительный эффект у пациентов с БП и деменцией с тельцами Леви [24]. Считается, что аберрантный *c-Abl* фосфорилирует α -син и *Parkin*, тем самым способствуя агрегации α -син, нарушая митохондриальный гомеостаз и нарушая регуляцию убиквитин-протеасомной системы [25]. Следовательно, ингибирование *c-Abl* может влиять на прогрессирование БП. Недавнее исследование фазы 2 нилотиниба показало достаточно хороший профиль безопасности и снижение уровня олигомерного α -син и фосфорилированного τ -белка в СМЖ, что, как предполагалось, приводит к повышению уровня метаболитов дофамина в СМЖ [26]. Тем не менее соотношение нилотиниба в СМЖ/сыворотке было <1%, и не было показано ингибирования *Abl* в СМЖ. Это может быть объяснено оттоком нилотиниба с помощью транспортера [27]. Авторы исследования предполагают, что не *Abl*, а другой рецептор дискоидинового домена ингибируется при использовании более низких доз, что обуславливает результаты [26]. Критики утверждают, что данные о низком уровне олигомерного α -син в СМЖ могут быть недостоверны, так как не проводилось сравнения с исходными значениями. Следует учитывать особенности проводимой дофаминергической терапии и время проведения люмбальной пункции [28]. Еще одно исследование фазы 2 нилотиниба, недавно завершённое Группой по изучению БП, показало, что нилотиниб безопасен и хорошо переносится, но без существенного эффекта [29]. Другие ингибиторы *Abl* могут быть альтернативой нилотинибу. Бифетиниб лучше проникает через ГЭБ, но менее специфичен в отношении ингибирования киназы, поэтому ассоциирован с повышенным риском побочных эффектов [27]. K0706 является еще одним многообещающим ингибитором киназы *Vcr-Abl*. Его безопасность была показана в исследовании фазы 1 на пациентах с БП [30], и в настоящее время проводится набор для участия в исследовании фазы 2.

Другие небольшие молекулы с аналогичной предполагаемой способностью ингибировать агрегацию α -син, проходящие клинические исследования, включают глицеринфенил-бутират[®], азотсвязывающий агент, используемый при врожденных нарушениях цикла мочевины, и полифенолы зеленого

чая, экстракт зеленого чая. Скваламин[®] представляет собой встречающийся в природе противомикробный аминостерол, который, как недавно было обнаружено в исследованиях на клетках и животных, ингибирует агрегацию α -син путем вытеснения α -сина из липидной мембраны, что способствует агрегации α -син [31]. Синтетическое производное скваламина[®], ENT-01, изучается для лечения запора при БП (NCT03047629). Хотя его действие направлено исключительно на кишечные клетки, так как он не всасывается в системный кровоток, гипотетически данный вид терапии может оказывать влияние на дегенеративный процесс в ЦНС.

Увеличение внутриклеточной деградации α -синуклеина

Лизосомный путь аутофагии, по-видимому, является важным фактором деградации агрегатов α -син. Это подчеркивается тем фактом, что *GBA*, ген, кодирующий лизосомальный фермент GCase, является наиболее распространенным генетическим фактором риска БП и деменции с тельцами Леви [32]. Снижение активности GCase стабилизирует токсическую форму олигомера α -син и тем самым способствует агрегации, что, в свою очередь, вызывает снижение лизосомального протеолиза [11]. Разумно полагать, что препараты, нацеленные на GCase, могут быть эффективны у пациентов с БП с мутацией *GBA* или без нее, так как было показано, что активность GCase снижается у пациентов с БП без мутаций *GBA* [33].

Методы нацеливания на GCase включают заместительную ферментную терапию, препараты, модулирующие активность GCase, и терапию по уменьшению количества субстрата (рис. 20.2). К сожалению, успешные препараты заместительной ферментной терапии, применяемые при болезни Гоше, не проникают через ГЭБ и, следовательно, имеют ограниченное применение при БП [34]. Амброксол является секретолитическим средством, используемым для снижения продукции слизи при респираторных заболеваниях, включая болезнь Гоше. Амброксол действует как белок-шаперон, который способствует сворачиванию и перемещению GCase в лизосому, тем самым повышая активность GCase, что было показано в доклинических исследованиях [35]. Недавнее небольшое открытое исследование фазы 2 у пациентов с БП с мутациями *GBA* и без них показало, что высокие дозы амброксола хорошо переносятся, проникают через ГЭБ, повышают концентрацию GCase и модулируют активность GCase [36]. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы определить, ведет ли это к клинической эффективности и будет ли она ограничена пациентами с мутацией *GBA*. В отдельном исследовании фазы 2 изучается применение амброксола у пациентов с деменцией при БП. Венглустат[®] (иглустат[®]) является препаратом, который ингибирует глюкозилцерамидсинтазу (*GluCer*) (см. рис. 20.2).

Было продемонстрировано, что он проходит через ГЭБ и уменьшает клинические проявления на модели невропатической болезни Гоше на мышцах [37]. К сожалению, крупное исследование фазы 2, в котором изучали венглустат[®] у пациентов с БП, которые являются носителями мутации *GBA*, было остановлено досрочно из-за неэффективности. Тем не менее были подняты вопросы о целесообразности данной терапевтической стратегии при *GBA1-*

ассоциированной БП [38]. Совсем недавно была разработана небольшая молекула под названием «LTI-291», которая проникает через ГЭБ и повышает активность GCase (<https://www.bial.com/com/bial-biotech/a-targeted-approach/>). Это завершило начальное исследование фазы 2а у пациентов с БП с мутацией *GBA*, которое продемонстрировало механизм действия и отсутствие серьезных побочных эффектов.

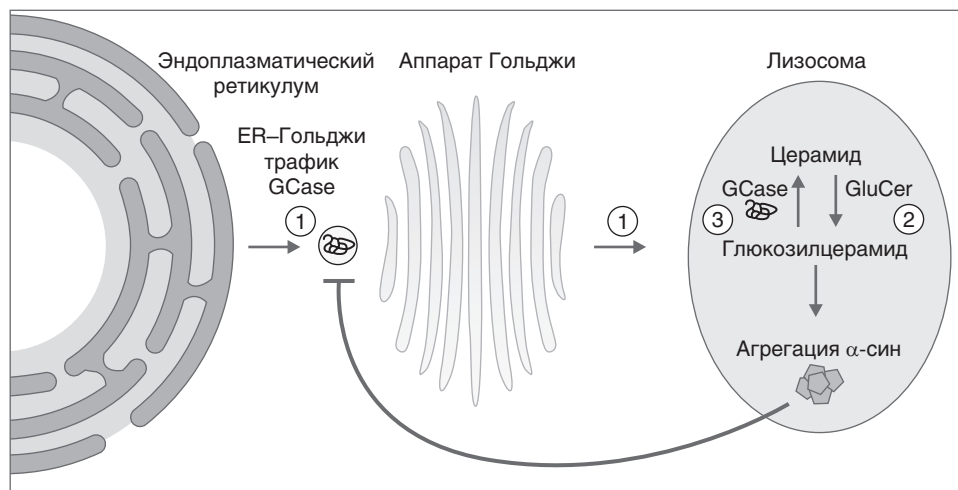


Рис. 20.2. Механизмы действия лизосомальной таргетной терапии (пояснение в тексте)

Увеличение внеклеточной деградации α-синуклеина

Активная иммунизация — это метод стимуляции иммунной системы для выработки антител, нацеленных на определенные белки. Пассивная иммунизация представляет собой метод обеспечения экзогенными антителами, нацеленными на определенные белки. Оба метода были перспективными разработками в стратегиях нейропротекции при БП. Хотя преобладает мнение, что эти методы лечения работают за счет усиления внеклеточной деградации α-син, механизм действия до конца не ясен. В раннем исследовании на животных с использованием стратегии активной иммунизации внеклеточное антитело неожиданно приводило к уменьшению отложения внутриклеточного белка α-син в пресинаптических окончаниях [39]. Авторы предположили, что это, вероятно, было следствием более высокой лизосомальной активности и активации микроглии, что подчеркивает роль воспаления ЦНС при БП. Воспалительная реакция при нейродегенеративных заболеваниях сложна; одна теория — «поляризация M1/M2» — предполагает, что экспрессия провоспалительных цитокинов способствует клеточному иммунному ответу (M1), который усиливает нейродегенерацию, тогда как противовоспалительные цитокины способствуют благоприятному фагоцитозу и ремоделированию тканей (M2) [40]. Считается, что активация микроглии в этом случае приводит к внеклеточному клиренсу агрегатов α-син путем фагоцитоза. С другой сторо-

ны, более высокая лизосомальная активность увеличивает внутриклеточную деградацию α-син [41]. Антитела могут также блокировать межклеточную передачу α-син, которая, возможно, происходит посредством экзоцитоза [41]. Другие авторы предположили, что антитела могут быть эффективны за счет снижения концентрации внеклеточного белка, вызывая тем самым перемещение растворимых белков на периферию (так называемая *теория периферических стоков*) [41].

Преимущество активной иммунизации заключается в том, что она более экономична, чем пассивная иммунизация, так как не требует регулярных вливаний. С другой стороны, пожилые люди не так хорошо реагируют на вакцинацию, как более молодые люди [42]. Необходимо также соблюдать баланс между недостаточной стимуляцией иммунной системы и чрезмерной стимуляцией иммунной системы, чреватой аутоиммунными осложнениями. Тем не менее одной иммунизации плюс несколько «бустерных прививок» может быть достаточно. Есть два активных метода иммунизации, которые завершились в 1-й фазе клинических исследований: PD01A и PD03A. Оба были разработаны одной и той же компанией, но с разной специфичностью антител и предназначены для стимулирования иммунного ответа В-клеток без аутоиммунного ответа Т-клеток. В доклинических исследованиях на животных было показано, что эти препараты проникают через ГЭБ, нацеливаются на α-син, уменьшают его накопление, нейродегенерацию и улучшают дви-

гательные симптомы [43]. Хотя результаты не были опубликованы в рецензируемых журналах, компания сообщила, что и PD01A, и PD03A хорошо переносятся, за исключением местных кожных реакций. В исследованиях PD01A серия из четырех инъекций с последующей «бустерной» инъекцией через 12 мес продемонстрировала, что у 86% пациентов вырабатывается иммунный ответ, у 55% субъектов вырабатываются сывороточные специфические антитела и не возникает Т-клеточный ответ, что может смягчить риск аутоиммунных осложнений [21, 44]. В январе 2020 г. компания объявила, что планирует начать вторую фазу исследований PD01A (<https://affiris.com/investors/#press>). Дополнительный активный иммунотерапевтический агент, названный UB-312, также проходит исследование фазы I с участием здоровых добровольцев.

Стратегия пассивной иммунизации более неудобна и дорога, так как требует регулярных инфузий, но имеет преимущество у пожилых людей с БП. Два метода пассивной иммунизации в настоящее время проходят 2-ю фазу клинических исследований — PRX002/RG7935 (прасинезумаб[®]) и ВПВ054 (цинпанемаб[®]). Еще один препарат AF82422 в настоящее время проходит 1-ю фазу исследований. Фаза I исследований PRX002, нацеленного на С-концевой домен α -сина, и ВПВ054, нацеленного на N-концевой домен α -син, продемонстрировала, что эти препараты были достаточно безопасными и снижали уровень α -сина в сыворотке дозозависимым образом [45, 46]. Тем не менее в обоих исследованиях процент содержания СМЖ по отношению к сыворотке составлял лишь приблизительно 0,3–0,4%. В исследовании ВПВ054 не сообщалось об изменениях уровня α -син в СМЖ, а инфузии PRX002 не изменяли уровни α -син в СМЖ [45, 46]. Исследование 2-й фазы прасинезумаба[®] «PASADENA» не достигло первичной конечной точки эффективности через 12 мес терапии, хотя некоторые признаки потенциальной эффективности по нескольким вторичным конечным точкам были получены. Исследование включает несколько лонгитюдных фаз и продолжается в настоящее время. В это исследование были включены пациенты с БП на ранних стадиях заболевания, что может объяснить отсутствие значительной разницы двигательных симптомов. Это привело к параллельной фазе 2b исследования прасинезумаба[®] «PADOVA», в которое включено большее число пациентов с БП с более поздними стадиями заболевания. К сожалению, исследование 2-й фазы цинпанемаба[®] «SPARK» было прекращено через 12 мес из-за того, что не были достигнуты первичные или вторичные конечные точки. Другой препарат пассивной иммунизации MEDI1341, нацеленный на С-конец α -син, может блокировать внеклеточное распространение α -син *in vitro* и размножение α -син *in vivo*. Его проведение через ГЭБ аналогично PRX002 и ВПВ054 [47]. Интересным открытием было то, что две версии MEDI1341 были протестированы на животных,

одна версия с интактной областью взаимодействия Fc (необходимой для микроглиального фагоцитоза) и одна без, и обе имели одинаковую способность блокировать размножение α -син. Это свидетельствует о том, что микроглиальный фагоцитоз α -син не требуется. MEDI1341 в настоящее время проходит 1-ю фазу исследований.

Хотя иммунизация кажется перспективной, есть основания для скептицизма. Эта терапия, вероятно, зависит от нацеливания на внеклеточный α -син, который предполагает, что прионоподобная модель распространения α -син является основой патофизиологии БП. Критики этой теории отмечают, что картина патологии Леви в мозге при БП часто не соответствует схеме Браака, распределение патологии Леви в мозге при БП не определяется коннектомом мозга и нейродегенерацией при БП, не следует аналогичному пространственно-временному паттерну, и нет убедительных данных, подтверждающих гипотезу распространения [17]. В то время как С-конец белка α -син — мишень внутриклеточного фермента кальпаина, который может расщеплять С-конец α -син и стимулировать токсичные олигомеры, является мишенью для большинства методов иммунизации [48], остается неизвестным, какая часть белка α -син или конформация олигомера α -син будет наиболее перспективной для нацеливания. Кроме того, неясно, какой размер олигомера следует считать «токсичным», способствуют ли посттрансляционные модификации токсичности, и требуется ли вообще агрегация, чтобы вызвать токсичность [23]. Кроме того, как упоминалось ранее, могут быть разные штаммы токсического α -син [15], и неизвестно, должны ли антитела быть специфичными к штамму.

Снижение поглощения внеклеточного α -синуклеина

Эта стратегия находится на относительно ранней стадии разработки. Потенциальные механизмы действия включают вмешательство в протеогликаны сульфата гепарина, необходимые для эндоцитоза α -син в соседние клетки, и блокирование белков клеточной поверхности с высоким сродством к α -син, особенно 3-го гена активации лимфоцитов [23].

Митохондрии

Открытие МФТП в 1980-х гг. дало убедительные доказательства того, что БП может быть вызвана митохондриальным токсином и/или дисфункцией митохондрий. Это дополнительно подтверждается различными моделями БП на животных, которые продемонстрировали критическую роль митохондриальной дисфункции, увеличения количества активных форм кислорода и гомеостаза кальция, а также важность митохондриального гомеостаза в отдельных генетических формах БП (например, *Parkin*, *PINK1* и *DJ1*) [10]. К сожалению, несколько крупных рандомизированных контроли-

руемых исследований, в которых изучались различные препараты, влияющие на митохондрии, были отрицательными. Есть три препарата, нацеленных на митохондриальную дисфункцию, которые в настоящее время проходят или недавно завершили клинические исследования 3-й фазы:

- 1) инозин;
- 2) эксенатид;
- 3) исрадипин.

Давно известно, что определенные области мозга избирательно уязвимы при БП. Сурмейер и соавт. [17] предположили, что области, примером которых являются дофаминергические нейроны компактной части ЧС, имеют сходные черты, которые подвергают их риску. Эти области имеют длинные и сильно разветвленные аксоны с большим количеством терминалей, а также медленную ритмичную активность с низкой буферной способностью кальция и цитозольными кальциевыми колебаниями. Этот специфический тип кардиостимуляции приводит к большему окислительному стрессу митохондрий, что, в свою очередь, наряду со старением и токсинами окружающей среды, может нарушать функцию митохондрий. Повышенный цитозольный кальций способствует агрегации α -син посредством посттрансляционной модификации и нарушения лизосомальной функции. Исрадипин представляет собой одобренный FDA блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового типа с наибольшей специфичностью в отношении Cav1.3 по сравнению с другими дигидропиридинами, что считается важным для риска БП, связанного с описанной выше кардиостимуляторной активностью [49]. Теоретически это может уменьшить окислительный стресс, агрегацию α -син и лизосомальную дисфункцию. К сожалению, крупное исследование 3-й фазы не продемонстрировало клинической эффективности [50]. Авторы предполагают, что использованная доза была слишком низкой; биодоступность в ЦНС, которую невозможно измерить, была слишком низкой; и/или что ведущий патофизиологический механизм заболевания со временем меняется [50]. Этот последний пункт открывает возможность того, что исрадипин может быть эффективен в продромальной фазе, но не после постановки диагноза.

Инозин является предшественником мочевиной кислоты, уровни которой обратно коррелируют с развитием и прогрессированием БП в многочисленных эпидемиологических исследованиях [51]. Предполагается, что мочевая кислота защищает от нейродегенерации благодаря своим антиоксидантным свойствам, а также другим механизмам, таким как действие в качестве хелатора железа и антиапоптотического агента [51]. К сожалению, исследование 3-й фазы по изучению инозина было остановлено преждевременно в конце 2018 г., после того как промежуточный анализ показал отсутствие положительного эффекта. Однако апостериорный анализ исследования 2-й фазы свидетельствует, что

инозин приводит к большему увеличению уровня уратов в сыворотке и СМЖ у женщин [52]. Поэтому использование инозина у женщин с БП потребует дальнейшего изучения.

Эксенатид — одобренный FDA препарат для лечения сахарного диабета, который действует путем стимуляции рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1R). Было высказано предположение, что препарат перспективен для лечения БП, так как усиливает митохондриальный биогенез, способствует снижению проапоптотических факторов, усилению лизосомной активности, снижению агрегации α -син, модуляции воспалительных факторов и повышению пластичности нейронов [53]. Было проведено исследование 2-й фазы, которое продемонстрировало умеренное улучшение по УШОБП ОДР, часть III [54]. Однако этот эффект был временным, что не согласуется ни с одним из обсуждаемых выше механизмов действия. Возможно, эти результаты объясняются симптоматическим улучшением или эффектом плацебо. Предыдущие исследования на животных показали, что эксенатид может повышать экспрессию тирозингидроксилазы, что может оказывать симптоматический эффект [55]. В настоящее время в исследование 3-й фазы активно включаются пациенты с БП, чтобы лучше изучить эффективность эксенатида. Другие агонисты GLP1R, проходящие исследования 2-й фазы при БП, включают семаглутид, ликсисенатид и лираглутид.

Другие препараты, воздействующие на митохондриальную функцию, активно изучаются, включая урсодезоксихолевую кислоту, одобренное FDA лекарство, используемое при первичном билиарном циррозе, а также ацетилцистеин и тролоксамидахинон[®] — препараты, которые соответственно являются предшественниками или модификаторами глутатиона, антиоксиданта, считающегося критическим в патогенезе БП [10].

Эндогенные тяжелые металлы

Повышенное отложение железа в ЧС было выявлено в патологоанатомических исследованиях мозга при БП. Железо с низкой молекулярной массой может способствовать прогрессированию заболевания, вызывая окислительное повреждение, снижая уровни антиоксидантов, увеличивая трансляцию α -син и способствуя агрегации α -син [56]. Деферипрон[®] является одобренным FDA лекарством, используемым для лечения талассемии, способствует переносу железа из клеток с избытком железа в клетки с дефицитом железа [57]. Вслед за предварительными исследованиями [58] завершены два исследования 2-й фазы, результаты получены в 2021 г. Наоборот, уровни меди в ЧС в посмертных исследованиях мозга пациентов с БП оказались низкими, а перепрофилированное радиоактивно меченное соединение Cu^{2+} комплекс диацетилбис-[N(4)-метилтиосеми-карбазонато- Cu^{2+} (atm)] может избирательно накапливать Cu^{2+} в областях головно-

го мозга с поврежденной митохондриальной цепью переноса электронов, как это происходит при БП, и ингибирует агрегацию α -син.

Богатая лейцином повторная киназа 2

Как отмечалось выше, гетерогенная патофизиология БП является одной из причин отсутствия доказательств эффективности терапии модификации болезни. Было бы рационально выбрать конкретный нейропротекторный препарат, ориентированный на более однородную исследуемую популяцию пациентов с общими патогенетическими механизмами. Нацеливание на GCase у пациентов с БП с гетерозиготной мутацией *GBA* является примером такого подхода, который уже находится в стадии реализации (см. выше). Пациенты с мутациями лейцинобогатой повторной киназы 2 (*LRRK2*) являются примером другой возможности выбора подтипа БП со специфической базисной патофизиологией. *LRRK2*, наиболее распространенная АД генетическая причина БП, кодирует большой многофункциональный белок. К сожалению, остается неясным, какие функции белка имеют отношение к заболеванию [61]. Интересно, что в то время как большинство случаев БП *LRRK2* демонстрируют типичную патологию Леви, у некоторых пациентов выявляется только легкая дегенерация только с потерей клеток и глиозом. В других случаях выявляется преимущественно τ -патология, сходная с ПНП или патологией TDP-43 [8]. Поэтому даже в пределах этой субпопуляции БП может быть значительная гетерогенность патофизиологических механизмов.

У пациентов с патологией Леви, вероятно, чаще развиваются деменция и вегетативная дисфункция [62]. Преобладающей патофизиологической теорией является «гипотеза активации киназы»: вызванное мутациями усиление функции приводит к повышению активности тирозинкиназы и множеству последующих патологических эффектов [63]. Это привело к разработке многочисленных ингибиторов киназы *LRRK2*, которые тестируются на животных моделях. Однако указанные препараты обладают почечной и легочной токсичностью [63]. Совсем недавно терапевтическая компания Denali объявила об успешных исследованиях 1-й фазы ингибиторов киназы *LRRK2* III поколения DNL201 и DNL151 у пациентов с БП с планами вывести DNL151 на предварительную стадию исследования, включая больных БП с мутацией *LRRK2* и без нее.

Воспаление

Роль нейровоспаления в патогенезе БП впервые была предположена на основании посмертных исследований мозга при БП [64]. В настоящее время она стала активной областью исследований. Роль нейровоспаления в патофизиологии БП сложна и подробно рассмотрена в другом месте [65]. Подводя краткий итог: исследования на животных показали, что α -син, по-видимому, достаточен для

инициации нейровоспаления, иммунная система имеет решающее значение в нейровоспалительном процессе, а активация микроглии до провоспалительного состояния, вероятно, приводит к нейродегенерации. Более того, ПЭТ с визуализацией лигандов, специфичных для микроглии, продемонстрировала активацию микроглии у пациентов с БП уже на ранних стадиях заболевания [66]. В исследованиях на животных было показано, что ряд противовоспалительных средств модулирует активацию микроглии, таких как налоксон, миноциклин (хотя есть также противоречивые данные о том, что это может способствовать нейродегенерации), пиоглитазон и такролимус. Другие препараты с нейропротекторными противовоспалительными свойствами, такие как глюкокортикоиды, диметилфумарат, фасудил[®] и полифенолкверцетин[®], также могут быть перспективными [10, 65, 67]. Тем не менее широкомасштабные клинические исследования не проводились, за исключением пиоглитазона. Результаты последнего были отрицательными, и миноциклин не показал клинической эффективности [68, 69]. Имеются противоречивые эпидемиологические данные о том, что использование нестероидных противовоспалительных средств снижает риск БП. В одном метаанализе были показаны доказательства профилактического эффекта ибупрофена, что не было подтверждено в другом, более позднем метаанализе [70, 71]. Ингибирование циклооксигеназы II типа может иметь большее отношение к патофизиологии БП [66], поэтому, возможно, специфические нестероидные противовоспалительные средства, такие как ибупрофен, могут оказывать нейропротекторное действие. Небольшие исследования пациентов с БП с участием AZD3241, ингибитора миелопероксидазы, генерируемой микроглией, и сарграмостима[®], рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, продемонстрировали доказательства модуляции микроглии и регуляторных T-клеток соответственно, что может обеспечить нейропротекторный эффект [72, 73]. В 2008 г. было завершено клиническое исследование с участием ViNeuro, обладающего различными иммуномодулирующими свойствами, но результаты не были опубликованы.

Дофаминергическая терапия

Дофаминергические препараты (например, агонисты дофамина и леводопа) являются эффективными симптоматическими средствами лечения БП. Проводились клинические исследования, в которых изучалась возможность нейропротекторного эффекта данных лекарственных средств. Несмотря на первоначальный энтузиазм, имеется мало убедительных доказательств того, что ингибиторы MAO-B (то есть селегилин и разагилин) обладают модифицирующим течение заболевания эффектом. Предыдущие исследования ингибиторов

МАО-В рассмотрены в другом месте [5]. Агонисты дофамина продемонстрировали нейропротекторный антиапоптотический эффект в исследованиях на животных, но крупное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее прамипексол с плацебо, не подтвердило это [74]. В отношении леводопы были получены противоречивые данные исследований на животных: некоторые из них продемонстрировали токсический эффект за счет образования свободных радикалов из-за катаболизма дофамина, а другие показали нейропротекторный эффект [5]. Исследование ELLDOPA было направлено на решение этой проблемы в рамках крупного рандомизированного клинического исследования, но дало неубедительные результаты [75]. Наблюдался клинический нейропротекторный и/или симптоматический и токсический эффект по показателям нейровизуализации со снижением нигростриарного транспортного лиганда дофамина. Исследование леводопы при ранней БП было проведено, чтобы лучше ответить на этот вопрос. Это 40-недельное исследование с отсроченным началом приема 300 мг леводопы с карбидопой по сравнению с плацебо у пациентов с ранними клиническими синдромами, недостаточными для вмешательства в повседневную деятельность, не выявило признаков модификации заболевания [76].

Никотин, кофеин и статины

Табакокурение и кофеин были связаны со снижением риска развития БП в эпидемиологических исследованиях [77]. Это привело к 2-й фазе клинического исследования никотинового пластыря при БП, в котором не было продемонстрировано доказательств модификации заболевания [78]. Альтернативное объяснение снижения риска, связанного с курением табака, заключается в том, что пациенты с БП в продромальной фазе менее склонны к никотиновой зависимости [79]. Считается, что кофеин снижает эксайтотоксичность за счет неспецифического ингибирования аденозиновых рецепторов. Однако клинические исследования 3-й фазы не показали улучшения симптомов БП [80]. Эпидемиологические исследования, изучающие связь терапии статинами с развитием БП, трудны для интерпретации, так как основная цель назначения статинов — это дислипидемия или сердечно-сосудистые факторы риска [81]. Подобно агонистам GLP1R, были предложены различные механизмы нейропротекторного эффекта статинов при БП, включая модулирование нейровоспаления и активацию микроглии (что, в свою очередь, может влиять на агрегацию и размножение α -син), снижение окислительного стресса и стимулирование нейротрофических факторов, не зависящих от воздействия на холестерин [81]. Основываясь на этих предполагаемых механизмах, симвастатин и ловастатин исследуются на предмет нейропротекторного действия при БП.

Физическая нагрузка

На животных моделях было показано, что физическая нагрузка обладает многочисленными потенциально нейропротективными эффектами, включая повышенную экспрессию противовоспалительных цитокинов, снижение провоспалительных цитокинов, снижение экспрессии α -син, увеличение антиоксидантов и снижение глутаминергической эксайтотоксичности. Клинические исследования продемонстрировали нейропластические изменения, такие как повышение уровня нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови, повышенную кортико-моторную возбудимость, улучшение связывания D2-рецепторов полосатого тела и изменения объема серого вещества [82]. Однако трудно определить, являются ли эти изменения просто последствиями улучшения физической формы или же они оказывают истинное нейропротекторное действие. В настоящее время эффективность физической активности продолжает изучаться.

Глубокая стимуляция мозга и фокусированная ультразвуковая терапия

ГСМ оказывает выраженное симптоматическое действие на пациентов с БП, но также может оказывать нейропротекторное действие за счет снижения глутаминергической эксайтотоксичности СТЯ и стимулирования высвобождения нейротрофических факторов [83, 84]. Существует постоянный интерес к оценке нейропротекторного эффекта ГСМ на ранних стадиях БП [6]. Недавнее исследование показало, что ГСМ СТЯ замедляет прогрессирование тремора покоя на ранних стадиях БП [85]. Таламотомия фокусированным ультразвуком высокой интенсивности — это метод очагового нагрева и абляции мозговой ткани, признанная альтернатива ГСМ-терапии для симптоматического лечения ЭТ. Субталамотомия с помощью фокусированного ультразвука в настоящее время исследуется у пациентов с БП в качестве альтернативы ГСМ. Теоретически эта методика может оказывать нейропротекторный эффект по тем же причинам, что и ГСМ СТЯ [86]. Напротив, фокусированный ультразвук низкой интенсивности предлагает альтернативные средства нейропротекции для временного, локального и обратимого открытия ГЭБ, тем самым обеспечивая доступ других терапевтических препаратов к ЦНС. Путем введения микропузырьков при применении фокусированного ультразвука низкой интенсивности можно избежать термического повреждения. Целью является попеременное расширение и сжатие микропузырьков, которое, как считается, механически разрушает эндотелиальные клетки, тем самым открывая ГЭБ [87]. Это было исследовано в доклинических моделях БП с использованием анти- α -син-антител, анти- α -син-сайленсинговой РНК

и нейротрофических факторов. Таким образом, открывается возможность нового целенаправленного механизма доставки для генной терапии [87]. Однако не определен профиль безопасности методики для пациентов, поэтому необходимы дополнительные исследования.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Нейротрофические факторы

Нейротрофические факторы представляют собой эндогенные белки, специфичные для популяций нейронов, которые обеспечивают правильное развитие, дифференцировку и метаболизм, способствуя выживанию и восстановлению нейронных сетей. Наиболее изученными нейротрофическими факторами при БП являются нейротрофический фактор глиальной клеточной линии и нейтурин. В настоящее время они явно не продемонстрировали значительного нейропротекторного или регенераторного эффекта. Одним из ограничений является то, что эти препараты необходимо доставлять инвазивно и в непосредственной близости от nigrostriарных проекций. В первом крупном клиническом исследовании нейротрофический фактор глиальной клеточной линии вводили внутривенно, однако не был достигнут какой-либо значимый эффект [88]. Из-за опасений, что нейротрофический фактор глиальной клеточной линии не достигнет nigrostriарных нейронов, было проведено клиническое исследование доставки нейротрофического фактора глиальной клеточной линии интрапутаминно, но оно снова было отрицательным [89]. Некоторые критики этого исследования утверждали, что оно не удалось из-за недостаточного охвата полосатого тела. Тем не менее более недавнее исследование с использованием конвекционно-усиленной доставки нейротрофического фактора глиальной клеточной линии показало, что, несмотря на улучшенное покрытие полосатого тела по сравнению с предыдущими исследованиями, не было никаких клинических преимуществ по сравнению с плацебо. Нейротрофический фактор нейтурина, доставляемый в скорлупу и ЧС, был изучен, но также оказался неэффективным [91]. В настоящее время проводится 1-я фаза исследования, включающая вирусную доставку нейротрофического фактора глиальной клеточной линии с использованием оптимизированной системы доставки с усилением конвекции под контролем МРТ. Имеется интерес к другим нейротрофическим факторам, включая тромбоцитарный фактор роста и церебральный дофаминергический нейротрофический фактор [92]. Большое внимание уделяется перспективам использования нейротрофических факторов, доставляемых с помощью фокусированного ультразвука. Есть и другие объяснения неудач предыдущих исследований. Например, во многих исследованиях на животных,

в которых была продемонстрирована эффективность нейротрофических факторов, паркинсонизм моделировался с помощью токсинов или деструкции соответствующих областей мозга, а исследуемый препарат доставлялся сразу после первоначального поражения nigrostriарного тракта. Во многих клинических исследованиях участвовали пациенты с поздней стадией БП и значительной дегенерацией nigrostriарной системы, которая могла быть слишком серьезной для того, чтобы нейротрофические факторы оказали существенное влияние. Выраженная nigrostriарная дегенерация может иметь место уже на очень ранних стадиях заболевания. Предыдущее аутопсийное исследование пациентов с БП показало, что через 4 года после постановки диагноза подавляющее большинство маркеров дофаминовой функции (тирозингидроксилазы и переносчика дофамина) уже позитивны, и нейроны, окрашивающиеся на меланин, относительно сохранены лишь в дорсальной скорлупе [2]. Это может быть связано с дегенерацией проекций компактной части ЧС или дисфункциональными, но потенциально жизнеспособными проекциями компактной части ЧС. При этом нарушается аксональный транспорт трофических факторов. Кроме того, эффективность трофических факторов не была показана в моделях животных на основе α -син в отличие от моделей животных на основе токсинов и деструкции. Имеются данные, что агрегация α -син может приводить к подавлению рецептора Ret, расположенной ниже сигнальной молекулы, критической для функции нейротрофического фактора [93], что объясняет расхождение между результатами экспериментов на животных моделях, основанных на токсинах и деструкции, и на моделях и в клинических исследованиях, основанных на α -син.

Вирусно-опосредованная генная терапия

В дополнение к изучению вирусно-опосредованной доставки генов нейротрофических факторов также проводились клинические исследования вирусно-опосредованной доставки генов, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе дофамина. Недавнее открытое исследование показало, что ProSavin, который кодирует ограничивающие скорость ферменты, продуцирующие дофамин, тирозингидроксилазу, декарбоксилазу ароматических L-аминокислот и гуанозинтрифосфат-циклогидролазу 1, хорошо переносится [94], и та же фармацевтическая компания начала 2-ю фазу исследования OXB-102 (AXO-Lenti-PD). Данный препарат, как считается, оптимизирует экспрессию ферментов биосинтеза дофамина и, таким образом, улучшает выработку дофамина в большей степени по сравнению с просавином[®]. Другой препарат, VY-AADC01, который кодирует декарбоксилазу ароматических L-аминокислот, в настоящее время активно изучается.

Аксональная регенерация

Вопреки давнему и широко распространенному мнению, что взрослые нейроны ЦНС не могут регенерировать, исследователи показали, что в nigrostriарной области может наблюдаться регенерация вследствие активации внутренних нейронных факторов, которые регулируют рост аксонов [95]. Это предполагает, что регенерация аксонов возможна, но необходима дальнейшая работа, прежде чем это можно будет перенести в клинические исследования.

Клеточная терапия

Первоначальные наиболее многообещающие клеточные методы лечения включали трансплантацию эмбриональных вентральных мезэнцефальных нейронов. Был энтузиазм в отношении этого варианта лечения из-за длительного положительного эффекта, полученного небольшим числом пациентов в открытых исследованиях [96]. Однако два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, финансируемых Национальным институтом здравоохранения, не продемонстрировали эффективности и вызвали обеспокоенность по поводу безопасности этого метода из-за развития дискинезии в течение 1 года после трансплантации, впоследствии названной *дискинезией, индуцированной трансплантатом* [97, 98]. Считается, что этиология дискинезий, вызванных трансплантатом, связана с наличием серотонинергических нейронов в донорской ткани (результат плохого рассечения и отбора ткани), а также с неравномерной иннервацией полосатого тела [99, 100]. Эти исследования также показали, что иммуносупрессия может быть важна для выживания трансплантата, так как более позднее исследование показало, что баллы УШОБП изначально улучшились в группе активного лечения, но снизились после прекращения иммуносупрессии через 6 мес [97]. Программа TRANSEURO продолжает оценивать безопасность и эффективность фетальной вентральной мезэнцефалической трансплантации в рамках продольного открытого исследования с планами продвижения этой работы к использованию терапии на основе стволовых клеток. Действительно, существует постоянный интерес к использованию дофаминергических клеток, полученных из эмбриональных стволовых клеток и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (см. табл. 20.1) [101]. Эти варианты помогают справиться с ограниченным запасом фетальной мезэнхимальной ткани, что делает применение вентрального мезэнхимального трансплантата плода, если оно окажется эффективным, непрактичным. Терапия на основе эмбриональных стволовых клеток имеет те же этические проблемы, что и ткани плода, и, вероятно, потребует некоторой степени иммуносупрессии, но производит более стабильные клетки по сравнению с методами индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [102]. С другой стороны, индуцированные

плюрипотентные стволовые клетки могут быть получены путем перепрограммирования аутогенных соматических клеток, что позволяет избежать иммуносупрессии. В недавнем описании случая показано стойкое умеренное улучшение фтородопы в течение 24 мес без использования иммуносупрессии [103]. Это открытие может указывать на постоянную выживаемость трансплантированных аутологичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, однако аналогичные изменения ПЭТ, сопровождающиеся выживанием трансплантированных фетальных дофаминергических нейронов, обнаруживаемых посмертно, не являются предикторами клинической эффективности. Кроме того, изменения ПЭТ с фтородопой могут свидетельствовать о воспалительной реакции на трансплантат, а не о выживании клеток. Этот случай также выдвигает на первый план такие проблемы, как необходимость учета плацебо-эффекта инвазивной процедуры, связанной с большими ожиданиями, и более дорогостоящие и трудоемкие методы, используемые для аутологичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток по сравнению с аллогенными клеточными линиями, что ограничивает возможность обобщения. Эти клетки также могут нести такую же генетическую предрасположенность к патологии БП, поэтому развитие патологии Леви в упомянутых выше аллогенных вентральных мезэнцефальных трансплантатах плода может происходить даже раньше для индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [104].

Эти регенеративные/восстановительные методы лечения, безусловно, будут полезны, если они могут восстановить утраченные nigrostriарные дофаминергические проекции и улучшить связанные с ними моторные симптомы. Тем не менее даже их самые ярые сторонники признают, что эти методы лечения не воздействуют на лежащую в основе патофизиологию БП и, следовательно, не будут воздействовать на многие инвалидизирующие моторные и немоторные проявления болезни, резистентные к леводопе. Кроме того, успешная реиннервация дофамина в полосатом теле, опосредованная трансплантатом, может не показать клинической эффективности. Это было получено в одном случае, когда пациенту с БП была проведена вентральная мезэнцефальная трансплантация эмбриональной ткани без клинического эффекта, хотя ПЭТ с фтородопой и патологоанатомическое исследование свидетельствовали о nigrostriарной реиннервации [105].

ВЫВОДЫ

Мы рассмотрели многие из нейропротекторных и восстановительных методов лечения, которые исследуются при БП. В будущем разработка надежных биомаркеров и новые знания о патофизиологии заболевания, скорее всего, приведут к эффективным методам лечения. Следует ожидать большего эф-

фекта при использовании конкретных нейропротекторных методик в отдельных подгруппах пациентов с БП (стратифицированная медицина). Например, у пациентов с БП, с мутацией *GBA*, *LRRK2* или *SNCA* может использоваться соответствующая терапия (амброксолом, ингибитором киназы *LRRK2* или терапией анти- α -син-антителами), а у женщин с БП — инозин. Нейропротекторные методы лечения могут быть эффективными только в том случае, если они применяются на соответствующих стадиях заболевания, например исрадипин при продромальной стадии БП или терапия антителами против α -син на ранней стадии БП. С другой стороны, в иных областях медицины успешно использовались комбинированные коктейли (например, лечение рака и лечение ВИЧ) с использованием нескольких пре-

паратов с различными механизмами действия. Этот подход не использовался при БП, но он может быть перспективен с учетом гетерогенной патофизиологии. Несмотря на это, есть надежда, что одно из крупных многообещающих клинических исследований, описанных выше, может оказаться успешным. Необходимо также продолжать изучать другие терапевтические возможности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

