

«Персонализированные подходы к ведению пациентов с нейродегенеративной патологией»

(обзор материалов симпозиума)

Крупнейшим событием в неврологической жизни нашей страны стал междисциплинарный конгресс **Нейрофорум-2024**, организованный Научным центром неврологии и прошедший в Москве 27–28 июня 2024 года. На протяжении двух дней ведущие отечественные эксперты, ученые и практические врачи, обсуждали результаты фундаментальных и прикладных исследований в различных областях знаний, связанных с изучением мозга и заболеваний нервной системы.

Одним из наиболее интересных событий на конгрессе стал симпозиум «Персонализированные подходы к ведению пациентов с нейродегенеративной патологией», посвященный современным возможностям ранней диагностики и адресной терапии болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера (БА) и других деменций.

Открывал симпозиум доклад доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) А.Ю. Емелина **«Актуальные и спорные вопросы диагностики и терапии деменции»**. Значимость проблемы деменций определяется высокой распространенностью когнитивных нарушений (свыше 20% лиц старше 65 лет, в том числе деменция встречается у 8,1% женщин и 5,4% мужчин). По данным ВОЗ в 2023 году в мире насчитывалось более 57 млн. официально зарегистрированных больных с деменцией. Предполагается рост числа таких пациентов к 2030 году до 78 млн., а к 2050 году – до 139 млн. Наиболее распространенной формой деменции в современном обществе является болезнь Альцгеймера (БА), которая по показателям смертности занимает 7-е место и характеризуется высокими экономическими затратами (1,3 трлн. долларов США в 2019 году). При этом на практике имеется ряд проблем ранней диагностики БА, связанных с низкой настороженностью семейных врачей и участковых терапевтов, отсутствием навыка проведения простых скрининговых тестов, гипердиагностикой цереброваскулярных заболеваний как основной причины развития когнитивных нарушений, отсутствием общепринятого алгоритма диагностики, а также недостаточным взаимодействием между специалистами, включенными в диагностический поиск. В докладе был представлен последовательный континуум БА – от доклинической стадии до развернутой деменции, с акцентом на необходимости раннего применения

характерных биомаркеров БА – уровня патологической формы β -амилоида ($A\beta_{1-42}$) и определенных форм тау-белка в цереброспинальной жидкости или по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Проблемами применения биомаркеров БА на сегодня являются сложность дифференциации с нормой и другими нейродегенеративными заболеваниями, «искусственность» четкого разделения на «отрицательных» и «положительных» пациентов по отношению к конкретному биомаркеру, вариабельность маркеров и проблемы их воспроизводимости в разных тест-системах, высокая стоимость.

Основной «терапевтической мишенью» при БА в настоящее время являются пациенты с додементными стадиями когнитивных нарушений. При этом к препаратам базисной терапии с доказанным эффектом у данной категории пациентов относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. Для мемантина в доклинических исследованиях показан целый спектр биологических эффектов, включая нейропротекцию с повышением уровня нейронального, глиопродуктивного и эндотелиального факторов роста в экспериментальных моделях поражения вещества мозга, ингибирование продукции и агрегации растворимых форм $A\beta_{1-42}$, ингибирование фосфорилирования тау-белка, снижение уровня интерлейкина IL-1 β во фронтальной коре и гиппокампе, защиту целостности гематоэнцефалического барьера, предотвращение токсичности NO и др. (рис. 1).

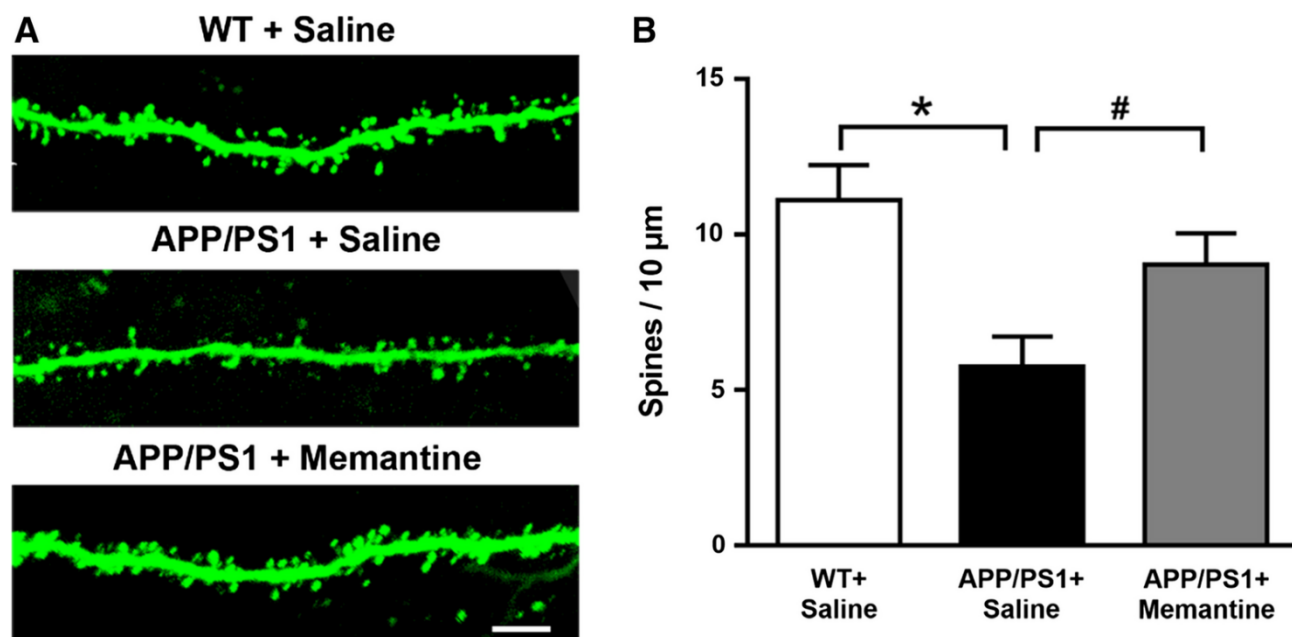


Рисунок 1. Предотвращение дегенерации дендритных шипиков нейронов энторинальной коры-CA1 зоны гиппокампа под действием мемантина (Li P. et al. BMC Neurosci., 2021).

Благоприятное действие мемантина у пациентов с легкой и умеренной стадиями деменции альцгеймеровского и сосудистого генеза продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях, в том числе плацебо-контролируемых. Важно подчеркнуть, что позитивные эффекты препарата были подтверждены не только на уровне оценки когнитивных функций с помощью специальных шкал и опросников, но и с помощью современных методов нейровизуализации, показавших уменьшение потери объема гиппокампа по данным МРТ-вольюметрии и уменьшение темпа редукции общего и регионального метаболизма глюкозы по данным ПЭТ. Эффективность мемантина у пациентов с БА на стадии деменции была также установлена и в мета-анализе 30 проведенных исследований, включавших 7567 пациентов (Kishi T. et al., 2017). В этой работе положительный эффект мемантина был зарегистрирован в отношении:

- когнитивных функций;
- поведенческих нарушений;
- активности в повседневной жизни;
- общего клинического впечатления;
- прогрессирования деменции;
- отказа от терапии из-за ее неэффективности;
- уменьшения ажитации.

Новый этап лечения БА начался несколько лет назад с момента появления препаратов на основе моноклональных антител, направленных против β -амилоида (адуканумаб, леканемаб, донанемаб). Показано, что такие препараты на ранней стадии БА (подтвержденной с помощью биомаркерной диагностики) могут замедлять прогрессирование нейродегенеративного процесса и темп нарастания когнитивных расстройств примерно на 27%. Однако манифестация у части пациентов достаточно серьезных осложнений (отек мозга, церебральные кровоизлияния) выдвигает на первый план задачу тщательного отбора пациентов и мониторинга результатов такой антиамилоидной терапии. В настоящее время на разных этапах клинических исследований 1–3 фазы находятся свыше 100 различных новых соединений-кандидатов для лечения БА, и результаты этих исследований ожидаются в ближайшие годы с большим интересом.

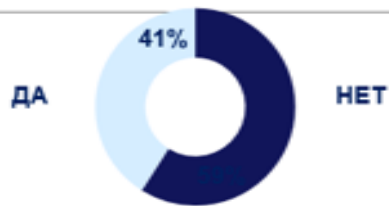
Второй доклад на симпозиуме – **«Сиалорея при болезни Паркинсона: пациент-ориентированная терапия»** – сделала Е.В. Бриль, кандидат медицинских наук, руководитель Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического

здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. В докладе было отмечено, что частота встречаемости сиалореи при БП варьирует, по данным разных литературных источников, в весьма широком диапазоне – от 10% до 80%. Представлены результаты двух параллельных исследований, одно из которых (проведенное под эгидой Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений) направлено на изучение текущей практики среди неврологов в отношении выявления и лечения сиалореи, а целью второго явилось изучение частоты предъявления жалоб на слюнотечение у пациентов с БП на амбулаторном приеме в Федеральном неврологическом центре экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В онлайн опросе приняло участие 346 неврологов из более чем 30 городов России. Оказалось, что 44,8% ответивших редко (1 раз в год) встречаются с данной жалобой у больных, и лишь 15% видят таких пациентов часто (каждую неделю). На вопрос «Часто ли Вы сами спрашиваете пациента об этом симптоме?» - 20,2% ответили, что спрашивают только в случаях, когда пациент жалуется сам. Было показано, что более половины (50,3%) неврологов не знают методы диагностики сиалореи, 93,1% - не применяют специальные шкалы и опросники для диагностики сиалореи. При этом 49,7% неврологов не используют пероральную терапию для лечения этого симптома. Учитывая, что с 2021 г. инкоботулотоксин А (препарат ксеомин) зарегистрирован с показанием “сиалорея у взрослых” на территории Российской Федерации, был задан вопрос о том, направляют ли неврологи пациентов с сиалореей на ботулинотерапию. Распределение ответов представлено на рисунке 1; на нем также показаны данные о том, при каких заболеваниях чаще всего неврологи сталкиваются с сиалореей.

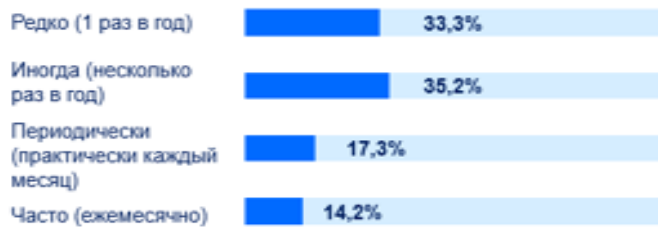
Что касается частоты предъявления жалобы на слюнотечение на амбулаторном приеме, то было показано, что лишь 15,5% больных с БП пожаловались на слюнотечение, а при активном опросе уже 53,3% больных отметили наличие сиалореи (рисунок 2). В исследование было включено 89 пациентов с различными стадиями БП. При этом на вопрос о причинах, по которым пациент не предъявлял данную жалобу, 25% опрошиваемых указали, что тяжесть двигательных симптомов для них значимее, чем тяжесть слюнотечения, 27,8% - не думали, что это симптом болезни, 8,3% - не думали, что с этим можно обратиться к неврологу, 8,3% - не думали, что этот симптом можно лечить, а 5,6% - стеснялись спросить об этом.

Рисунок 1. Результаты опроса неврологов по поводу сиалореи.

НАПРАВЛЯЕТЕ ЛИ ВЫ ПАЦИЕНТОВ НА БОТУЛИНОТЕРАПИЮ?



Как часто вы направляете на ботулинотерапию?



ПРИ КАКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧАЩЕ ВСЕГО ВЫ СТАЛКИВАЕТЕСЬ С СИАЛОРЕЕЙ?



Таким образом, очевидно, что в настоящее время существует недооценка значимости своевременного выявления и лечения сиалореи как со стороны неврологов, так и со стороны пациентов. Учитывая доступность лечения сиалореи с помощью ботулинотерапии по программе ОМС (в 2023 году код К11.7 «Нарушения секреции слюнных желез») внесен в Клинико-статистическую группу ds15.002 дневного стационара/st15.008 круглосуточного

стационара), очевидно, что необходимо повышать осведомленность врачей в отношении существующих подходов выявления и лечения данного симптома.

Рисунок 2. Наличие жалоб на сialорею у пациентов с БП (по данным амбулаторного приема Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им А.И.Бурназяна ФМБА России).



С завершающим докладом на симпозиуме выступил академик РАН, заместитель директора Научного центра неврологии, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, заведующий кафедрой неврологии Российского университета медицины С.Н.Иллариошкин. Тема его доклада: **«Сложности ведения пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона»**.

Анализ многолетнего течения БП позволяет выделять несколько событий (осложнения леводопа-терапии, развитие постуральной неустойчивости, деменции и психозов), наступление которых означает наступление качественно новой, развернутой стадии заболевания и требуют изменения терапевтической парадигмы. Точный выбор противопаркинсонических средств у данной категории пациентов (большинство из которых – лица пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией) является весьма ответственным и в решающей степени определяет прогноз болезни.

С учетом большого числа побочных явлений, сопряженных с приемом дофаминергических средств, лечение развернутой стадии БП предполагает использование тщательно и индивидуально подобранной комбинации препаратов из разных групп, при этом предпочтение должно отдаваться препаратам с поливалентным действием. К ним относятся

амантадины (амантадина сульфат и менее стабильный по эффекту амантадина гидрохлорид), имеющие множество мишеней в рамках дестабилизированной трансмиссивной системы базальных ганглиев, а также обладающие определенным нейропротекторным потенциалом.

Механизм действия амантадинов включает:

- блокаду NMDA-рецепторов глутамата (антиэксайтотоксический эффект);
- ингибирование активности MAO-B;
- усиление синтеза дофамина и высвобождения моноаминовых везикул в синаптическую щель;
- торможение обратного захвата дофамина и норадреналина;
- повышение чувствительности дофаминергических рецепторов к нейромедиатору;
- мягкое холинолитическое действие;
- противовирусные механизмы.

Амантадины в стандартной дозе 200–300 мг в сутки оказывают умеренное положительное действие на основные моторные симптомы БП (брадикинезию, ригидность, тремор), однако основное достоинство данного класса препаратов – способность подавлять леводопа-индуцированные дискинезии. Это связывают, в первую очередь, с ингибированием избыточного высвобождения эксайтотоксического нейромедиатора глутамата в терминалях субталамического ядра. Уменьшение выраженности лекарственных дискинезий с помощью амантадинов было установлено как по данным многолетней клинической практики, так и по результатам мета-анализа более десятка рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Интересно, что антидискинетический эффект амантадина был продемонстрирован и в «остром» опыте при его инфузионном введении, что позволяет рассчитывать на быстрый терапевтический результат без необходимости прохождения многодневной фазы насыщения, как это свойственно многим другим противопаркинсоническим препаратам. Показано, что при раннем назначении амантадин снижает риск возникновения дискинезий у пациентов с БП *de novo*

Нейропротекторный потенциал амантадинов и их многофакторное влияние на различные звенья патологического процесса при БП подтверждается опубликованными данными о том, что длительный прием амантадинов может замедлять развитие деменции и даже улучшать выживаемость пациентов с БП (рис. 1, 2).

При лечении развернутой стадии БП дополнительным преимуществом обладает амантадина сульфат (препарат ПК-Мерц), поскольку он доступен в инфузионной форме и занимает тем самым уникальную «нишу» в ряду других противопаркинсонических средств:

инфузии амантадина сульфата незаменимы в лечении различных форм острой декомпенсации заболевания. Также внутривенное введение амантадина сульфата играет большую роль у пациентов с БП, которым необходимо проведение тех или иных операций с применением наркоза и обеспечение последующего квалифицированного ведения в раннем послеоперационном периоде.

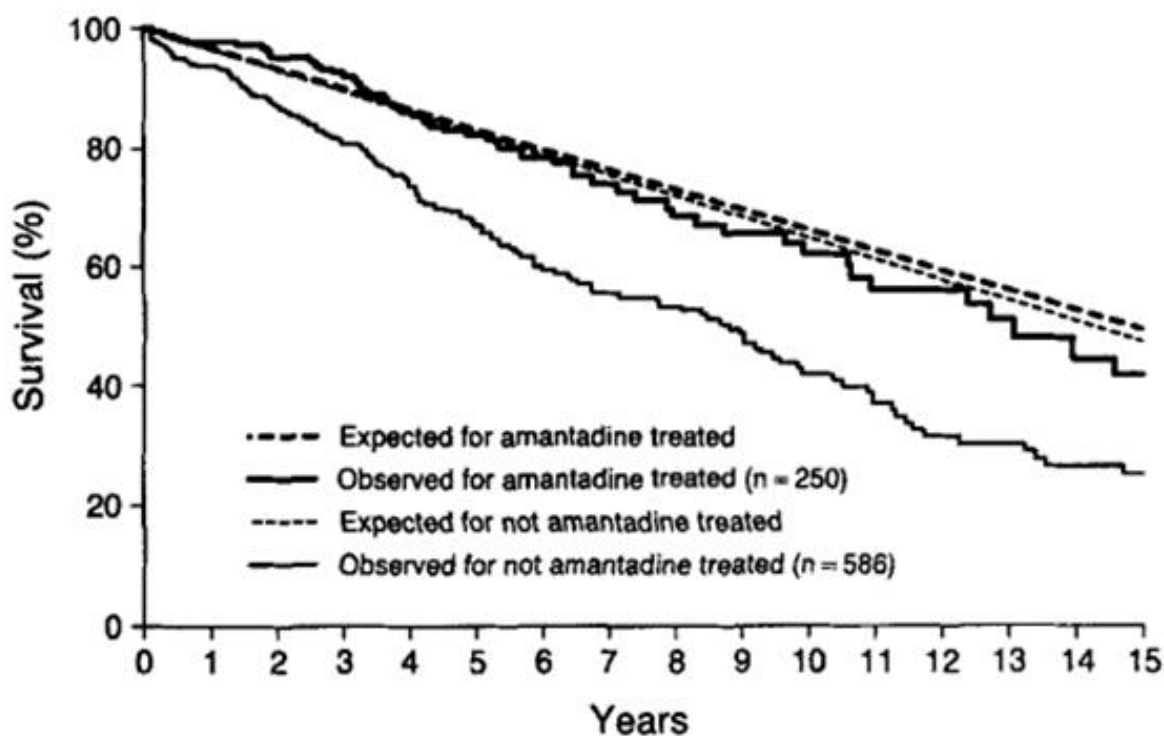


Рисунок 1. Выживаемость у пациентов с БП на фоне лечения амантадинами (Uitti et al. Neurology., 1996).

Следует отметить хорошую в целом переносимость амантадинов. Тем не менее, у пожилых пациентов их надо принимать с осторожностью, поскольку у них могут быть нарушения сна, спутанность, беспокойство, галлюцинации, сухость во рту, отеки, ливедо.

Помимо многокомпонентной лекарственной терапии, у пациентов в развернутой стадии БП с успехом применяются высокотехнологичные методы нейромодуляции и хирургического лечения – интестинальная инфузия суспензии леводопа-карбидопа с использованием специальной помпы, подкожная инфузия апоморфина посредством помпы (в нашей стране этот метод лечения пока не доступен), а также абляционные операции на базальных ганглиях и глубокая стимуляция мозга. Новой многообещающей методикой деструкции базальных ганглиев при БП стал фокусированный ультразвук под контролем МРТ, который, по существу,

стирает грань между консервативной и хирургической неврологией и значительно расширяет возможности контроля тяжелых двигательных расстройств, в первую очередь – тремора.

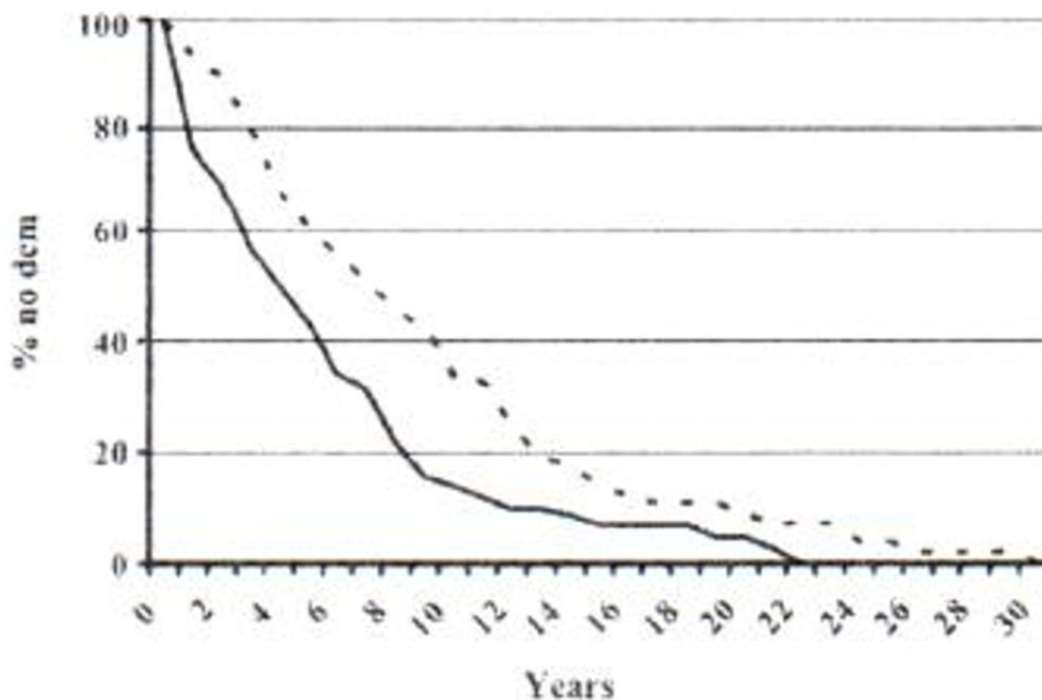


Рисунок 2. Вероятность развития деменции у пациентов с БП на фоне лечения амантадинами (Inzelberg et al. *Mov. Disord.*, 2006).

Важнейшим компонентом лечения БП является персонализированная реабилитация, включающая комплекс мер для поддержания мобильности, равновесия, речи, когнитивных способностей, автономных функций.

Таким образом, ведение пациентов с развернутой стадией БП представляет собой сложную задачу, которая решается сегодня на персонализированной основе с использованием широкого арсенала медикаментозных и немедикаментозных подходов.