

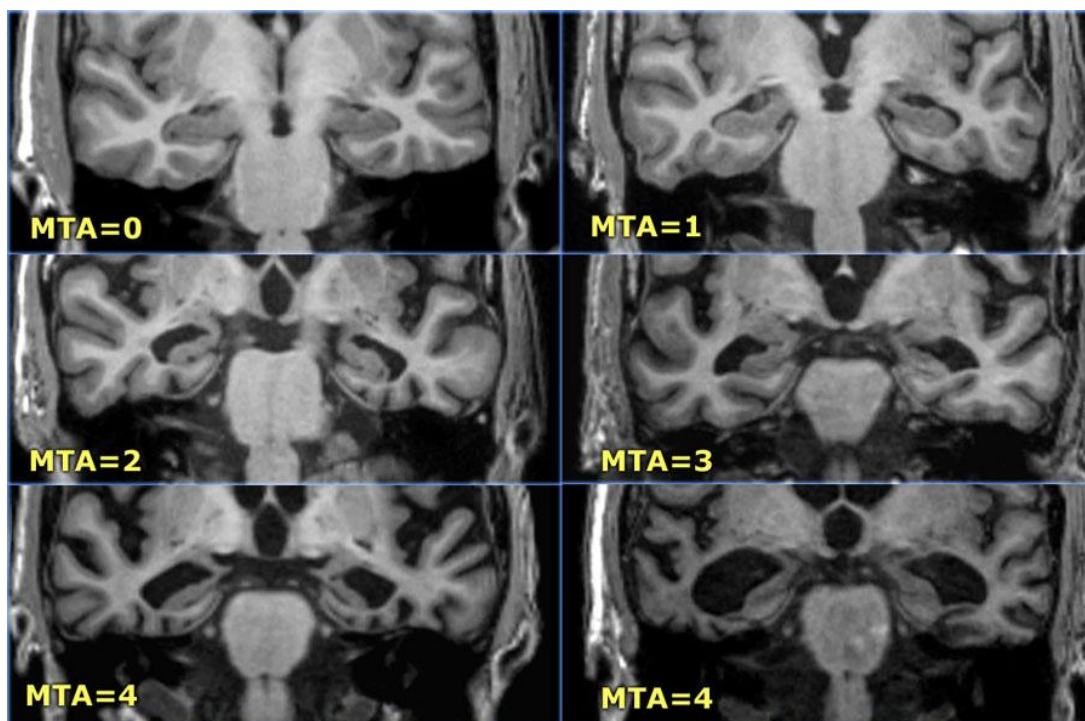
## **«Лечение нейродегенеративных заболеваний: раздвигая границы видимого»**

(обзор материалов симпозиума)

18–19 июня 2025 г. в Москве проходил **Юбилейный Нейрофорум-2025** – крупнейшее научное мероприятие в области клинической и фундаментальной неврологии, организованное Российским центром неврологии и нейронаук (РЦНН). В этом году оно было посвящено 80-летию со дня основания Института неврологии АМН СССР – исторического предшественника РЦНН. На Форуме был представлен весь спектр новейших диагностических, лечебных, реабилитационных, превентивных и исследовательских технологий в нейронауках. В этом контексте одним из наиболее интересных мероприятий стал симпозиум **«Лечение нейродегенеративных заболеваний: раздвигая границы видимого»**, организованный при поддержке компании «Эгис». Такое интригующее название связано с тем, что разнообразные терапевтические стратегии при возраст-зависимых патологиях мозга были рассмотрены сквозь призму уникальных возможностей современной нейровизуализации (наиболее информативные режимы структурной и функциональной МРТ головного мозга, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с новейшими радиофармацевтическими препаратами и др.). Предложенный высокотехнологичный подход к обсуждению ключевых проблем нейродегенерации привлек большое внимание аудитории.

Открывал симпозиум обзорный доклад старшего научного сотрудника отдела лучевой диагностики РЦНН кандидата мед. наук Р.Н. Коновалова **«Функциональная нейровизуализация при дегенеративных заболеваниях мозга»**. В самом начале он представил основные протоколы, входящие в стандартный алгоритм МРТ-исследования при подозрении на нейродегенеративные заболевания (НДЗ): T2 и T2 FLAIR, T1 MPR (1 мм), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), SWI/T2\*. На конкретных примерах было рассмотрено применение специальной Шкалы МТА (*Medial Temporal Lobe Atrophy*) — визуальной шкалы для оценки атрофии медиальных отделов височной доли и гиппокампа, предназначенной для нейровизуализационного исследования пациентов с подозрением на болезнь Альцгеймера (БА) и другие НДЗ (рис. 1). Далее в докладе были проанализированы возможности МРТ-морфометрии головного мозга в оценке эффективности проводимой терапии. Так, например, данный исследовательский режим продемонстрировал, что применение донепезила (базового препарата для лечения когнитивных нарушений

альцгеймеровского типа из группы ингибиторов холинэстеразы,) сопровождается снижением темпа нарастания гиппокампальной атрофии в продромальной фазе БА по сравнению с плацебо (Dubois B. et al., 2015). Инновационным является метод расчёта индекса DTI-ALPS (диффузионно-тензорные изображения с оценкой периваскулярных пространств), который посредством МРТ позволяет неинвазивно оценивать состояние глимфатической системы головного мозга – ключевого элемента в механизмах дренирования вещества мозга от патологического  $\beta$ -амилоида и других aberrантных белков при различных НДЗ (Лясковик А.А. и др., 2024).

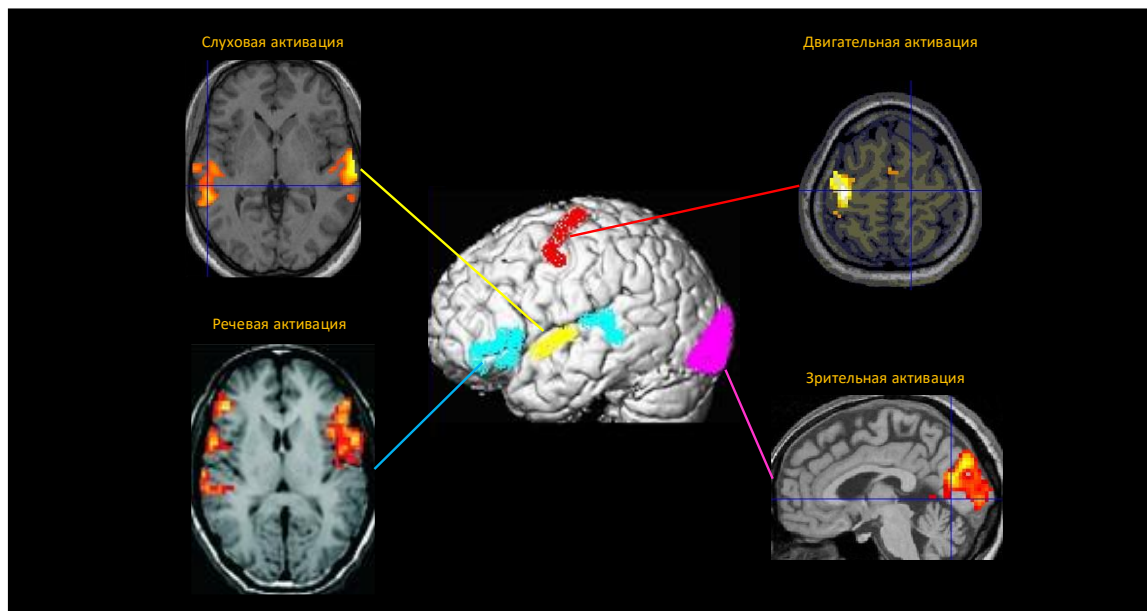


**Рисунок 1. Шкала МТА.**

Тяжесть атрофии медиальной височной доли и гиппокампа оценивается в баллах от 0 до 4. Патологическими значениями считаются: при возрасте <75 лет –  $\geq 2$  баллов с одной стороны, при возрасте  $\geq 75$  лет –  $\geq 2$  баллов с двух сторон.

Много внимания в докладе было посвящено функциональной МРТ (фМРТ) – технологии, основанной на различии магнитных свойств деоксигемоглобина и оксигемоглобина крови, что позволяет регистрировать гемодинамический ответ, т.е. различия локального церебрального кровотока, при активации тех или иных регионов головного мозга (так называемый BOLD-эффект – от англ. *blood-oxygen-level dependent*). Основные виды функциональных нагрузок (парадигм) при проведении фМРТ включают слуховую, речевую,

зрительную и двигательную активацию при предъявлении соответствующих стимулов (рис. 2). Самостоятельное значение имеет технология фМРТ покоя: она позволяет оценить активность различных областей головного мозга в состоянии покоя – анализируются низкочастотные колебания (~0,01–0,1 Гц) BOLD-сигнала, отражающие функциональную коннективность (схожесть временных характеристик различных паттернов нейрональной активности анатомически удаленных друг от друга участков головного мозга). На основании этого регистрируются основные сети покоя головного мозга. Использование фМРТ в различных режимах является информативным инструментом объективизации функциональных изменений в ЦНС и тонких нейросетевых перестроек, сопутствующих развитию нейродегенеративного процесса на различных его этапах, в т.ч. на фоне нейрометаболической и иной терапии. Предлагается даже использование специального термина, отражающего данную методологию исследования – фарм-фМРТ (Раскуражев А.А. и др., 2025).



**Рисунок 2.** Основные виды парадигм при проведении фМРТ.

В завершение презентации был дан обзор современных возможностей ПЭТ в диагностике БА и других нейродегенераций. Показано, что ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой при БА выявляет типичный паттерн – симметричный гипометаболизм в височных и теменных долях полушарий большого мозга, что позволяет осуществлять раннюю диагностику на стадии умеренных когнитивных расстройств, диагностику атипичных форм БА и дифференцирование

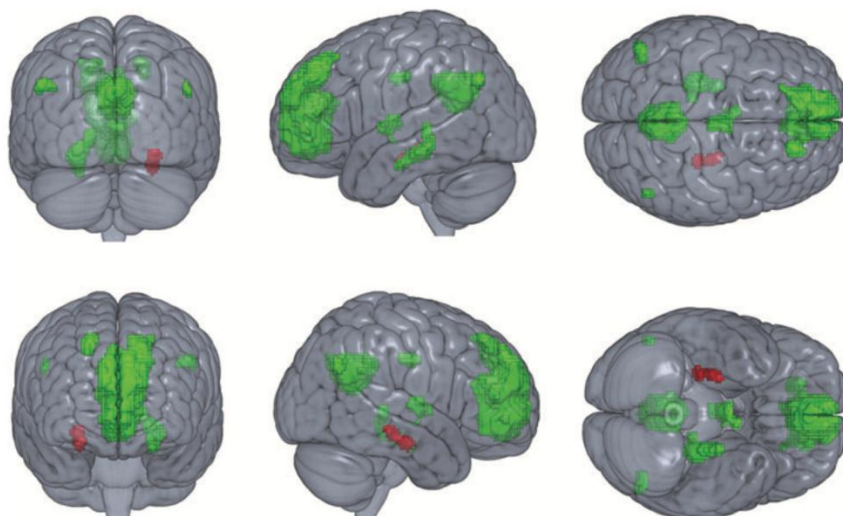
БА с другими нейродегенеративными патологиями (деменция с тельцами Леви, лобновисочная дегенерация и др.). Этот же метод достаточно надежно дифференцирует БА с псевдодеменцией (данное состояние наблюдается при депрессии). Качественно новым шагом сегодня является использование специфических радиофармпрепаратов, детектирующих накопление в мозге  $\beta$ -амилоида и тау-белка. Осуществляемая таким образом молекулярная диагностика БА (она возможна также на основании анализа белкового состава ликвора) является необходимой для инициации антиамилоидной терапии с помощью моноклональных антител (лечанемаб, донанемаб и др.).

Второй доклад назывался «**Ингибиторы холинэстеразы: современные возможности объективизации**» и был представлен старшим научным сотрудником 5-го неврологического отделения РЦНН кандидатом медицинских наук Ю.А. Шпилюковой. В начале сообщения были кратко обобщены представления об общей организации холинэргической системы головного мозга (ядро Мейнерта и другие структуры) и ее связи с нейродегенеративными деменциями, проявляющимися нарушениями внимания и памяти. Было отмечено, что предикторами ответа на антихолинэстеразную терапию являются:

- определенные нейровизуализационные маркеры;
- факторы фармакокинетики и фармакодинамики конкретного препарата;
- генетические полиморфизмы;
- тяжесть когнитивных нарушений;
- сопутствующие патологии и др. (Pozzi F.E. et al., 2022).

Показано, в частности, что изначально больший объем базальных отделов переднего мозга ассоциирован с более медленным глобальным когнитивным снижением, а больший объем левого гиппокампа – с более медленным прогрессированием нарушений памяти (Teipel S.J. et al., 2018). В работе L. Rizzi с соавт. (2023) у пациентов с начальной стадией БА, получавших любой ингибитор холинэстеразы не менее 24 мес. в стабильной дозе, в группе респондеров (35,8%) при оценке данных фМРТ покоя выявлена повышенная коннективность в области правого гиппокампа (рис. 3), что может быть визуализационным биомаркером ответа на терапию данным классом препаратов. Еще в одной работе пациенты с вероятной БА (по критериям 2011 г.), никогда ранее не получавшие ингибиторы холинэстеразы, на фоне терапии донепезилом (алзепилом) в течение 12 нед. обследовались с помощью фМРТ покоя, с оценкой функциональной коннективности в зонах интереса, включавших: сеть пассивного режима работы мозга (DMN), орбитофронтальную сеть (OFN), правую и левую лобно-теменные сети (FPN) (Griffanti L. et al., 2016) (рис. 4). У респондеров (10 из 18 пациентов) выявлена

повышенная коннективность в области OFN, которая коррелировала с достигаемым когнитивным улучшением в ответ на лечение.



**Рисунок 3.** Повышение функциональной коннективности (красный цвет) в области правого гиппокампа на фоне лечения ингибиторами холинэстеразы (Rizzi L. et al., 2023).



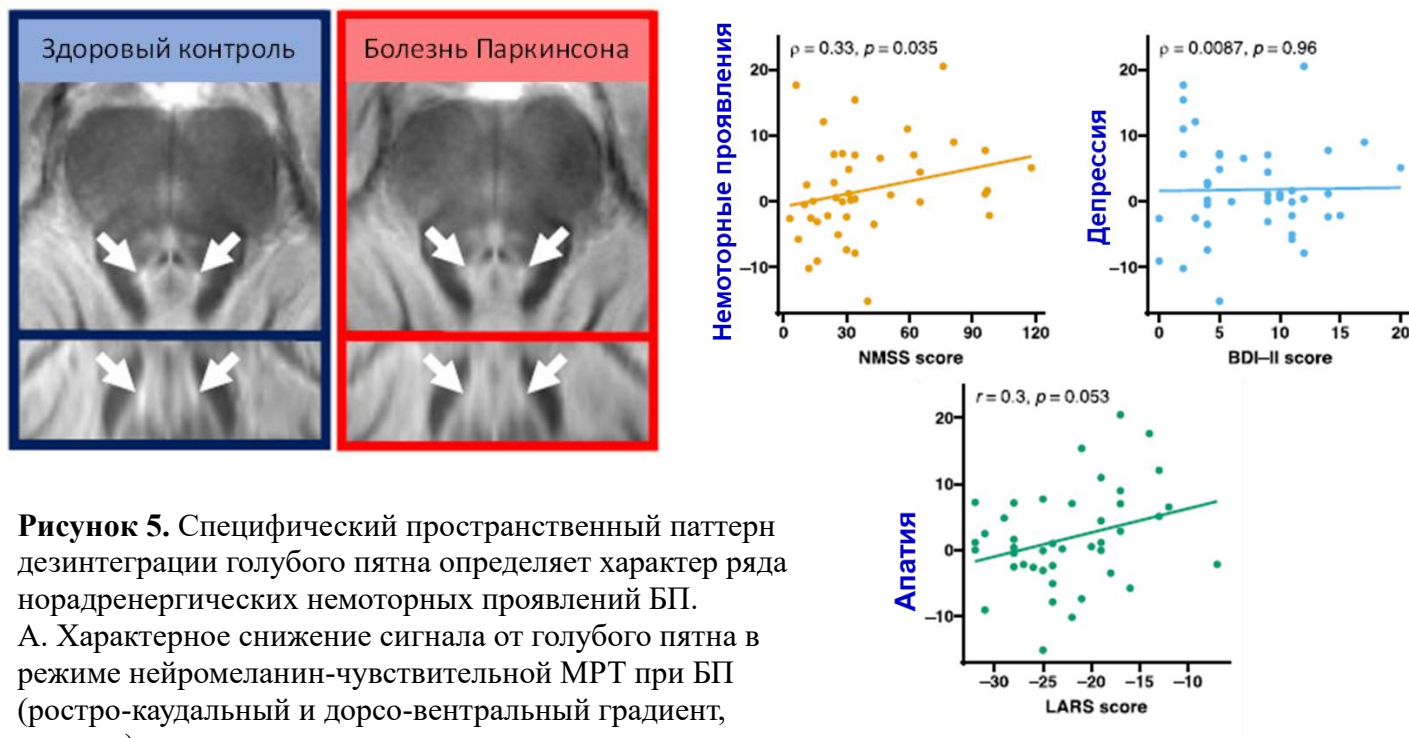
**Рисунок 4.** Повышение функциональной коннективности в орбитофронтальной сети на фоне терапии донепезилом (Griffanti L. et al., 2016).

В тайваньской когорте пациентов с амнестической БА на стадии умеренных когнитивных расстройств (у части больных альцгеймеровская патология была верифицирована амилоидными маркерами) при наблюдении в течение 2 лет на фоне применения ингибиторов холинэстеразы наблюдалось значительно меньшее снижение показателей метаболизма по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой по сравнению с группой больных без лечения (Byeon G. et al., 2025). При этом наличие доказанной амилоидной патологии в веществе мозга никак не модифицировало наблюдавшийся эффект. Авторы сделали вывод, что антихолинэстеразные препараты могут замедлять функциональную нейродегенерацию независимо от присутствия амилоидной патологии (т.е. при разных вариантах нейродегенерации с развивающимся центральным холинергическим дефицитом) (Byeon G. et al., 2025). В немецком исследовании у здоровых лиц (20 человек) после определения объема базальных отделов переднего мозга по данным МРТ-морфометрии однократно осуществлялся прием галантамина (8 мг) либо плацебо, с одновременной оценкой эпизодической памяти (Muller P. et al., 2020). В итоге усиление когнитивных функций в ответ на прием ингибитора холинэстеразы отмечено у людей с большим объемом базальных отделов переднего мозга, что подчеркивает роль нейровизуализационных маркеров в прогнозировании эффектов данных препаратов.

Завершающий доклад на тему **«Нейротрансмиттерные основы аффективных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях»** сделал заместитель директора по научной работе и директор института мозга РЦНН, заведующий кафедрой неврологии Российского университета медицины, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений академик РАН С.Н. Иллариошкин. Было отмечено, что растущее социальное бремя НДЗ определяется не только наличием нарастающих когнитивных расстройств, проблемами коммуникации и развитием сочетанных двигательных нарушений с постепенной физической инвалидизацией, но и ранним появлением и прогрессирующим течением аффективных нарушений. К основным аффективным нарушениям, в различной комбинации наблюдаемым при тех или иных НДЗ, относятся депрессия, апатия, ангедония, тревожные расстройства (включая панические атаки), потеря эмпатии, псевдобульбарный аффект. Показано также, что депрессия является самостоятельным фактором риска развития БА и болезни Паркинсона (БП). У пациентов с БП депрессия может манифестировать за 5–10 лет до начала классической двигательной стадии заболевания, являясь одним из наиболее значимых немоторных его признаков (Ray Chaudari K. et al., 2017). Интересно, что, наряду с делением БП на формы (акинетико-ригидная,

дрожательная, смешанная) в зависимости от преобладающих двигательных нарушений, в последние годы принято классифицировать БП и на основные немоторные подтипы (подтип с депрессией и тревогой, с апатией, с когнитивными нарушениями, с нарушениями сна и т.д.), каждому из которых соответствует свой профиль нейротрансмиттерного дисбаланса (Ray Chaudari K. et al., 2017).

Показано, что основным патоморфологическим субстратом депрессии при БП является выраженная утрата нейронов в области голубого пятна – основной норадренергической структуры мозга, при этом отмечается повышение уровня норадреналина в крови и цереброспинальной жидкости (Wong M.L. et al., 2000). Не случайно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) характеризуются отчетливым антидепрессивным действием. При нейровизуализации с использованием ультравысокопольных МР-томографов потеря нейронов в голубом пятне при БП выглядит как снижение интенсивности сигнала в нейромеланин-чувствительном режиме, имеющее характерное распределение (ростро-каудальный и дорсо-вентральный градиент, рис. 5А) и коррелирующее с норадренергическими немоторными проявлениями (рис. 5Б) (Madelung C.F. et al., 2022).



**Рисунок 5.** Специфический пространственный паттерн дезинтеграции голубого пятна определяет характер ряда норадренергических немоторных проявлений БП. А. Характерное снижение сигнала от голубого пятна в режиме нейромеланин-чувствительной МРТ при БП (ростро-каудальный и дорсо-вентральный градиент, стрелки) по сравнению с нормальным контролем. Б. Корреляция дегенеративных изменений голубого пятна с норадренергическими немоторными симптомами (Madelung C.F. et al., 2022).

В 2021 г. в рамках Дельфийского консенсуса экспертов в области психиатрии, неврологии и гериатрии (37 человек) были сформулированы положения о диагностике и терапии депрессии при БП (Aguera-Ortiz L. et al., 2021). В ходе консенсуса использовался проспективный многоцентровой двураундовый метод Дельфи – специальный инструмент оценки экспертного мнения, заключающийся в получении согласованной информации высокой степени достоверности в процессе анонимного обмена мнениями между участниками группы и основанный на многократных анонимных групповых интервью. По итогам встречи удалось достичь консенсуса по 81,6% вопросов (высокий показатель согласия), в т.ч. по следующим вопросам:

- Депрессивные симптомы могут считаться факторами риска БП, но не клиническими индикаторами прогрессирования заболевания.
- Пациентов с БП следует систематически обследовать на депрессию, дифференцируя при этом депрессивные проявления от ангедонии и апатии, поскольку последние не обязательно связаны с депрессией и могут носить самостоятельный характер.
- Клинические шкалы (гериатрическая шкала депрессии GDS-15 и др.) могут помочь в установлении диагноза депрессии, которая потребует лечения независимо от степени тяжести симптомов.
- Эффективными и хорошо переносимыми препаратами являются СИОЗСН (венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин), а также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), мультимодальные препараты (вортиоксетин, бупропион, мirtазапин, тианептин) и агонисты дофаминовых рецепторов (ропинирол, прамипексол, ротиготин). СИОЗСН и СИОЗС в равной степени безопасны с точки зрения их влияния на двигательную сферу.
- Трициклические антидепрессанты и комбинация ингибиторов моноаминоксидазы-В с серотонинергическими препаратами не рекомендованы.

Как было отмечено в положениях Дельфийского консенсуса, СИОЗСН являются препаратами выбора при депрессии, ассоциированной с БП (Aguera-Ortiz L. et al., 2021). Особое место в этой группе лекарственных средств занимает венлафаксин, обладающий тройным дозозависимым действием. Венлафаксин (Велаксин®) селективно ингибирует обратный захват серотонина, норадреналина, а также дофамина (в очень высоких дозах) из синаптической щели в нейрон, повышая концентрацию нейромедиаторов в синаптической щели и потенцируя передачу нервного импульса от нейрона к нейрону в ЦНС. Такое

мультитаргетное действие препарата устраняет симптомы депрессии любой степени тяжести. Не случайно в Федеральных клинических рекомендациях от 2023 г. БП, вторичный паркинсонизм и заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма, являются показаниями к применению препарата.

При оценке сравнительной эффективности и переносимости 21 антидепрессанта в лечении депрессивного расстройства у взрослых было показано, что эффективность венлафаксина была сопоставима с трициклическими антидепрессантами, а переносимость – с плацебо (Cipriani A. et al., 2018).

Использование фМРТ показано, что при выполнении парадигм с эмоциональными реакциями у пациентов с депрессией пожилого возраста даже после приема однократной дозы венлафаксина (37,5 мг) активация лобной коры, гиппокампа, парагиппокампальной извилины, хвостатого ядра, таламуса, медиальной височной коры, средней части поясной извилины и зрительной коры является достоверным предиктором ремиссии депрессии после курсового лечения (Karim H.T. et al., 2018).

Эффективность венлафаксина для лечения выраженной депрессии при БП была недавно подтверждена в рекомендациях Немецкого общества неврологов (German Society of Neurology guidelines for the diagnosis and treatment of cognitive impairment and affective disorders in people with Parkinson's disease, 2024). В этом же документе венлафаксин (как и нортриптилин) рекомендуется для лечения ангедонии у пациентов с БП. В то же время подчеркивается, что первой линией помощи у пациентов с БП, ассоциированной с депрессией, ангедонией, апатией, утомляемостью, изменениями настроения является оптимизация дофаминергической терапии. В отечественных клинических рекомендациях также предлагается использовать венлафаксин для лечения умеренной и тяжелой депрессии в виде монотерапии или, при наличии тревожной симптоматики, в комбинации с анксиолитиком («бензодиазепиновый мостик»). В первые 2 недели терапии может быть назначен препарат с противотревожным действием – например, тофизопам (Грандаксин®) 50 мг 2–3 раза в день. Тофизопам относится к группе дневных анксиолитиков: он действует на  $\omega$ -2 сайты ГАМК-бензодиазепинового комплекса рецепторов. С этим связано отсутствие побочных, в том числе седативного и миорелаксационного, эффектов, характерных для «классических» бензодиазепинов, а также положительное влияние тофизопама на сон. Помимо анксиоселективного эффекта тофизопам позволяет корректировать имеющиеся вегетативные нарушения.

Таким образом, симптоматическая коррекция нейротрансмиттерных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях позволяет уменьшать выраженность ряда значимых

клинических проявлений, улучшать социальную адаптацию и качество жизни пациентов, оптимизировать уход за ними. Многообразие «мишеней» нейродегенеративного процесса диктует необходимость использования, по возможности, препаратов с комбинированным действием – это повышает безопасность проводимой терапии и позволяет избежать полипрагмазии, что особенно важно у пожилых, коморбидных пациентов.