

ЮБИЛЕЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:

В ОЖИДАНИИ ОБНАДЕЖИВАЮЩИХ НОВОСТЕЙ

В этом году исполняется 200 лет со дня опубликования «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона. Имя Паркинсона относится к числу наиболее часто упоминаемых, к сожалению, в контексте описанного им тяжелого заболевания, излечение которого является одним из страстных желаний человечества.

Болезнь Паркинсона на протяжении многих лет рассматривалась как заболевание, проявляющееся преимущественно двигательными расстройствами. В последнее время представления о патогенезе и клинической картине болезни существенно изменились. Значительно больше внимания стали уделять проблеме немоторных нарушений, которые серьезно влияют на качество жизни пациентов, течение и прогноз заболевания. Об этом мы беседуем с ведущим специалистом по лечению болезни Паркинсона профессором Олегом Семеновичем Левиным.

– Олег Семенович, какова статистика заболеваемости болезнью Паркинсона в нашей стране?

– Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых важных заболеваний не только в неврологии, но и в медицине вообще, которое привлекает к себе широкое внимание общественности. Пациенты с БП – далеко не всегда очень пожилые люди, часто это больные трудоспособного возраста. Современная медицина способна оказать им весьма существенную помощь, которая заключается в значительном увеличении продолжительности жизни, продлении трудоспособности и активной жизни, что очень важно для больного и его родственников.

Согласно данным о распространенности и заболеваемости, которыми мы располагаем, в нашей стране насчитывается около 200 тыс. пациентов с БП. Есть заболевания и с более высоким количеством пациентов, но все же это довольно значительное число больных. Примерно 100 тыс. человек – это пациенты, у которых уже есть диагноз БП, и еще 100 тыс. – больные, которым диагноз по разным причинам не поставлен. Среди них около 50 тыс. пациентов, у которых только появились первые симптомы заболевания, и они еще не обратились к врачу. В разных регионах нашей страны показатели заболеваемости и распространенности могут отличаться, поскольку они во многом зависят от организации помощи пациентам с БП. В развитых странах существует сеть специализированных структур для оказания помощи больным с БП. Эта помощь часто не является технологически сложной, но требует от врача достаточных навыков, опыта, знаний и поэтому наиболее профессионально осуществляется специалистами-неврологами, которые в течение многих лет целенаправленно занимаются проблемой БП. Еще недавно таких врачей в нашей стране было очень мало, прежде всего они были сосредоточены в нашем Центре экстрапирамидных заболеваний,



Заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член правления Всероссийского общества неврологов, вице-президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, член Исполкома Европейской секции Международного общества расстройств движений, доктор медицинских наук, профессор Олег Семенович Левин

созданном в 1978 г. по инициативе профессора Льва Сергеевича Петелина. Это был один из первых центров по оказанию специализированной помощи в области неврологии в нашей стране. Надо сказать, что он сыграл уникальную роль в накоплении и распространении знаний о том, как лечить пациентов с БП и другими экстрапирамидными заболеваниями. В течение многих лет мы проводили специальные семинары, курсы, которые помогали врачам овладевать знаниями и умениями, необходимыми для ведения больных с БП. Сегодня, во многом благодаря деятельности нашего центра, а также энтузиазму ряда региональных специалистов, в большинстве крупных регионов страны существуют дочерние центры, специализированные кабинеты для оказания помощи пациентам с БП. Конечно, этого еще

недостаточно, необходима более разветвленная и технологически более оснащенная сеть учреждений. Но тем не менее это уже хороший результат, особенно если иметь в виду, что до последнего времени помощь больным с экстрапирамидными заболеваниями в значительной степени основывалась на энтузиазме врачей.

– Изменилось ли что-то в представлениях о патогенезе БП за последние годы?

– Представления о патогенезе заболевания претерпели революционные изменения. В течение длительного времени возникновение БП связывали с поражением черной субстанции – структуры в головном мозге, очень небольших размеров, которая содержит дофаминергические нейроны. Дофамин играет огромную роль в функционировании ЦНС, это касается не только двигательных функций, как считалось раньше, но и регуляции других важнейших функций – гомеостатических, поведенческих. Дофамин в значительной степени определяет такие качества характера, как азартность человека, его способность

участвовать в опасных мероприятиях или, наоборот, боязливость, т. е. очень многие личностные особенности зависят от содержания дофамина в мозге.

Первое, что изменило наше представление о патогенезе БП, – появившиеся в последние годы данные о роли альфа-синуклеина. Выяснилось, что клетки черной субстанции гибнут от того, что в них накапливается измененный белок альфа-синуклеин. Этот белок присутствует в клетках и в норме, но в результате изменения его пространственной укладки он приобретает способность образовывать агрегаты, которые буквально «замусоривают» клетку, нарушают функционирование аксонов нейронов, функции митохондрий и других клеточных органелл, что приводит к гибели клеток. Второй очень важный факт: как оказалось, первыми при БП гибнут вовсе не клетки черной субстанции, возможно, они даже не являются главной мишенью. Стало понятно, что болезнь начинается с периферии, с обонятельных путей, и нарушение обоняния является одним из самых первых проявлений у большинства больных БП. С другой стороны, очень часто первыми страдают клетки ядра блуждающего нерва, который регулирует функцию внутренних органов, включая сердце и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Считается, что через ЖКТ может проникать тот самый агент, который и приводит к нарушению укладки альфа-синуклеина. Дальше альфа-синуклеин начинает мигрировать по аксонам ЦНС к черной субстанции, переходя из клетки в клетку через синапсы трансинаптическим путем, подобно прионным белкам (возбудителям болезни Крейтцфельда – Якоба). Таким образом, за последнее время было сделано много интересных находок, которые позволяют определить новые мишени для разработки перспективных лекарственных препаратов и методов лечения. Но пока, к сожалению, эти революционные открытия не привели к появлению средств, которые могут блокировать способность альфа-синуклеина накапливаться и вызывать гибель клеток.

У определенной части больных деменция является фактором, существенно нарушающим качество жизни и ограничивающим возможности терапии заболевания, поскольку многие препараты для лечения БП могут оказывать в разной степени негативное влияние на психическую сферу. К препаратам, не повышающим риск развития психотических нарушений, относятся ингибиторы моноаминоксидазы типа В, в частности разагилин

– В чем заключаются особенности клинической картины болезни Паркинсона?

– Клиническая картина БП хорошо изучена и описана во многих руководствах и учебниках. С другой стороны, в последнее время стали больше обращать внимание на многие нетрадиционные аспекты БП, в том числе не связанные с классическими двигательными проявлениями. Со времен Джеймса Паркинсона, знаменитого английского врача, который в 1817 г. описал БП, выделяют три глав-

ных симптома – замедленность и обеднение рисунка движений (наиболее специфичный симптом для БП), повышение мышечного тонуса и тремор покоя. Сегодня к ним добавилось значительное число симптомов, связанных с различными сторонами жизни пациента.

Депрессия – очень важный фактор в развитии БП. С развитием депрессии связаны нейровоспалительные изменения в мозге, которые могут играть определенную роль в прогрессировании нейродегенеративного процесса

– Вы говорите о немоторных проявлениях БП?

– Безусловно. Иногда первыми симптомами болезни, которые появляются за много лет до возникновения классических двигательных симптомов, могут быть нарушения сна, что отражает раннее вовлечение структур, прилегающих к голубоватому пятну в стволе мозга. Это расстройство традиционно обозначается как нарушение поведения во сне с быстрыми движениями глаз (фаза сновидений). В норме в этот период человек неподвижен из-за резкого падения мышечного тонуса. Но пациенты, у которых впоследствии разовьется БП, видя тревожные сны, проявляют бурное психомоторное возбуждение: размахивают руками, ногами, издают какие-то звуки, выкрикивают различные слова и даже целые фразы. Как правило, люди не придают этому особого значения. На самом же деле это очень грозный симптом, особенно если он развивается в середине жизни, который свидетельствует о высоком риске развития нейродегенеративного заболевания. Описаны случаи, когда такие симптомы появлялись за несколько десятков лет до развития двигательных нарушений. К сожалению, мы не можем пока диагностировать болезнь на этой стадии, для этого необходимо зафиксировать факт гибели клеток черной субстанции с помощью специального метода исследования, которого еще нет в нашей стране. Таким образом, даже при отсутствии основных симптомов БП мы можем с большой вероятностью предсказать ее развитие в будущем.

Кроме того, на этой стадии часто возникают различные болевые синдромы – боли в спине, в плечевом поясе, в плечевом суставе. Нередко продромальными симптомами БП могут быть плече-лопаточный периартрит, учащенное мочеиспускание, частые запоры, чередование запоров и поносов, которое сегодня часто называют синдромом раздраженного кишечника (СРК). Они не обязательно указывают на БП, но если есть такие факторы, как наличие нескольких родственников, страдающих БП, то следует проявлять особую настороженность даже в отношении таких часто неспецифичных симптомов, как сниженное обоняние.

– Как влияют немоторные симптомы на течение заболевания и качество жизни пациентов?

– На более поздних стадиях заболевания немоторные симптомы становятся более выраженными и могут

затрагивать различные системы организма пациента. Прежде всего, это касается психической сферы. У многих больных с БП развивается снижение внимания, наблюдается характерный симптом, называемый феноменом «кончика языка», когда пациент не может вспомнить нужное слово, пытается заменить его на другое (кажется, будто слово вертится на кончике языка). С этого момента у пациентов с БП часто начинаются более глубокие изменения психической сферы – развивается деменция. Как правило, это происходит не раньше, чем через 8–10 лет с момента развития основных симптомов заболевания. Однако у определенной части больных деменция является фактором, не только существенно нарушающим качество жизни их самих и их родственников, но и ограничивающим возможности терапии заболевания, поскольку многие препараты для лечения БП могут оказывать в разной степени негативное влияние на психическую сферу у таких пациентов. К препаратам, не повышающим риск развития психотических нарушений даже у пациентов с деменцией, относятся ингибиторы моноаминоксидазы типа В, в частности разагилин (Азилект), поэтому этот препарат обладает более широким спектром применения при БП и может быть использован как на очень ранних, так и на очень поздних стадиях заболевания.

Задача врача – выстроить лечение таким образом, чтобы у пациента нормализовались системы гомеостаза, которые страдают при болезни Паркинсона

Помимо когнитивных нарушений и деменции, важную роль играет нарушение аффективных функций, т.е. у больных наблюдается очень сложная эволюция эмоциональных нарушений. Она начинается с изменения личности, которая приобретает черты тревожности, невротизма, раздражительности, со временем у многих больных развивается депрессия, особенно когда они узнают, что страдают неизлечимым заболеванием. Эти пациенты часто требуют особого подхода со стороны врача, назначения препаратов, способных уменьшить проявления депрессии. Депрессия – очень важный фактор в развитии БП, который, по мнению многих экспертов, может способствовать прогрессированию заболевания. Дело в том, что с развитием депрессии связаны нейровоспалительные изменения в мозге, которые, как считают некоторые специалисты, играют определенную роль в прогрессировании нейродегенеративного процесса. Депрессия влияет через медиаторы, через биологически активные вещества, через систему, которая контролирует микроглию, через медленные нейромодуляторные системы, которые опосредованно действуют на ядерный аппарат клеток, и, таким образом, может становиться катализатором дегенеративных процессов, ускоряя гибель клеток черной субстанции. Поэтому раннее выявление депрессии и правильная ее коррекция является важнейшим направлением в лечении БП. Некоторые препараты, такие как агони-

сты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО, способны уменьшать симптомы депрессии, что важно при долгосрочном лечении БП. На поздней стадии заболевания у пациентов развивается состояние апатии, которое влияет на качество жизни даже не самих больных, а их родственников. Депрессия и апатия в значительной степени затрудняют уход за больными на поздних стадиях заболевания.

Существует еще один пласт немоторных проявлений. Например, многие пациенты испытывают дыхательную недостаточность, что также является серьезным фактором, ухудшающим качество жизни. Развитие дыхательной недостаточности отчасти объясняется тем, что у пациентов возникает ригидность грудной клетки и затрудняется ее движение при дыхании. С другой стороны, это может быть связано с апноэ во сне, которое наблюдается у части больных.

Помимо дыхательной недостаточности, у многих пациентов возникают нейрометаболические, нейроэндокринные изменения, отмечается резкое снижение или набор веса. Изучение механизмов этих нарушений представляет собой очень интересное направление, которое сейчас только начинает развиваться.

Большое число больных страдают серьезными нарушениями моторики разных отделов ЖКТ, что, с одной стороны, влияет на эффективность лекарственных препаратов, поступающих через ЖКТ. С другой стороны, сами по себе противопаркинсонические средства способствуют нарушению моторики ЖКТ, т.е. возникают очень сложные коллизии. Задача врача – выстроить лечение таким образом, чтобы у пациента нормализовались системы гомеостаза, которые страдают при БП. Еще один очень важный аспект – нарушение мочеиспускания. У большинства пациентов развивается т.н. гиперактивный мочевой пузырь, и это серьезно ограничивает их социальную активность, поскольку под действием различных факторов могут происходить неконтролируемые мочеиспускания, при этом очень трудно определить, что конкретно может спровоцировать мочеиспускание у больного. Сейчас это корректируется различными способами, в том числе методами поведенческой терапии, лекарственными препаратами. Но данная проблема, несомненно, должна находиться в центре внимания врача.

– Могут ли немоторные проявления повлиять на прогноз заболевания?

– Они оказывают существенное влияние на прогноз болезни. Обычно раннее развитие и широкий спектр немоторных проявлений, особенно вегетативных нарушений, является неблагоприятным прогностическим фактором, позволяющим предсказать более быстрое прогрессирование БП и более ранний летальный исход, особенно в тех случаях, когда рано развилась ортостатическая гипотензия, денервация сердца, что можно выявить с помощью простых вегетативных проб. Еще один очень важный источник немоторных проявлений – т.н. немоторные флуктуации. При длительном приеме лево-

допы наблюдается колебание эффекта препарата и моторных функций, пациент то хорошо двигается, то, наоборот, скован и замедлен. Также колеблются психические и сенсорные функции. У пациента, который только что принял препарат леводопы, может возникнуть сильное чувство голода, резкое падение АД, если действие леводопы заканчивается, больной может испытывать острое чувство тоски, учащенное мочеиспускание. Это повторяется несколько раз в течение дня в связи с приемом очередной дозы леводопы или истощением эффекта препарата. Необходимо удлинить действие каждого приема леводопы, этого можно добиться с помощью приема разагилина. Такая комбинация очень важна, поскольку позволяет стабилизировать эффект терапии в течение дня, что приводит к улучшению качества жизни больного, в том числе за счет уменьшения выраженности немоторных проявлений.

– В чем заключаются особенности терапии немоторных проявлений при БП?

– Есть два основных принципа: необходимо в первую очередь скорректировать дофаминергическую терапию. Определить, связаны ли эти немоторные проявления с дефицитом дофамина или с колебаниями уровня дофамина в течение дня на фоне дофаминовой терапии? Если эффект терапии недостаточен, то у нас есть возможность использовать различные комбинации нескольких групп препаратов и повышать дозу, чтобы добиться необходимого эффекта. Второй принцип – это применение препаратов недофаминергического действия, которые специфически действуют на некоторые немоторные проявления. В частности, это антидепрессанты, которые используются для лечения депрессии или тревожных расстройств; антихолинэстеразные препараты, применяемые в лечении деменции и когнитивных нарушений; холинолитики – у пациентов с императивным недержанием мочи; препараты, поддерживающие стабильность АД и противодействующие ортостатической гипотензии; средства, уменьшающие проявления кожных изменений (многие пациенты с БП страдают себореей). Хороший эффект в лечении немоторных проявлений оказывает также физиотерапевтическое воздействие и лечебная гимнастика.

Комбинация леводопы и разагилина очень важна, поскольку позволяет стабилизировать эффект терапии в течение дня, что приводит к улучшению качества жизни больного, в том числе за счет уменьшения выраженности немоторных проявлений

– Расширились ли в целом возможности лечения пациентов с БП в настоящее время?

– К сожалению, на сегодняшний день у нас нет препаратов, которые могли бы предупреждать или замедлять развитие заболевания, блокировать гибель клеток. Пока есть возможность только замещать тот дофамин, дефицит

которого возникает в результате гибели клеток черной субстанции. Основные противопаркинсонические препараты позволяют заместить дефицит дофамина в различных частях мозга.

– Какую роль в терапии БП играют ингибиторы МАО?

– Это очень важная опция в лечении как моторных, так и немоторных проявлений БП. Ингибиторы МАО имеют два основных преимущества. Первое – это беспрецедентная безопасность, поскольку это самый безопасный класс противопаркинсонических препаратов, особенно с точки зрения немоторных нарушений. Одним из препаратов этого класса является разагиллин (Азилект), который позволяет удлинить период жизни самого дофамина в синапсе, в межсинаптическом пространстве, в том числе дофамина, полученного путем приема леводопы. Таким образом, усиливается дофаминергическая передача, происходит стабилизация уровня дофамина в синапсе ЦНС, что обеспечивает большую стабильность функционирования всего мозга в целом. Разагиллин можно применять в широком диапазоне развития заболевания. Продолжительность заболевания сейчас достигает 15–20 лет, и на протяжении всего этого периода можно принимать ингибиторы МАО. Вторая особенность связана с тем, что Азилект – препарат медленного действия, его эффект развивается не так быстро, как эффект леводопы. На самом деле, его эффект постепенно нарастает по мере многолетнего применения, и в этом уникальность действия разагилина. Препарат нужно принимать в течение многих лет с целью снижения скорости прогрессирования моторных и немоторных проявлений. Это очень важная особенность этого класса препаратов.

– Есть ли перспективы разработки вакцины против БП?

– Это очень многообещающее направление в лечении БП. В последнее время роль вакцин в медицине стали оценивать по-настоящему. Сегодня считается, что с помощью вакцины мы сможем в какой-то степени решить проблему прогрессирования БП. Задача заключается в том, чтобы вывести из мозга патологический альфа-синуклеин, который образует конгломераты и «замусоривает» клетки, но так, чтобы это не повлияло на здоровый белок альфа-синуклеин, необходимый для деятельности ЦНС. Такая задача представляется выполнимой, и первые попытки ее решения уже были сделаны – появились первые экспериментальные вакцины. Я думаю, что использование вакцин в лечении пациентов с БП – это вопрос ближайшего десятилетия. Помимо этого, существуют возможности генетической терапии, клеточных технологий и целый ряд высокотехнологичных подходов к лечению БП, которые сейчас находятся в стадии разработки. Мне кажется, что в ближайшие 10 лет должны появиться очень хорошие новости для пациентов с БП.