

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона: современные возможности терапии*

Болезнь Паркинсона (БП) — одна из наиболее частых неврологических патологий пожилого возраста. Согласно эпидемиологическим данным, ее распространенность среди лиц старше 65 лет достигает 2%. Классическими признаками болезни Паркинсона являются двигательные нарушения, такие как замедленность движений (гипокинезия), мышечная ригидность и дрожание, максимально заметное в покое. Однако в последнее время все более отчетливо осознается, что клиническая картина БП не ограничивается только двигательными расстройствами. Успехи симптоматической противопаркинсонической терапии, увеличение продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием делают очевидным для врачей тот факт, что по мере прогрессирования болезни Паркинсона закономерно возникают так называемые немоторные симптомы, которые проявляются в сфере высших мозговых функций, — когнитивные нарушения. В большинстве случаев БП когнитивные нарушения обнаруживаются в легкой или умеренной степени, однако у пациентов пожилого возраста они нередко достигают выраженности деменции, оказывая негативное влияние на качество жизни, приводя к инвалидизации и сокращая продолжительность жизни. Это диктует необходимость проведения адекватной терапии, направленной на уменьшение риска и скорости развития деменции, а значит, на улучшение прогноза и исхода заболевания.

22-24 апреля в г. Трускавце, при поддержке Национальной академии медицинских наук и Министерства здравоохранения Украины, состоялась XXI Международная научно-практическая конференция «Междисциплинарные вопросы в современной неврологии», в которой приняли участие более 500 специалистов из Украины, Грузии, Армении, Казахстана, США, Польши. В рамках конференции

были рассмотрены важнейшие аспекты диагностики и лечения острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, болезней периферической нервной системы, нейроинфекций, черепно-мозговых травм, нейродегенеративных болезней. Особое внимание уделялось подходам к лечению когнитивных нарушений у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона.

С докладом «Когнитивные нарушения у пациентов с паркинсонизмом (доклад с клиническим случаем)» выступила доктор медицинских наук, профессор Татьяна Николаевна Слободин (кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев). В начале своего выступления докладчик подчеркнула, что каждый пациент, страдающий болезнью Паркинсона, всегда имеет свою историю болезни, отличающуюся от других. Одни пациенты на фоне приема леводопы могут испытывать двигательные флуктуации и дискинезии, другие не имеют их в течение длительного периода леводопатерапии в больших дозах, но при этом склонны к развитию выраженной неустойчивости, когнитивных нарушений и психозов. Такое отличие в клинических проявлениях диктует необходимость применения персонализированного подхода к лечению пациентов, основанного на индивидуальных особенностях каждого из них. Далее профессор сообщила, что, учитывая гетерогенность БП как на самых ранних этапах, так и на поздних, целесообразно выделение клинических подтипов данной патологии. Это имеет большое значение для определения прогноза заболевания и правильного выбора терапии, поскольку в основе различных клинических подтипов лежат свои особенности патобиохимических механизмов развития болезни, основой для которых служат различные генотипы болезни. Так, установлено, что болезнь Паркинсо-

* Уперше надруковано в «Міжнародний неврологічний журнал», 2019

на может быть вызвана мутациями в LRRK2-, GBA-генах. При БП, обусловленной мутацией в LRRK2-гене, который кодирует обогащенную лейциновыми повторами протеинкиназу-2, наблюдается избыточный синтез этого протеина, что нарушает аутофагию избыточного количества измененного α -синуклеина и способствует его накоплению в нейронах с последующим формированием телец Леви. Подобная мутация также становится причиной развития болезни Крона, которая имеет общие патогенетические механизмы с БП. При определенных мутациях в GBA-гене происходит снижение активности GBA с последующей аккумуляцией патологического α -синуклеина. Этот процесс лежит в основе как БП, так и болезни Гоше. Именно эти генетические варианты болезни Паркинсона могут явиться первыми, для которых будет создано патогенетическое (болезнь-модифицирующее) лечение, широко обсуждаемое в литературе последних лет. Таким образом, существует связь клинических проявлений и особенностей патофизиохимических процессов, лежащих в основе развития различных вариантов болезни Паркинсона. Особо значима взаимосвязь двигательных и немоторных симптомов для выделения отдельных клинических фенотипов, за кулисами которых находятся различные патогенетические механизмы. В настоящее время известны два маргинальных клинических фенотипа — тремор-доминирующий и акинетико-ригидный с нарушением походки и равновесия, а также смешанные варианты. Тремор-доминирующий вариант фенотипа, несмотря на выраженное дрожание, имеет более благоприятное течение болезни. Акинетико-ригидный с нарушением походки и равновесия отличается более диффузным нейродегенеративным процессом с вовлечением не только дофаминергической, но и холинергической системы, а также развитием не только α -синуклеиновой, но и амилоидной депозиции, что сопровождается худшим прогнозом. Как на ранней, так и на более поздних стадиях болезни акинетико-ригидный вариант характеризуется широким спектром немоторных проявлений, среди которых ранними симптомами являются вегетативные, а поздними — когнитивные нарушения. Пути распространения патологического α -синуклеина, согласно гипотезе Н. Braak (преимущественно стволу, лим-

бический и когнитивный), также определяют гетерогенность БП. Например, стволу фенотип характеризуется преобладанием в клинической картине поведенческих нарушений во время сна и выраженных вегетативных расстройств, напоминающих мультисистемную атрофию. Выяснить наличие таких нарушений сна можно, только опросив родственников пациента о том, наблюдается ли необычное поведение больного во сне: разговаривает ли он, размахивает ли руками, падает с кровати? Это имеет принципиально важное значение для определения прогноза заболевания, учитывая предрасположенность этих больных к развитию галлюциноза и прогрессированию когнитивных нарушений. При лимбическом варианте в процесс вовлекаются обонятельный тракт и лимбические структуры мозга, что проявляется anosмией, депрессией, тревогой, болью центрального генеза, снижением веса. При наличии болевого синдрома надо определиться, вызван ли он дефицитом дофамина и необходимостью увеличить дозы противопаркинсонических препаратов или у пациента нейропатический вариант боли, для купирования которого следует назначить прегабалин, хорошо сочетающийся с противопаркинсонической терапией. А возможно, у пациента коморбидная патология, вызванная неспецифическим воспалительным процессом, когда правильный подбор нестероидных противовоспалительных средств и миорелаксантов будет верным решением проблемы. При когнитивном фенотипе в патологический процесс быстро вовлекается кора головного мозга, преобладают амнестические когнитивные нарушения, апатия, тревога, постуральная неустойчивость. Татьяна Николаевна отметила, что в таком делении болезни Паркинсона на клинические подтипы заложены анатомические и патогенетические особенности распространения патологического процесса на структуры мозга. Клинические кластеры важно учитывать при прогнозе заболевания. Например, у пациентов, имеющих ранние падения, в большинстве случаев разовьется когнитивный дефицит и, скорее всего, галлюциноз.

Продолжая свое выступление, докладчик представила вниманию слушателей клинический случай из собственной практики. Пациент, 72 года, диагноз болезни Паркинсона установлен 8 лет назад. Со слов жены, задолго

до выявления заболевания у больного появилось безразличие, отсутствие интереса к тем событиям, которые ранее приносили радость и удовольствие, дневная сонливость. Затем присоединились двигательные нарушения: изменились движения, походка, появилось «залипание» при ходьбе; тремор отсутствовал. После установления диагноза была назначена терапия: Мадопар 250 по 1/4 таблетки 3 раза в день, амантадин 100 мг 3 раза в день. На фоне приема терапии отмечалось улучшение двигательной активности и походки. В 2011 г. пациент перенес операцию под общим наркозом по поводу острого тромбоза магистральной артерии нижней конечности. После проведенной операции у пациента появилась дезориентация, галлюциноз, усиление гипокинезии, нарушение глотания. С учетом нарастающей клинической картины для предупреждения развития акинетического криза доза Мадопара 250 была увеличена до 1/2 таблетки 3 раза в день. Это способствовало улучшению двигательной активности, восстановлению глотания. Для купирования галлюциноза, учитывая возраст пациента и длительную противопаркинсоническую терапию, очень медленно был отменен амантадин (по 1/4 таблетки каждую неделю). Таким образом, была достигнута стабилизация состояния — улучшение двигательной активности и прекращение галлюцинаторных проявлений. Однако, с учетом признаков сохраняющегося когнитивного снижения, в лечение пациента был добавлен мемантин, сначала — 10 мг, затем — 20 мг. Эффективность назначенной терапии сохранялась на протяжении 2 лет. На фоне относительно стабильного состояния больного внезапно повысилась температура тела, появился галлюциноз, усугубилась гипокинезия и неустойчивость. Татьяна Николаевна подчеркнула, что в такой ситуации, когда пациент резко перестает отвечать на препараты леводопы, с резким ухудшением состояния, повышением температуры тела, следует провести общий анализ мочи. У нашего пациента он позволил выявить

пиелостит. Соответственно, была назначена антибактериальная терапия и откорректировано противопаркинсоническое лечение — добавлен 4-й прием Мадопара 250 по 1/2 таблетки; мемантин 20 мг на ночь и нейролептик кветиапин 25 мг по 1/2 таблетки (для контроля за галлюцинозом и улучшения сна). При развитии галлюцинаций на фоне клинических признаков деменции назначался ривастигмин 1,5 мг 2 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 3 мг 2 раза в день, в сочетании с кветиапином 25 мг по 1/2 таблетки на ночь. Далее докладчик сообщила, что, назначая леводопу, необходимо помнить, что у пожилых пациентов с атрофически измененной слизистой желудка таблетка может прилипать к стенке желудка, долго находиться в таком состоянии, не попадая в двенадцатиперстную кишку, и не оказывать действия. Поэтому следует запивать таблетку теплой водой, пить ее медленными глотками, за 1 час до приема пищи. Мадопар 250 удобен для применения у пожилых пациентов, хорошо растворяется в желудочно-кишечном тракте, не прилипает к стенке желудка, всасывается в верхнем отделе тонкого кишечника, обладает высокой биодоступностью, составляющей 98% через 1 час приема, и легко делится на 4 части, что значительно облегчает дозирование препарата.

В заключение своего выступления профессор еще раз подчеркнула, что подход к лечению пациентов с болезнью Паркинсона должен быть персонифицированным. В представленном клиническом случае была достигнута стабилизация состояния пациента. Для борьбы с двигательными нарушениями применялся Мадопар 250 по 1/2 таблетки 4 раза в день, в перспективе с возможным увеличением дозы до 3/4 4 раза в день. Для улучшения когнитивных функций был назначен мемантин 20 мг на ночь, для предотвращения галлюциноза и психоза, улучшения сна — ривастигмин до 3 мг 2 раза в сутки в сочетании с кветиапином 25 мг по 1/2 таблетки на ночь.

Подготовила Татьяна Чистик