



Профессор И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ: «Главная профилактика деменции – мир, в котором человек нужен человеку»

Что мы знаем о мозге и почему, несмотря на десятилетия исследований, он остается для нас загадкой? Можно ли предотвратить деменцию, сформировав когнитивный резерв? Готова ли современная медицина не только замедлять, но и модифицировать течение нейродегенеративных заболеваний? Об этом и многом другом – в интервью с профессором кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ириной Сергеевной ПРЕОБРАЖЕНСКОЙ.



– Ирина Сергеевна, какое открытие или сдвиг в парадигме за прошедшие 10–15 лет вы считаете самым важным для понимания природы когнитивных нарушений?

– Сложно выделить одно открытие, поскольку за указанный период в отношении когнитивных нейронаук их произошло немало. Я бы выделила два: патогенетическую терапию нейродегенераций и тау-нейровизуализацию. Первое позволяет надеяться, что когда-нибудь мы сможем победить программируемую клеточную смерть, а второе – что мы сможем лучше понять, с чем именно надо бороться.

– Долгое время в случае болезни Альцгеймера мы фокусировались на амилоидной гипотезе.

Насколько сегодня эта теория остается доминирующей? Какие альтернативные механизмы, например роль тау-белка, нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, выходят на первый план?

– На мой взгляд, сбрасывать со счетов амилоидную теорию развития болезни Альцгеймера преждевременно. Сегодня мы лучше понимаем, что амилоидный белок приобретает патогенные свойства лишь при определенных условиях – для этого необходимы соответствующий иммунный ответ и генетическая предрасположенность к нему. Возможно, клетка готова к нейродегенерации еще до ее развития, например в условиях митохондриальной дисфункции.

Большой интерес вызывают и исследования тау-белка. Сейчас мы многое знаем о феномене, который получил название «засеивание тау»: измененный тау-белок способен проникать в соседние клетки через нанотрубы, экзосомы и другими путями, видоизменяя еще нормальный тау и тем самым способствуя распространению нейродегенеративного процесса. При каждом виде нейродегенеративного поражения мозга наблюдается строго определенное изменение тау-белка. Учитывая это, можно предположить, что он является одним из ключевых игроков в патогенезе заболевания. Вместе с тем полагаю, что болезнь Альцгеймера и другие

нейродегенеративные деменции представляют собой заболевания со сложным, многоступенчатым патогенезом. Поэтому в их развитии, вероятно, задействованы разные факторы: и амилоидный белок, и тау-белок, и иммунное воспаление, и митохондриальная дисфункция, и эпигенетические механизмы, а возможно, и многие другие, о которых мы пока не знаем.

– Концепция когнитивного резерва известна давно, но сегодня она получила новое звучание. Существует ли сейчас понимание, как именно этот резерв формировать? И можно ли его измерить у конкретного человека, чтобы строить прогноз?

– Есть достаточно четкое понимание, как формировать когнитивный резерв. Основные составляющие – постоянная умственная и физическая активность, а также эмоциональное равновесие. В течение всей жизни важно учиться новому, причем предпочтение следует отдавать тому, что дается с трудом: это верный признак формирования новой нейрональной сети. Не менее значимы достаточная двигательная активность, полноценный сон и работа с собственными эмоциями, развитие эмоционального и социального интеллекта. Кстати, именно для эмоционального и социального интеллекта, как и для когнитивных



Актуальное интервью

функций в целом, критически важно человеческое общение. Человек остается когнитивно сохранным в социуме и достаточно быстро утрачивает когнитивные способности в изоляции. По сути, ничего нового: нужно общаться, учиться, двигаться, достаточно спать и жить в гармонии с собой. Что касается измерения когнитивного резерва, вопрос действительно сложный, хотя частичный ответ на него уже получен. Например, выделена особая группа пожилых людей – так называемые суперэйджеры. Это те, чей уровень познавательных способностей значительно превышает возрастную норму. Исследования показали, что у них достоверно больше объем гиппокампов. Некоторые исследователи пытаются оценить состояние нейросетей – их объем, плотность, направленность связей. Для этого, в частности, применяют многоканальную электроэнцефалографию, которая теоретически позволяет проследить, как электрический сигнал перемещается от одной популяции нейронов к другой. Возможно, именно за такими исследованиями будущее в понимании природы когнитивного резерва.

– Еще недавно считалось, что нейроны не восстанавливаются. Сейчас мы много говорим о нейропластичности. Насколько пластичен взрослый и стареющий мозг? Где граница, за которой пластичность уже не может компенсировать повреждение?

– Действительно, мозг невероятно пластичен. Нейроны способны перемещаться, формировать новые сети, переобучаться в зависимости от поставленных задач; причем это возможно в любом возрасте. Мы не используем полностью наш нейрональный запас; даже в условиях серьезного заболевания мозг способен сохранять качественную работоспособность достаточно долго. Например, при болезни Паркинсона первые двигательные симптомы появляются,

когда 70% клеток черной субстанции уже погибли. При болезни Альцгеймера нейродегенерация может длиться, по последним данным, от 15 до 18 лет до развития первых клинических симптомов – легкой забывчивости. Таким образом, пластичность обычно не может компенсировать повреждение только при продолжительном патологическом процессе и большом объеме поражения вещества мозга.

– Сегодня много исследований посвящено роли лимфатической системы и очистке мозга во сне. Можем ли мы уже сейчас давать пациентам практические рекомендации в отношении сна, основанные на этих открытиях, или это пока область гипотез?

– Думаю, можем. Как показывают исследования, недостаточная продолжительность сна и ночные пробуждения любой природы – будь то следствие апноэ, нарушения гигиены сна, повышенной тревожности или депрессии – отчетливо коррелируют с развитием нейродегенеративных процессов. Поэтому важно не просто следить за количеством и качеством сна, но и своевременно выявлять и лечить тревогу и депрессию.

– А существует ли связь между сном и работой так называемой лимфатической системы?

– Безусловно. Здесь мы подходим к очень интересной структуре – пространствам Робина – Вирхова, которые, по сути, и являются морфологическим субстратом лимфатической системы. Через эти пространства питательные вещества переходят из артериального русла в интерстиций. И наоборот: из интерстиция в перивенозное русло удаляются продукты метаболизма, в том числе амилоидный белок. Так вот, при болезни Альцгеймера эти пространства расширены и буквально забиты амилоидом. И здесь возникает ключевой вопрос: можно ли их сузить и очистить от амилоидного белка? И главное –

повлияет ли это на уже развившуюся, клинически манифестную нейродегенерацию?

– И каков ответ?

– Вероятно, вмешательство в работу лимфатической системы должно происходить на ранних этапах, но не на стадии развившихся проявлений, когда процесс зашел слишком далеко.

– Как изменились представления о норме и патологии? Мы все чаще видим субъективное когнитивное снижение (СКС) у лиц с жалобами, но нормальными тестами. Это будущие пациенты или тревожные, но здоровые люди?

– Иногда это будущие пациенты. Само понятие СКС было разработано для того, чтобы выделять максимально ранние клинические стадии болезни Альцгеймера. Поэтому, если имеет место субъективное ощущение когнитивного снижения, к нему следует относиться серьезно. Важно оценить выраженность тревоги и депрессии, назначить лечение и затем определить выраженность когнитивных нарушений еще раз. В ряде случаев наличие СКС, например, в отсутствие тревоги или депрессии либо при наличии генетической предрасположенности к развитию болезни Альцгеймера – повод оценить уровень амилоидного белка и тау-белка в спинномозговой жидкости или плазме крови.

– Как вы думаете, уступит ли классическое нейропсихологическое тестирование (карандаш и бумага) место цифровым и экологически валидным методам диагностики (симуляторы повседневных задач, трекинг поведения в реальной жизни)?

– Уже во многом уступило. Современное нейропсихологическое тестирование в значительной степени зависит от цифровых носителей. Например, мы можем через проекционный экран или иммерсивную стену выводить материал,



Актуальное интервью

который пациенту нужно прочитать или нарисовать. В процессе когнитивной реабилитации пациенту удобно выполнять задания с помощью компьютерной программы – так проще настроить систему визуализации и поощрений. Метод терапии воспоминаниями, который считается одним из наиболее эффективных в когнитивной реабилитации, прекрасно работает с использованием шлема виртуальной реальности.

– То есть цифровые технологии становятся незаменимым инструментом?

– Они открывают новые возможности, особенно если учесть, что мы еще толком не начали работать с поколением пациентов, у которых освоение когнитивных навыков изначально происходило с использованием цифровых носителей. Уже сейчас многие пациенты не помнят, как выглядят круглые часы со стрелками, потому что привыкли смотреть время на экране смартфона.

– Но сохраняет ли ценность классический подход – с карандашом и бумагой?

– Скажу откровенно как человек, много лет проработавший в сфере неврологии и нейропсихологии: с помощью листка бумаги и карандаша опытный специалист способен оценить состояние когнитивной сферы ничуть не хуже, чем с помощью компьютера или планшета. И точно так же он может объяснить на пальцах родственнику или сиделке, как проводить простые реабилитационные занятия и получить хороший результат.

– Какие биомаркеры сегодня считаются золотым стандартом? Когда мы увидим их массовое внедрение в рутинную клиническую практику, особенно на ранних стадиях?

– Безусловно, основные биомаркеры – амилоидный белок и изоформы тау-белка. И их внедрение

в рутинную клиническую практику не за горами. Применение метода ограничивается необходимостью выполнения люмбальной пункции. Насколько мне известно, две крупные компании уже разработали тест-системы, позволяющие оценить эти биомаркеры в крови. Предположительно в 2026 г. одна из них появится в Российской Федерации. Вполне возможно, что уже к концу текущего года исследование биомаркеров болезни Альцгеймера (а для тау-белков – и других нейродегенераций) станет широко распространенным и вполне рутинным методом.

– Ведутся ли поиски единого биомаркера для лобно-височной дегенерации или сосудистых когнитивных нарушений? Здесь ситуация сложнее, чем при болезни Альцгеймера.

– Да, конечно, в этом случае большие надежды возлагаются на тау, в том числе его исследование с помощью ПЭТ-МРТ, и на генетическое тестирование.

– После одобрения препаратов против амилоида (леканемаб, донанемаб) в США и некоторых странах можно ли говорить, что мы вступили в эру модифицирующей терапии? Или это лишь первый, очень осторожный шаг?

– Сложный вопрос. Я бы сказала, что это первый, очень осторожный шаг в направлении модифицирующей терапии. Как известно, адуканумаб был зарегистрирован с определенными ограничениями: в первичных клинических исследованиях убедительной эффективности не продемонстрировали, однако позднее компании удалось показать замедление прогрессии заболевания, и на основании этих данных препарат был одобрен FDA. Что касается леканемаба и тем более донанемаба, сомнений в их эффективности значительно меньше, хотя мы понимаем: эти препараты не излечивают болезнь Альцгеймера, но способны эффективно замедлять ее развитие.

– А что дальше? Какие направления представляются наиболее перспективными?

– Сейчас разрабатываются тау-вакцины и тау-антитела, появляются сообщения о возможном создании двойных ингибиторов. Так что мы, несомненно, движемся в сторону модифицирующей терапии, хотя медленно и осторожно.

– Какие немедикаментозные направления, на ваш взгляд, наиболее перспективны с научной точки зрения: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), адаптированные системы виртуальной реальности или когнитивные тренировки нового поколения?

– И по ТМС, и по системам виртуальной реальности много интересных данных, несомненно свидетельствующих об их эффективности, причем не только при нейродегенерациях, но и при других болезнях, сопровождающихся когнитивными нарушениями, например при постинсультных когнитивных расстройствах, дефиците внимания с гиперактивностью и болезнях спектра аутизма. Я бы не стала разделять эти методы по перспективности, они все представляются важными и интересными.

– Существует ли окно возможностей для нейрореабилитации при острых повреждениях (инсульт, травма), и работает ли оно при хронических прогрессирующих заболеваниях?

– Окно возможностей, безусловно, существует и обычно измеряется полутора годами после острого эпизода. При хронических прогрессирующих заболеваниях окно возможностей, по сути, бесконечно. Но здесь важно понимать, о чем именно идет речь. Если мы говорим о реабилитации после острого заболевания, здесь основная цель – восстановить когнитивные способности насколько возможно и (независимо от того, насколько мы успешны в отношении



Актуальное интервью

восстановления когнитивных способностей) адаптировать пациента к повседневной жизни так, чтобы можно было сохранять качество жизни на определенном уровне. При хронических прогрессирующих заболеваниях основная задача – поддерживать качество жизни пациента и родственников. Не всех можно вылечить, но всем можно помочь.

– Сегодня активно изучается ось «кишечник – мозг» и роль микробиома. Это модное направление или реальный патогенетический фактор, влияющий на когнитивный статус?

– Когда-то модным направлением было изучение амилоидного белка; затем иммунного ответа на отложение амилоидного белка; потом инфекционная теория, эпигенетические факторы, засеивание тау, цинк, алюминий, эндотелиальная дисфункция. Модное направление или реальный патогенетический фактор? Думаю, и то и другое. Любая гипотеза изначально вызывает повышенный интерес. Затем следует накопление данных. В конечном итоге теория либо подтверждается, либо опровергается.

– Велика ли роль сосудистого фактора в эпоху, когда мы всё лучше контролируем уровни артериального давления и холестерина? Изменился ли портрет сосудистых когнитивных нарушений за последние годы?

– Роль сосудистого фактора весьма велика. К сожалению, далеко не все внимательно относятся к уровням своего артериального давления, холестерина, глюкозы. Многие пациенты по-прежнему не готовы соблюдать рекомендации врачей, не принимают назначенные им лекарственные средства или принимают их нерегулярно. Особенно трудно это дается пациентам, у которых уже развились когнитивные нарушения: часто они просто не понимают, как принимать препараты, и не могут самостоятельно контролировать их

прием. Но даже если предположить, что мы научимся полностью контролировать артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию и сахарный диабет, останутся сложные наследственные заболевания и факторы риска, роль которых в развитии сосудистого поражения мозга с каждым годом признается все более значимой.

– Пандемия COVID-19 дала нам новый феномен – «мозговой туман». Что нового мы узнали о постинфекционных когнитивных нарушениях благодаря этому опыту?

– Прежде всего мы узнали, что на когнитивные нарушения существенно влияет эмоциональное состояние пациентов. COVID-19 напрямую связан с развитием эмоциональной нестабильности – как за счет нейротропного действия вируса, так и вследствие изоляции и страха перед новой, малоизученной болезнью. Мы также выяснили, что когнитивные нарушения при COVID-19 в краткосрочной перспективе обратимы. А как это заболевание повлияет на риск развития нейродегенеративных процессов в долгосрочной перспективе, покажет время.

– Если идеальный мир наступит лет через 20, как будет выглядеть профилактика деменции? Это будет персонализированная вакцина или образ жизни, встроенный в умную среду обитания человека?

– Было бы хорошо, если бы идеальный мир наступил через 20 лет. Наверное, это был бы мир, где лидирует искусственный интеллект. И у него, кстати, не будет деменции. (Улыбается.)

– А если серьезно?

– Если без иронии, то главная профилактика деменции – мир, в котором человек нужен человеку. Общение – основа для формирования и поддержания когнитивных навыков. Важно реализовать себя, оставаться социально активным,

позитивным, счастливым, развиваться... И так на протяжении всей жизни.

– А как же новые технологии, вакцины?

– Персонализированная вакцина – это, безусловно, замечательно. Но, согласитесь, даже самая совершенная вакцина не заменит человеческого тепла и живого общения. Идеальная профилактика – счастливая, наполненная жизнь в обществе себе подобных.

– С развитием диагностики (например, выявление болезни Альцгеймера за 20 лет до появления симптомов) мы сталкиваемся с этической проблемой: сообщать ли пациенту прогноз, если вылечить его невозможно? Как вы, ученый и врач, решаете для себя этот вопрос?

– Конечно же, сообщать. Во-первых, человек имеет право знать о своей болезни. Это поможет ему распланировать дальнейшую жизнь. Во-вторых, эффективны не только лекарственные, но и нелекарственные методы. При развивающемся заболевании наша задача не сводится только к лечению. Не менее важно замедлить его прогрессирование и обеспечить пациенту достойное качество жизни – до самого финала, независимо от тяжести недуга.

– Недавние открытия в области репрограммирования клеток (омоложение клеток мозга) – это территория science fiction или реалистичный вектор для фундаментальных исследований когнитивных нарушений?

– Результаты дальнейших исследований покажут.

– Что в работе мозга вас удивляет и восхищает больше всего?

– Знаете, я бы ответила парадоксом Сократа: «Я знаю, что я ничего не знаю». Мы так долго исследуем мозг, а на самом деле знаем о нем так мало. Это восхищает и воодушевляет бесконечно. ☺