

ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№3 2021



АТМОСФЕРА
Atmosphere

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 3 2021

Главный редактор:
С.Н. Иллариошкин

Заместители главного редактора:
О.С. Левин
И.В. Литвиненко
Е.Ю. Федотова

Редакционный совет:

Д.В. Артемьев
Е.В. Бриль
А.Б. Гехт
В.Л. Голубев
Н.Г. Жукова

З.А. Залялова
И.А. Иванова-Смоленская
С.А. Ключников
М.Р. Нодель
О.Р. Орлова

Д.В. Похабов
Ю.А. Селивёрстов
А.А. Томский
Н.В. Федорова
Э.З. Якупов

Издание предназначено только для специалистов здравоохранения.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-71971 от 26 декабря 2017 г.

Адрес редакции: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел./факс: (495) 490-20-43, e-mail: sni@neurology.ru

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отв. редактор Г.В. Ходасевич. Обработка рисунков В.В. Сакович. Корректурa К.И. Семенов

Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море": 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3; <http://www.группаморе.рф/>

Тираж 2500 экз.

Цена свободная

© 2021 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"

© 2021 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании "Инсайтэк"

На первой странице обложки помещена репродукция одной из самых ранних картин Бернара Бюффе "Мужчина с яичницей" (1947). Этот художник за 50 лет карьеры проделал головокружительный путь от любимца всей Франции до изгоя, отверженного, чьи полотна, приобретенные за весьма солидные деньги, стыдливо прячут в запасники крупнейшие музеи мира. Но любителей искусства не беспокоил конфликт Бюффе с художественным миром, и его картины, гравюры и литографии всегда прекрасно продавались. Он был трудоголик и за долгие годы ежедневного труда создал более 8000 произведений. Когда же тяжелая болезнь серьезно ограничила его способность работать, он добровольно расстался с жизнью, которую был не в силах помыслить без творчества. Статья о жизни в искусстве Бернара Бюффе представлена на стр. 28–32.

СОДЕРЖАНИЕ

Научные форумы

- 3** Обзор виртуального Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (17–22 сентября 2021 г.)

Ю.А. Шпилюкова

Система координат

- 10** Предварительные результаты Всероссийского анкетирования пациентов с болезнью Паркинсона

- 15** НЕЙРОФОРУМ 2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

Технологии

- 16** Новые возможности МР-направленного фокусированного ультразвука в лечении расстройств движений

На острие науки

- 21** Рефераты

Жизнь и судьба

- 28** Взлеты, падения и антиабстракционизм Бернара Бюффе

Г.В. Ходасевич

Обзор виртуального Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (17–22 сентября 2021 г.)

Ю.А. Шпилюкова

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

С 17 по 22 сентября 2021 г. в уже традиционном виртуальном формате прошел очередной Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Согласно статистике Конгресса, в этом году было зарегистрировано более 13 000 участников из 143 стран, подано более 1300 тезисов. Программа Конгресса была представлена пленарными сессиями, терапевтическими пленарными сессиями, обучающими курсами, семинарами по отработке навыков, узкоспециализированными лекциями по двигательным расстройствам, видео-сессиями и традиционным видео-челленджем. В этом году впервые были добавлены выступления авторов лучших тезисов во всех параллельных сессиях, дискуссии по окончании каждой сессии, видео-челлендж в живом формате и другие виды активности.

Терапевтические пленарные сессии были посвящены болезни Паркинсона (БП), атипичному паркинсонизму, гиперкинетическим расстройствам (тремору, дистонии, атаксии), хирургическому лечению двигательных расстройств. Сессия, посвященная БП, включала обсуждение ранних моторных, поздних моторных и немоторных нарушений и стратегии терапии конкретных случаев. Обсуждались основные задачи терапии на ранней стадии заболевания, такие как контроль симптомов, модификация течения болезни и максимальное отдаление развития флуктуаций. Приводились примеры клинических исследований

лекарственной терапии ранних стадий заболевания, обращалось внимание на положительное влияние физических упражнений и средиземноморской диеты на моторные симптомы. В очередной раз поднимался вопрос о тактике и очередности назначения противопаркинсонических препаратов при дебюте БП: данными многочисленных исследований показано отсутствие различий долгосрочного эффекта в зависимости от классов лекарственных препаратов, используемых в начале терапии. Траектория развития заболевания и моторных осложнений зависит в первую очередь от индивидуальных моторных симптомов, возраста пациента и наличия коморбидных патологий. При этом в случае развития фенотипа дрожательной БП в качестве первой линии терапии могут рассматриваться препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов и антихолинергические препараты; в качестве второй линии – амантадин, пропранолол, клозапин, клоназепам, габапентин. При отсутствии эффекта от лекарственной терапии тремора могут рассматриваться хирургические методы лечения, такие как глубинная стимуляция мозга, или DBS (предпочтительная мишень – VIM-ядро таламуса) и фокусированный ультразвук (таламотомия). К основным предикторам развития двигательных осложнений относят более молодой возраст, более высокие дозы дофаминергической терапии, более сильную nigrostriарную денервацию по данным DaTScan, более тяже-

люю стадию болезни по Хён–Яру, большую длительность симптомов БП и определенные генетические факторы риска. На лекции, посвященной поздним моторным аспектам БП, основное внимание уделялось особенностям аппаратной терапии, такой как парентеральное введение апоморфина (инфузии в виде помпы и инъекции), интестинальный гель леводопы/карбидопы и стимуляция различных мишеней в головном мозге при DBS-хирургии. Обсуждались сложности диагностики развернутой стадии БП, для которой характерны переменный паттерн манифестации и прогрессирования, а также отсутствие специфических тестов и биомаркеров. Наиболее оптимальным для диагностики продвинутой стадии БП считается использование алгоритма “5-2-1”: количество приемов леводопы в день не менее 5, наблюдается не менее 2 ч периода “выключения” на протяжении дня и не менее 1 ч выраженных дискинезий.

Сессия атипичного паркинсонизма состояла из лекций по клинической диагностике его вариантов, обсуждению биомаркеров и опций по ведению пациентов с данным заболеванием. Отмечено, что комбинация симптомов прогрессирующего надъядерного паралича со стридором может быть маркером анти-IgLON5-ассоциированного заболевания, которое занимает неопределенное место между аутоиммунными и нейродегенеративными расстройствами. Несмотря на выявление антител в сыворотке и ликворе, при морфологическом исследовании головного мозга пациентов признаки воспаления отсутствуют и выявляются агрегаты 3R- и 4R-изоформ фосфорилированного белка тау, преимущественно в гипоталамусе и покрывке ствола, с рострально-каудальным градиентом распространения патологии (вовлечение гипоталамуса, околосредоводопроводного серого вещества, продолговатого мозга и верхнешейного отдела спинного мозга).

Пленарные сессии включали президентские лекции, а также сессии, посвященные гетерогенности БП, инфекционным причинам двигательных расстройств, биологии и

патофизиологии α -синуклеина, результатам клинических исследований новых препаратов при БП, спорным вопросам двигательных расстройств и особо значимым научным результатам 2021 г., которые были получены в области двигательных расстройств. Президентскую лекцию имени Стэнли Фана в этом году читал О. Gershnik; она называлась “Открытие ящика Пандоры паркинсонизма”. В рамках данной лекции обсуждалось, что с момента описания паркинсонизма при БП в 1817 г. в литературе были представлены наблюдения большого количества синдромов атипичного паркинсонизма, вторичного паркинсонизма и генетических заболеваний, симптомом которых может быть паркинсонизм; это привело к сложностям классификации и обозначения паркинсонических фенотипов, отличных от паркинсонизма при БП. Сам термин “**атипичный паркинсонизм**” как противопоставление паркинсонизму при БП становится всё более противоречивым. Так, например, в литературе выделяют *типичные синдромы атипичного паркинсонизма* – к ним относятся такие хорошо изученные патологии, как прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), кортикобазальная дегенерация (КБД), мультисистемная атрофия (МСА), деменция с тельцами Леви (ДТЛ). Однако среди этих типичных синдромов встречаются необычные клинические случаи, такие как МСА с фенотипом ПНП, ПНП с фенотипом кортико-базального синдрома и т.п. – данные случаи можно классифицировать как “*атипичные варианты*” “*типичного атипичного паркинсонизма*”. Наконец, к категории “*атипичных форм*” **атипичного паркинсонизма** относят все остальные случаи, которые не вошли в предыдущие категории: случаи вторичного паркинсонизма, паркинсонизма при генетических заболеваниях, нейрометаболических расстройствах и др. При этом данные случаи могут либо мимикрировать под идиопатическую БП или *типичные синдромы атипичного паркинсонизма*, либо иметь дополнительные особенности клинической картины, которые могут помочь с установлением этиологии заболевания.

Пленарная сессия, посвященная актуальным клиническим исследованиям при БП, включала доклады о новых потенциальных возможностях терапии моторных нарушений, немоторных нарушений и использования нозомодифицирующей терапии. Обзор клинических исследований терапии моторных нарушений включал исследования на ранней симптоматической стадии БП с целью коррекции основных проявлений болезни, контроля флуктуаций и дискинезий при БП, а также нарушений ходьбы (падения, застывания). Для коррекции моторных симптомов на ранней стадии БП обсуждался тавападон (tavapadon, PF-06649751) – частичный агонист рецепторов дофамина типа D_1 и D_5 : в 2020 г. опубликованы результаты исследования 2-й фазы, где показана хорошая переносимость и эффективность препарата; в настоящее время продолжают исследования 3-й фазы (TEMPO-1 и TEMPO-2). Вторым обсуждаемым препаратом – P2B001 – представляет собой комбинацию низких субтерапевтических доз прамипексола (0,6 мг) и ризагилина (0,75 мг) с целью уменьшения выраженности побочных эффектов; результаты текущего исследования 3-й фазы (NCT03329508) пока не опубликованы. Третье исследование посвящено лечению ранней стадии БП с помощью физических упражнений (SPARX3) в группе пациентов ($n = 370$), не получавших ранее лекарственную терапию; это исследование продолжается.

С целью борьбы с моторными флуктуациями предложен целый ряд новых препаратов. В их числе: быстродействующие формы дофаминергических средств для внезапных периодов “выключения” (ингаляционные формы леводопы, сублингвальная форма апоморфина); различные препараты леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов длительного действия; препараты, продлевающие действие леводопы (тавападон, опикапон – ингибитор КОМТ, сафинамид – ингибитор МАО-В, каннабидиол); препараты, улучшающие абсорбцию леводопы в кишечнике (путем эрадикации *H. pylori*, использования таргетного

микробиома, фекальной трансплантации). Для контроля дискинезий обсуждались клинические исследования с использованием различных подходов – серотонинергической терапии (комбинированный препарат частичного агониста $5HT_{1A}$ -рецепторов буспирона и агониста $5HT_{1B/1D}$ золмитриптана), глутаматергической терапии (дипраглурант – антагонист рецепторов mGluR5, AV-101 – антагонист NMDA-рецепторов), а также антагонистов D_3 -рецепторов (месдопетап, или PLR790). В рамках исследований, изучающих возможности влияния на общую двигательную активность, ходьбу и равновесие, обсуждались подходы физической терапии (физическая терапия под контролем инструктора vs физическая терапия дома, танцевальная терапия vs физическая терапия, использование виртуальных подходов, комбинация упражнений и транскраниальной магнитной стимуляции – ТМС) и фармакологической коррекции (ингибиторы холинэстеразы, атомоксетин/метилфенидат).

На лекции, посвященной исследованию новых методов коррекции немоторных нарушений, обсуждали результаты клинических исследований, не продемонстрировавших улучшения когнитивных функций на фоне стимуляции базального ядра Мейнерта (DBS) у пациентов с деменцией при БП и ДТЛ, а также после сеансов ТМС у пациентов с когнитивными нарушениями при БП (несколько исследований и метаанализ). Обсуждались опубликованные в 2020 г. результаты положительного влияния когнитивно-поведенческой терапии для коррекции депрессии при БП (10 сессий, каждую неделю в течение 3 мес с последующим 6-месячным наблюдением), а также положительное влияние регулярных занятий йогой или растяжкой на тревогу, депрессию и качество жизни. Еще в одном недавно опубликованном исследовании показано положительное влияние регулярных физических упражнений на качество сна у пациентов с БП по сравнению с обычным соблюдением гигиены ночного сна. Также обсуждались результаты двух недавних неболь-

ших рандомизированных плацебоконтролируемых исследований препаратов, назначаемых чаще всего для терапии расстройств поведения в REM-фазу сна при БП, — клоназепама и мелатонина. Показано отсутствие значимого эффекта на данные симптомы клоназепама в дозе 0,5 мг и мелатонина в дозе 4 мг по сравнению с контролем. Эти результаты следует принимать во внимание, учитывая возможные риски приема клоназепама (например, повышение частоты падений и когнитивных расстройств у пожилых пациентов). В 2020 г. к вопросу о терапии болевого синдрома при БП опубликованы результаты рандомизированного двойного ослепленного плацебоконтролируемого исследования, в котором показано отсутствие улучшения от приема 40 мг дулоксетина в течение 10 нед. В двух исследованиях в 2020 г. показан положительный эффект в отношении констипации на фоне приема пробиотиков, а еще в одной работе установлено отсутствие влияния на данные симптомы эрадикации *H. pylori*.

На одной из параллельных сессий, посвященных МСА, профессором Н. Kaufmann представлены новые пересмотренные критерии данного заболевания. Традиционные критерии S. Gilman et al. (2008) обладают не очень высокими чувствительностью и специфичностью, поэтому с их помощью удается устанавливать диагноз МСА лишь на более поздних стадиях. Согласно критериям 2008 г. выделяются 3 уровня значимости диагноза — точный (устанавливается морфологически), вероятный и возможный (устанавливаются на основании клинических признаков). Согласно новым критериям 2021 г., предлагается несколько уровней значимости диагноза: 1) нейропатологический; 2) клинически достоверная МСА; 3) клинически вероятная МСА; 4) возможная продромальная стадия МСА. Нейропатологическое определение МСА не отличается от критериев 2008 г. и включает наличие широко распространенной α -синуклеинопатии с образованием включений в цитоплазме глиальных клеток и нейродегенеративных изменений в стриатониграль-

ных или оливопонтocerebellарных структурах. *Клинически достоверная* МСА устанавливается при наличии спорадического прогрессирующего заболевания с дебютом в возрасте >30 лет при наличии вегетативных нарушений, резистентного к препаратам леводопы паркинсонизма и/или мозжечкового синдрома, минимум двух поддерживающих клинических признаков, минимум одного МР-биомаркера и отсутствии критериев исключения. К вегетативным нарушениям *клинически достоверной* МСА относят объем остаточной мочи >100 мл, недержание мочи, нейрогенную ортостатическую гипотензию (изменение артериального давления >20/10 мм рт. ст. через 3 мин после перехода из положения лежа в положение стоя). Резистентность паркинсонизма к препаратам леводопы оценивают на основании наличия <30% улучшения по шкале MDS-UPDRS на фоне приема 1000 мг леводопы в сутки в течение 1 мес (при хорошей ее переносимости). К мозжечковым симптомам при *клинически достоверной* МСА относят динамическую и статико-локомоторную атаксию, дизартрию, глазодвигательные мозжечковые нарушения (должно быть не менее 2 симптомов).

Клинически вероятная МСА включает те же признаки, однако обладает меньшей чувствительностью и специфичностью: при оценке вегетативных нарушений объем остаточной мочи может быть любой, а признаки нейрогенной ортостатической гипотензии (>20/10 мм рт. ст. при переходе в положение стоя) могут наблюдаться в течение 10 мин после вертикализации; при этом не обязательен плохой ответ симптомов паркинсонизма на препараты леводопы, достаточно одного признака из группы мозжечковых нарушений, одного поддерживающего клинического признака. Необязательно и наличие МР-биомаркеров.

Выделение стадии *возможной продромальной* МСА необходимо для исследовательских целей (включение пациентов в клинические исследования на продромальной стадии). Для ее диагностики необходимо установить спора-

дическое заболевание с дебютом >30 лет при наличии одного из следующих признаков: нарушения поведения в REM-фазу сна (подтвержденные полисомнографией), признаки нейрогенной ортостатической гипотензии (<20/10 мм рт. ст.) в течение 10 мин после вертикализации, наличие расстройств мочеполювой сферы (эректильная дисфункция у мужчин младше 60 лет в комбинации с не объяснимыми другими причинами затруднениями мочеиспускания с объемом остаточной мочи >100 мл и/или не объяснимое другими причинами недержание мочи). При этом должны иметь место основные клинические признаки (легкие симптомы паркинсонизма или вовлечения мозжечка) при отсутствии критериев исключения. В критерии исключения входят: гипосмия или anosmia при ольфакторном тесте, нарушения визуализации по данным ¹²³I-MIBG-сцинтиграфии миокарда, существенный и стойкий ответ на препараты леводопы, когнитивные нарушения (флуктуации внимания, зрительные галлюцинации, деменция), глазодвигательные нарушения, характерные для ПНП (надъядерный вертикальный парез взора, замедление вертикальных саккад), изменения на магнитно-резонансной томограмме, типичные для других заболеваний (ПНП, рассеянный склероз, сосудистые очаги и др.). К другим “красным флажкам”, указывающим на отличную от МСА этиологию, относят наличие отягощенного семейного анамнеза, полиневропатии, эпилептических приступов, спастичности, наружной офтальмоплегии, признаков поражения нижнего мотонейрона, дебют моторных нарушений до 50 лет.

К поддерживающим двигательным нарушениям *клинически достоверной* и *вероятной* МСА относят наличие смешанного фенотипа (паркинсонизм + мозжечковые симптомы), усугубление симптомов изолированной ороральной дистонии на фоне приема леводопы, быстрое прогрессирование в течение 3 лет нарушений речи, глотания, баланса (падения, выраженная неустойчивость, необходимость посторонней поддержки), пира-

мидные знаки (гиперрефлексия, рефлекс Бабинского), миоклонический тремор (спонтанный, постуральный, акционный, стимулочувствительный), изменения позы (изменения установки головы, шеи, камптокормия, контрактуры и/или дистония рук/стоп). К поддерживающим немоторным нарушениям *клинически достоверной* и *вероятной* МСА относят стридор, инспираторные вздохи, похолодание и изменение окраски конечностей, эректильную дисфункцию у мужчин моложе 60 лет, псевдобульбарные нарушения (патологический плач и смех).

Во время видео-челленджа было представлено более 10 клинических случаев двигательных расстройств с видеопрезентацией. Описана серия случаев спектра опсоклонуса-миоклонуса-атаксии в качестве осложнения инфекции COVID-19. Представлены генетические заболевания с различными двигательными расстройствами в комбинации с задержкой умственного развития и/или эпилепсией у педиатрических и взрослых пациентов с мутациями в генах *AFG3L2*, *GNB1*, *AMACR* и др. Проанализирован интересный случай пожилого пациента с тремором, паркинсонизмом, пирамидным синдромом, нарушением ходьбы, фацио-брахио-цервикальными спазмами и инспираторным стридором на фоне церебральной амилоидной ангиопатии. Целая серия клинических наблюдений была традиционно связана с потенциально обратимыми двигательными расстройствами. Представлен случай генерализованного хореоформного гиперкинеза на фоне целиакии с хорошим разрешением на фоне диеты. Еще одно наблюдение посвящено анти-LG11-энцефалиту с развитием атаксии, нарушений циркадного ритма и нарушений сна по типу парасомний в Non-REM- и REM-фазах сна, а также во время бодрствования (status dissociatus). Поучительно наблюдение пациентки 29 лет с подострым дебютом атаксии и кривой девиации туловища с полным разрешением симптомов после внутривенной инфузии 5 г метилпреднизолона. Однако вскоре у нее стремительно развился асимме-

тричный паркинсонизм с хорошей реакцией на леводопу и ранним появлением моторных и немоторных флуктуаций. В процессе поиска диагностирован сочетанный аутоиммунный процесс, сопровождающийся высокими титрами антител к VGKC и CASPR2 с положительным исходом на фоне терапии иммуноглобулинами и противопаркинсоническими препаратами. Данный случай является хорошим примером того, что вторичный паркинсонизм может хорошо отвечать на препараты леводопы и быстро проходить все стадии, типичные для БП. Еще один случай остро возникшего и обратимого паркинсонизма представлен у пациента со вторичной гипокальциемией на фоне гипопаратиреоза (вследствие метаболического расстройства без кальцификации базальных ядер). Заключительный видеоряд продемонстрировал пациента с развитием спастической атаксии и сенсорной тугоухости на фоне нейробруцеллеза с хорошим эффектом на терапию доксициклином.

Чрезвычайно интересной была пленарная сессия, посвященная наиболее значимым результатам исследований 2021 г. Применительно к БП были представлены новые данные о функции α -синуклеина, составе и динамике формирования телец Леви, характере распространения патологии с тельцами Леви, результатам клинических исследований по иммунотерапии синуклеинопатий и использованию малых молекул (антисмысловые олигонуклеотиды для уменьшения агрегации α -синуклеина). Так, в исследовании M. Somaaji et al. было показано, что α -синуклеин крайне важен для регуляции высвобождения дофамина из черной субстанции, что следует учитывать при разработке таргетной терапии БП. Получены дополнительные результаты на модели бабуинов в пользу теории двунаправленного распространения синуклеинопатии — от кишечника к головному мозгу и обратно (M.L. Arotcarena et al., 2020). С помощью современных, более детальных техник микроскопии (наноскопия) появилась возможность более детальной визуализации телец Леви:

было показано, что они содержат не только α -синуклеин, но также мембраны, везикулярные структуры и органеллы, имеют разные стадии созревания, которые могут коррелировать с их нейротоксичностью. С помощью метода криоэлектронной микроскопии показано, что существуют разные штаммы α -синуклеина, которые могут быть ответственны за разные типы синуклеинопатии и обладать разной токсичностью. В одном из исследований показано вовлечение в патогенез идиопатической БП глимфатической системы (нарушение ее работы было выявлено с помощью динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием для оценки оболочечного тока лимфы). В двух исследованиях 2-й фазы (SPARK — c1npanemab, PASADENA — prasinezumab), посвященных иммунотерапии α -синуклеина, не достигнуты первичные конечные точки, что поднимает вопрос о том, является ли α -синуклеин адекватной мишенью для иммунотерапии.

Среди наиболее важных результатов исследований по другим двигательным расстройствам следует отметить описание в 2020 г. нового гена *JAM2*, гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации которого являются еще одной генетической причиной кальцификации базальных ядер (L.V. Schottlaender et al., 2020). Целая серия новых фундаментальных работ за прошедший год была посвящена таупатиям. В работе R. Simone et al. представлены результаты влияния антисмысловых транскриптов (NAT, natural antisense transcripts) на экспрессию гена *MAPT* на животных моделях. На примере транскрипта *MAPT-AS1* показано, что он может ингибировать трансляцию тау-белка, в связи с чем сайленсинг (подавление экспрессии) *MAPT-AS1* приводит к повышению уровня тау в нейронах и наоборот. Планируются дальнейшие исследования роли транскрипта *MAPT-AS1* в патогенезе таупатий, включая КБД и ПНП. В исследовании W. Zhang et al. с помощью криоэлектронной микроскопии идентифицированы два типа филаментов тау при КБД. Дальнейшие исследования в данной области

могут способствовать появлению новых диагностических и терапевтических опций для таупатий. В работе K. Tagai et al. обсуждаются возможности высококонтрастной визуализации тау-патологии *in vivo* при БА и других таупатиях с использованием нового лиганда ^{18}F -PM-PBB3, с помощью которого показана потенциальная возможность не только дифференцировать БА и другие таупатии друг от друга, но также отслеживать стадии развития заболевания.

На лекции, посвященной клиническим исследованиям при БП, обсуждали причины неудачных исходов исследований нозомодифицирующей терапии при данном заболевании. К ряду основных проблем относят: 1) большую фенотипическую гетерогенность

БП (предлагается отдельно анализировать генетические и спорадические случаи, а также учитывать фенотипическую гетерогенность последних; исключать случаи с заведомо известной сочетанной патологией – БА при ДТЛ, сосудистые заболевания); 2) включение в исследования пациентов с уже развернутой стадией БП (более рациональным представляется включать пациентов на продромальной стадии, что требует разработки дополнительных биомаркеров).

Следующий Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений запланирован на 15–18 сентября 2022 г. Проведение Конгресса наконец-то ожидается в очном формате в Мадриде (Испания), что внушает большой энтузиазм и оптимизм.

Предварительные результаты Всероссийского анкетирования пациентов с болезнью Паркинсона

11 апреля 2021 г. под эгидой Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, а также межрегиональной общественной пациентской организации “Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений” было инициировано исследование-опрос “Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона”, целью которого явилось исследование качества медицинской помощи пациентам с болезнью Паркинсона путем анализа опыта пациентов. О том, как разрабатывалась анкета и как проводилось анкетирование, было подробно рассказано в № 1 нашего Бюллетеня за 2021 г.

К настоящему времени онлайн-опрос прошли более 600 пациентов, однако часть данных, представленных в бумажных анкетах, пока находится в обработке. Тем не менее некоторые предварительные результаты опроса уже сейчас вызывают несомненный интерес.

На рис. 1 представлена география участников анкетирования. Лидерами по количеству опрошенных стали Волгоградская, Оренбургская области и Башкортостан. Тем не менее на карте представлены практически все регионы нашей страны. В связи с этим организаторы этой работы выражают благодарность всем специалистам, принявшим активное участие в проекте и поддержавшим его.

В анкету были включены вопросы, касающиеся некоторых аспектов диагностического процесса при болезни Паркинсона, например время до постановки диагноза, сроки попадания к врачу-специалисту, препараты, с которых было начато лечение болезни Паркинсона, и многие другие.

Предварительно анкету заполнили 39% мужчин и 61% женщин в возрасте от 28 до 88 лет (средний возраст составил $63,3 \pm 7,7$ года). Из них 53,9% пациентов имеют высшее образование, 40% – среднее; 70% опрошенных пациентов не работают в настоящее время, 20,2% пациентов работают

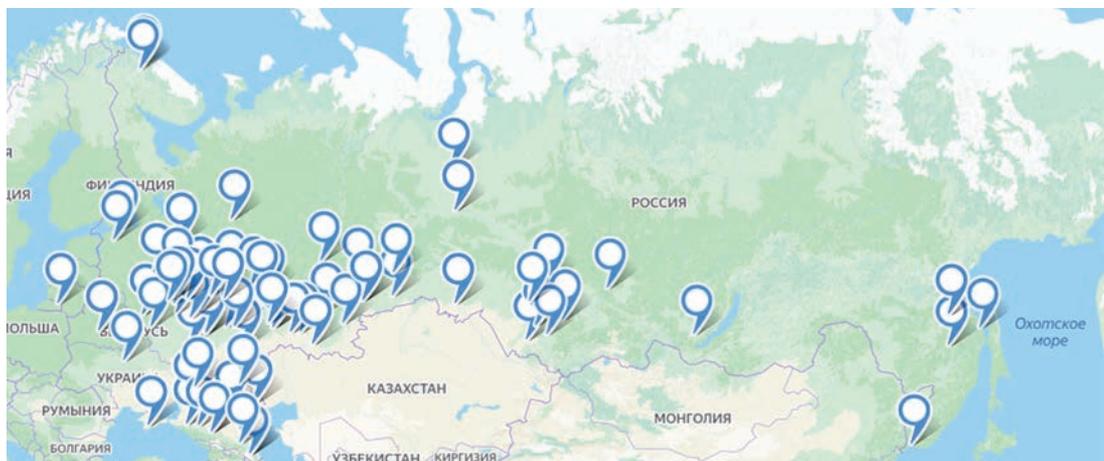


Рис. 1. География участников анкетирования.

полный рабочий день, 9,8% работают по графику неполного рабочего дня.

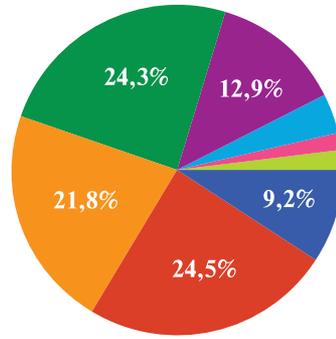
Большая часть заполнивших анкету страдает болезнью Паркинсона от 1 до 5 лет (40%), при этом среди опрошенных 6,5% составили пациенты, которые болеют более 15 лет, и столько же (6,5%) пациентов, болеющих менее 1 года.

Лишь 9,2% пациентов обратились к врачу сразу после появления первых симптомов (рис. 2), 12,9% обратились к врачу только через 2–5 лет после манифестации клинических проявлений, а у 3,5% пациентов от появления первых симптомов до обращения к врачу прошло более 5 лет.

Большинство пациентов (45,6%) впервые узнали о диагнозе от невролога по месту жительства, 22,1% получили диагноз в специализированном центре; 22,9% на этот вопрос ответили “другое” (рис. 3). В комментариях к этому ответу пациенты писали: “догадался сам”, “заметили близкие или знакомые”, “увидел программу о болезни по телевизору”, “прочитал о симптомах в интернете”, “увидел статью в газете”.

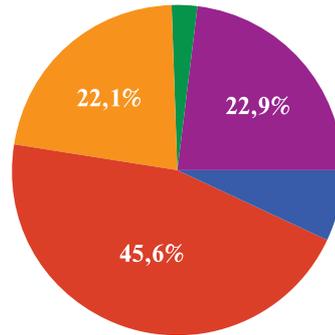
На вопрос (подразумевающий доступность невролога) о том, как быстро пациенты попали к неврологу, чтобы подтвердить диагноз, 36,4% ответили, что попали сразу, тогда как 37,5% ждали от 1 до 6 мес, а 8,6% ожидали 6–12 мес (рис. 4). Вопрос не подразумевал канал, в рамках которого было обращение в лечебное учреждение (обязательное медицинское страхование, платная медицинская помощь), поэтому в этом отношении трудно сделать какие-то определенные выводы.

В одном из исследований, проведенных в США, было показано, что только 48% пациентов с болезнью Паркинсона были консультированы неврологом в первые 2 года после постановки диагноза (остальные наблюдались и лечились врачами общей практики, семейными врачами, терапевтами). В этой же работе было показано, что те, кто наблюдался у невролога, имели более низкий риск переломов, более редкие госпитализации, более низкие риски ятрогенных психозов и более высо-



■ Сразу ■ 1–6 мес ■ 6–12 мес ■ 1–2 года
■ 2–5 лет ■ ≥5 лет ■ Не помню ■ Другое

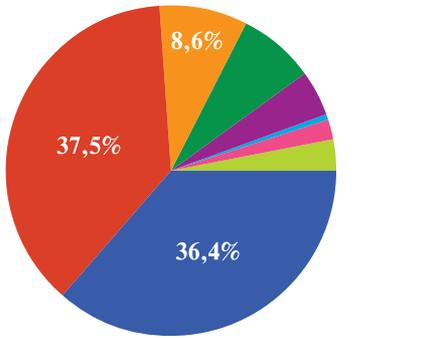
Рис. 2. Ответы на вопрос: “Сколько времени прошло после появления первых симптомов болезни Паркинсона, прежде чем Вы обратились к врачу?”



■ От терапевта в поликлинике по месту жительства
■ От невролога в поликлинике по месту жительства
■ От невролога-паркинсолога (например, в специализированном центре)
■ Не помню
■ Другое

Рис. 3. Ответы на вопрос: “От кого Вы впервые услышали предположение, что у Вас может быть болезнь Паркинсона?”

кую выживаемость [1]. В нашей стране, как правило, терапевты или врачи общей практики не имеют опыта ведения пациентов с болезнью Паркинсона. Очевидно, что существует необходимость в проведении обучения для терапевтов, в том числе для того, чтобы врач мог вовремя заподозрить болезнь Пар-



■ Сразу ■ 1–6 мес ■ 6–12 мес ■ 1–2 года
 ■ 2–5 лет ■ ≥5 лет ■ Не помню ■ Другое

Рис. 4. Ответ на вопрос: “Как быстро Вы попали на консультацию к неврологу, чтобы подтвердить диагноз?”

кинсона и направить к специалисту-неврологу. Особая настороженность должна быть в отношении пациентов с немоторными симптомами, например запорами.

Доступность мультидисциплинарной команды для пациентов с паркинсонизмом является проблемой во всем мире, в ряде случаев такие программы поддерживаются не только государственной системой здравоохранения, но и крупными благотворительными фондами и пациентскими сообществами. В последнее время появляется всё больше публикаций, посвященных роли отдельных специалистов мультидисциплинарной команды (невролога, реабилитолога, психиатра, уролога, терапевта, гастроэнтеролога, медицинской сестры и т.д.) в ведении пациентов с болезнью Паркинсона, а также отражающих значимость телемедицинской помощи этой категории пациентов и необходимость обучения (в том числе среднего медицинского персонала) [2–5].

Еще один интересный вопрос, который был включен в анкету, касался дополнительных методов обследования, назначенных пациенту до постановки диагноза болезни Паркинсона. Несомненно, этот диагноз на сегодняшний день остается клиническим, но на приемах врачи постоянно слышат от пациентов вопрос о необходимости тех или иных дополнитель-

ных методов обследования с целью объективного подтверждения диагноза. Из общего числа анкетированных 1,1% пациентов ответили о прохождении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/позитронно-эмиссионной томографии, у 18,3% была проведена транскраниальная сонография черной субстанции, у 70% – магнитно-резонансная томография головного мозга, у 9,4% – рентгеновская компьютерная томография головного мозга. В известной степени в “провокационных” целях в варианты ответов были включены также рутинная электроэнцефалография и реоэнцефалография, которые не имеют диагностического значения при болезни Паркинсона; тем не менее 10,5% пациентов дали ответ, что им проводилась электроэнцефалография, а 3,8% – реоэнцефалография (при том что последний метод давно устарел и в современной клинической неврологии уже практически не применяется).

С какого препарата начинать лечение болезни Паркинсона? Этот вопрос встает перед каждым специалистом, который выставляет такой диагноз. На выбор препарата влияет множество факторов. На рис. 5 представлены основные препараты, которые назначались первыми (в % от количества ответивших пациентов).

Представляет также интерес доля пациентов, в отношении которых было принято решение воздержаться от терапии болезни Паркинсона. По результатам опроса таких пациентов оказалось 0,8%.

Большую часть опрошенных составили пациенты со 2-й и 3-й стадиями болезни Паркинсона (28,3 и 37,5% соответственно), однако в анкетировании участвовали также пациенты с начальными (1-я стадия – 13,5%) и поздними (4-я стадия – 8,9%, 5-я стадия – 1,1%) стадиями.

На рис. 6 показано распределение ответов пациентов касательно их опыта и удовлетворенности тем, как им сообщили диагноз. В целом удовлетворены тем, как они получили информацию о диагнозе болезни Паркинсона, были 71,4% пациентов. Интересно, что



Рис. 5. Распределение препаратов для начальной терапии болезни Паркинсона по результатам опроса. Ответ на вопрос: “Какой(ие) препарат(ы) был(и) назначен(ы) первым(и) после постановки диагноза болезни Паркинсона?” Можно выбрать несколько вариантов ответа.

аналогичный вопрос, проведенный в 11 европейских странах, по данным Европейской ассоциации по болезни Паркинсона, показал, что 50% пациентов не были удовлетворены тем, как им сообщили диагноз [6].

Как показывают исследования, особенности и нюансы процедуры сообщения диагноза пациенту с болезнью Паркинсона значительно влияют на качество жизни даже через много лет после первой консультации [6]. В этой связи вызывает оптимизм столь высокий процент положительных ответов российских пациентов.

Несмотря на то что онлайн-опрос завершился 30 сентября 2021 г., в настоящее время продолжается получение и внесение данных бумажных анкет, окончательные результаты этой работы будут опубликованы позже. Из трудностей в реализации проекта необходимо отметить большой объем информации, которую пришлось проанализировать и вспомнить пациентам для адекватного ответа на предла-

гаемые вопросы. Тем не менее первые результаты весьма интересны и перспективны, а география проекта, несомненно, впечатляет. Мы благодарим всех пациентов и врачей, которые потратили свое время и силы на помощь в реализации этой идеи и надеемся на дальнейшее сотрудничество.

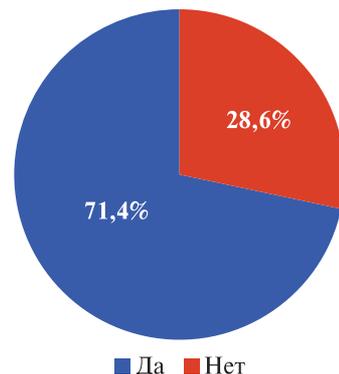


Рис. 6. Ответ на вопрос: “Были ли Вы удовлетворены тем, как Вам сообщили диагноз болезни Паркинсона?”

Список литературы

1. Willis AW, Schootman M, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Neurologist care in Parkinson disease: a utilization, outcomes, and survival study. *Neurology* 2011;77:851-7.
2. van Munster M, Stümpel J, Thielen F, Pedrosa DJ, Antonini A, Côté D, Fabbri M, Ferreira JJ, Růžička E, Grimes D, Mestre TA. Moving towards integrated and personalized care in Parkinson's disease: A framework proposal for training Parkinson nurses. *Journal of Personalized Medicine* 2021;11:623.
3. Radder DLM, de Vries NM, Rixen NP, Diamond SJ, Gross D, Gold DR, Heesakkers J, Henderson E, Hommel ALAJ, Lennaerts HH, Busch J, Dorsey RE, Andrejack J, Bloem BR. Multidisciplinary care for people with Parkinson's disease: The new kids on the block! *Expert Review of Neurotherapeutics* 2019;19:145-57.
4. Prell T, Siebecker F, Lorrain M, Tönges L, Warnecke T, Klucken J, Wellach I, Buhmann C, Wolz M, Lorenzl S, Herbst H, Eggers C, Mai T. Specialized staff for the care of people with Parkinson's disease in Germany: an overview. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9:8.
5. Schober M, Lehwaldt D, Rogers M, Steinke M, Turale S, Pulcini J, Rouse J, Stewart D. Guidelines on advanced practice nursing. International Council of Nurses. Geneva, Switzerland: International Council of Nurses; 2020. 40p. Available from: https://www.icn.ch/system/files/documents/2020-04/ICN_APN%20Report_EN_WEB.pdf Accessed 2021 Dec 02.
6. Schrag A, Modi S, Hotham S, Merritt R, Khan K, Graham L, a on behalf of the European Parkinson's Disease Association. Patient experiences of receiving a diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2018;265:1151-7.

По поручению Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений материал подготовила Е.В. Бриль



НЕЙРОФОРУМ 2022

V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений

2–3 июня 2022 г.

2–3 июня 2022 г. в Москве в рамках НЕЙРОФОРУМА 2022 пройдет V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Организаторами традиционно выступают Научный центр неврологии и Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений – это крупнейшее регулярное научно-практическое мероприятие в нашей стране для специалистов, интересующихся данной областью неврологии. Пятый по счету Конгресс можно считать нашим первым “мини-юбилеем”, на котором самое время подвести итоги работы Общества и оценить дальнейшие перспективы фундаментальных и клинических исследований по проблемам расстройств движений.

Ключевые темы Конгресса в 2022 г.

- Новые возможности лечения болезни Паркинсона.
- Болезнь Паркинсона и коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2.
- Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях.
- Расстройства движений в зеркале персонифицированной медицины.

- Ботулинотерапия и другие специальные методы лечения пациентов с расстройствами движений.
- Орфанные заболевания, сопровождающиеся расстройствами движений.
- Фундаментальные и экспериментальные аспекты изучения расстройств движений.
- Социальные аспекты двигательных расстройств.

На мероприятии будет представлен весь спектр новейших достижений в области диагностики и лечения пациентов с двигательными расстройствами, а также дан обзор современных достижений нейронаук в изучении этиологии и молекулярного патогенеза болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваний. Ожидается участие в Конгрессе более 2000 специалистов из разных регионов России и других стран. Мы надеемся, что, как и в прошлые годы, Конгресс привлечет большое внимание молодых специалистов, ординаторов и аспирантов, вдохновит их на выбор профессии и становление в ней.

Участие в Конгрессе бесплатное по предварительной регистрации. Мероприятие планируется к аккредитации баллами НМО. Место проведения Конгресса: гостиница “Рэдиссон Славянская”, пл. Европы, 2. Форма участия: очно-заочная. Ждем вас на V Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений и НЕЙРОФОРУМЕ 2022 в Москве.

Председатели НЕЙРОФОРУМА 2022 и V Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений



Пирадов Михаил Александрович
академик РАН,
директор ФГБНУ “Научный центр неврологии”



Илларионов Сергей Николаевич
член-корреспондент РАН,
президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений,
заместитель директора по научной работе ФГБНУ “Научный центр неврологии”

Научно-организационный комитет:

Е.В. Гнедовская	Д.В. Похабов
В.Л. Голубев	И.Г. Смоленцева
З.А. Залялова	М.М. Танащян
О.С. Левин	А.А. Томский
И.В. Литвиненко	Е.Ю. Федотова
О.Р. Орлова	Н.Н. Яхно

Место и формат проведения:

Очно в гостинице “Рэдиссон Славянская” (Москва, пл. Европы, 2) + онлайн-трансляция мероприятия

Контактная информация:

e-mail: info@myneurology.ru
www.myneurology.ru

Новые возможности МР-направленного фокусированного ультразвука в лечении расстройств движений

МР-направленный фокусированный ультразвук (МР-ФУЗ) является новой, бурно развивающейся технологией функциональной стереотаксической нейрохирургии. Абляционные операции с использованием МР-ФУЗ позволяют неинвазивно и с высокой эффективностью осуществлять симптоматическую коррекцию дрожательного гиперкинеза при болезни Паркинсона (БП) и эссенциальном треморе, при этом чаще всего речь идет об односторонних вмешательствах у пациентов с латерализацией гиперкинеза.

Гораздо меньший опыт накоплен в мире для двусторонних деструктивных операций с использованием МР-ФУЗ, поскольку такие операции (как это показывает многолетняя практика радиочастотной термодеструкции и криодеструкции) могут быть сопряжены с высоким риском возможных осложнений. Сравнительно малоизученной областью является также и МР-ФУЗ-хирургия различных форм дистонии. Важные ответы на нерешенные вопросы в этой области дают две статьи, недавно опубликованные в международных научных журналах.

M.N. Gallay et al. представили результаты двусторонней МР-направленной паллидоталамотрактомии фокусированным ультразвуком при БП [1]. Как известно, история двусторонней стереотаксической нейрохирургии при БП ведет отсчет с конца 1940-х годов, и многие работы были опубликованы еще до появления препаратов леводопы. При этом клинические результаты хирургии с самого начала были довольно впечатляющими, особенно учитывая отсутствие на тот момент современных методов навигации. С появлением противопаркинсонической терапии интерес к данной теме на время утих,

но вновь возродился в 1990–2000-х годах после основополагающей работы L.V. Laitinen et al., посвященной возможностям паллидотомии при БП [2]. Позже во всем мире стала доминировать глубокая стимуляция мозга (DBS), которая позволяет добиться двустороннего контроля симптомов и относится к нейромодулирующим, а не деструктивным вмешательствам. Однако до сих пор многие пациенты даже при формальном соответствии критериям DBS по тем или иным причинам отказываются от проведения вмешательства, что говорит о необходимости поиска альтернативного лечебного подхода для данной группы больных. С появлением МР-ФУЗ как более безопасного и точного метода воздействия появилась необходимость изучения возможности его двустороннего применения у пациентов с БП.

Клиническая эффективность и побочные эффекты МР-ФУЗ ограничиваются выбранной областью воздействия. Использование в качестве мишени при БП эфферентных волокон, которые идут от внутреннего сегмента бледного шара к таламусу, было впервые предложено еще в 1942 г. [3], а с 2011 г. данный подход стали использовать при МР-ФУЗ. Такое вмешательство получило название паллидоталамической трактомии (ПТТ) и подразумевает воздействие на участок паллидоталамического пути на уровне поля Фореля Н1. Функционально ПТТ соответствует оптимизированной паллидотомии, так как позволяет достичь выраженного уменьшения ингибирующего воздействия внутреннего сегмента бледного шара на таламус, тем самым увеличивая его активирующее влияние на кору головного мозга (при отсутствии прямого воздействия на таламус и снижении риска пора-

жения внутренней капсулы и зрительного нерва).

В упомянутой статье M.N. Gallay et al., посвященной двусторонней МР-ФУЗ-ПТТ, оперативное вмешательство было предложено пациентам, которые отказывались от проведения DBS и соответствовали следующим критериям отбора: 1) идиопатическая БП, смешанная или дрожательная форма; 2) не менее 1 года резистентности к терапии препаратами леводопы (период “включения” с хорошим контролем симптоматики наблюдался в течение <50% активного бодрствования, наличие выраженных периферических побочных эффектов, которые не позволяют достичь оптимальной дозы леводопы, выраженные дискинезии и моторные флуктуации); 3) значительная (3–4 балла по 4-балльной шкале) выраженность симптомов; 4) значительное снижение качества жизни (3–4 балла по 4-балльной шкале); 5) оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) 20/30 баллов и выше. Двустороннее оперативное вмешательство проводилось поэтапно или одновременно. При этом для одновременного проведения двусторонней МР-ФУЗ-ПТТ отбирались пациенты без когнитивных нарушений и атрофических изменений головного мозга. Подробное описание стандартизированного протокола операции было опубликовано авторами ранее [4, 5]. Пациентам, которым первый этап МР-ФУЗ-ПТТ проводился до 2017 г., во время операции на второй стороне одновременно выполнялось повторное воздействие на первую сторону для увеличения размера очага. Динамическое наблюдение проводилось в течение не менее 12 мес после второго оперативного вмешательства. Первичные конечные точки включали оценку по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) в периодах “включения” и “выключения”, оценку выраженности дискинезий, дистонии, нарушений сна, болевого синдрома, уменьшение суточной дозы противопаркинсонических препаратов, а также субъективную оценку пациентами общего улучшения симптомати-

ки и уменьшения тремора. При этом через 1 год после второй операции оценка по UPDRS выполнялась только в периоде “выключения”, так как 7 из 10 пациентов прекратили прием препаратов леводопы. Вторичные конечные точки включали оценку по шкале MoCA, опроснику активности повседневной жизни (ADL), опроснику оценки качества жизни Всемирной организации здравоохранения (WHOQOL) и госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (HADS). При этом оценка по шкале MoCA проводилась до и через 2 дня после каждой операции, а также через 1 год после вмешательства на второй стороне.

В исследование было включено 10 пациентов (на момент первого оперативного вмешательства средний возраст составил 63 ± 5 лет, длительность заболевания $10,2 \pm 4,6$ года). Стадия заболевания по Хён-Яру до первой операции варьировала от 1 до 4 и в среднем составила 2,7, до второго вмешательства – от 2 до 3, в среднем 2,5. Восемью пациентам проводилась поэтапная МР-ФУЗ-ПТТ, при этом интервал между операциями составил 20 ± 10 мес, 2 пациентам проводилось одновременное воздействие на обе стороны. Общий период наблюдения от первого оперативного вмешательства составил 36 ± 15 мес.

Общий балл по шкале UPDRS в периоде “выключения” через год после второй МР-ФУЗ-ПТТ снизился на 52% по сравнению с исходным показателем в периоде “включения” ($p < 0,007$). Было показано, что через 1 год после второго оперативного вмешательства в периоде “включения” в сравнении с исходными данными выраженность тремора уменьшилась на 91% ($p = 0,006$), ригидности дистальных отделов конечностей – на 67% ($p = 0,006$), олигобрадикинезии – на 54% ($p = 0,01$). Нарушения походки и поствуральная неустойчивость в целом не изменились по сравнению с исходным уровнем (средний балл улучшился на 13% ($p = 0,67$) и снизился на 5,3% ($p = 0,83$) соответственно). Выраженность речевых нарушений увеличилась на 58% ($p = 0,06$), при этом сразу после операции на

второй стороне ухудшение наблюдалось только у 1 пациента, а через 1 год после вмешательства — у 5, среди оставшихся пациентов у 1 наблюдалось улучшение речи, а у остальных 4 состояние оставалось неизменным. При этом наблюдалось развитие не дизартрии как таковой, а иных нарушений — гипофонии, тахифемии и трудностей инициации речи. Дискинезии регрессировали у 4 из 4 пациентов (100%), дистония — у 4 из 5, а нарушения сна — у 3 из 4 пациентов. Выраженность болевого синдрома уменьшилась на 89%. Суточная доза препаратов леводопы уменьшилась в среднем с 690 ± 250 до 110 ± 190 мг через 12 мес после второй операции. На конец наблюдения 7 из 10 пациентов полностью прекратили прием противопаркинсонической терапии и все пациенты перестали принимать агонисты дофаминовых рецепторов.

Достоверных изменений когнитивного статуса после двусторонних операций отмечено не было. Средний балл по шкале MoCA на исходном уровне составлял 28 ± 2 (диапазон: 26–30), перед вторым вмешательством — 28 ± 2 (диапазон: 25–30), через год после двусторонней МР-ФУЗ-ПТТ — 28 ± 3 (диапазон: 20–30). При этом на конец наблюдения у 2 пациентов отмечалось улучшение выполнения теста, у 7 пациентов результаты остались без изменений. Ухудшение было зафиксировано только у 1 пациента как на 2-й день после второго вмешательства (–3 балла от исходного уровня), так и через 1 год после него (–6 баллов от исходного уровня). Статистически значимых изменений при оценке по ADL, WHOQOL, HADS не отмечалось.

У пациентов не наблюдалось развития кровотечения, инфекционных осложнений, баллизма или парезов. Также не было зафиксировано появления спутанности сознания, суицидальных мыслей или иных психических нарушений. Все пациенты могли быть выписаны через 1 сут после проведения операции. У 1 пациента после МР-ФУЗ-ПТТ развились икота, затруднения дыхания и речи, которые сохранялись на протяжении длительного периода, но полностью регрессировали в

течение 10 мес. Один пациент в первый послеоперационный день после второй операции дважды упал, каких-либо повреждений не наблюдалось. При этом уже в течение первых послеоперационных недель его походка стала улучшаться и через 3 мес после операции превысила исходный дооперационный уровень. Также у 1 пациента через 1 год после двусторонней МР-ФУЗ-ПТТ возникли эпизоды неконтролируемого смеха и блефароспазм, последний наблюдался преимущественно при эмоциональной нагрузке.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности двусторонней МР-направленной паллидотрактомии методом фокусированного ультразвука. В первую очередь оперативное вмешательство положительно влияет на выраженность моторных симптомов в конечностях (уменьшение тремора, ригидности и гипокинезии), а также способствует значительному регрессу дискинезий, дистонии и болевого синдрома. Аксиальные симптомы после проведения двусторонней МР-ФУЗ-ПТТ оставались без изменений. В отдельных случаях наблюдалось нарастание речевых нарушений, что может свидетельствовать о необходимости логопедических занятий на этапе планирования вмешательства и в послеоперационном периоде. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования, проведенные на более крупных выборках.

В статье S. Horisawa et al. представлены результаты пилотного исследования МР-направленной вентро-оральной (Vo) таламотомии фокусированным ультразвуком при фокальной дистонии кисти [6]. Актуальность данной публикации состоит в том, что до сих пор эффективность МР-ФУЗ-таламотомии в лечении фокальной дистонии кисти (ФДК) до конца не изучена, в литературе ранее было описано только 2 подобных случая [7, 8]. Авторы исследования поставили перед собой цель оценить эффективность ФУЗ-таламотомии в лечении ФДК в динамике.

Набор пациентов в данное одноцентровое открытое проспективное исследование прово-

дился в период с апреля 2017 г. по май 2018 г. Критерии исключения включали: наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения или стереотаксической операции на головном мозге, нескорректированная сердечно-сосудистая патология, коагулопатия, нестабильное психическое состояние, когнитивные нарушения ($<24/30$ баллов по шкале MMSE), коэффициент плотности костей черепа $\leq 0,3$. Всем участникам проводилась МР-ФУЗ-таламотомия, мишенью служило Vo-ядро таламуса. Для оценки эффективности вмешательства выраженность симптомов при наличии у пациентов писчего спазма оценивалась по шкале WCRS (Writer's Cramp Rating Scale; более высокие баллы свидетельствуют о большей тяжести состояния), при наличии спазма музыканта – по шкале TMDS (Tubiana Musician's Dystonia Scale; более низкие баллы говорят о большей выраженности симптомов). Во всех случаях также проводилась оценка выраженности дистонии по шкале ADDS (Arm Dystonia Disability Scale; более низкие баллы указывают на большую инвалидизацию). Оценка проводилась до операции, через 3 и 12 мес после оперативного вмешательства.

В исследование было включено 10 пациентов (средний возраст $43,2 \pm 9,8$ года, 9 мужчин и 1 женщина) с тяжелой ФДК (оценка по TMDS <3 и/или по WCRS >8). У 5 пациентов наблюдались дистония музыканта и писчий спазм, у 3 – изолированный писчий спазм и у 2 дистония проявлялась во время игры в дартс, при этом у одного из них она сопровождалась также писчим спазмом. Продолжительность симптоматики на момент оперативного вмешательства составила $9,8 \pm 8,4$ года.

У 9 пациентов с писчим спазмом после проведенной операции сумма баллов по WCRS снизилась на 71,4% (диапазон: 0–100%) через 12 мес ($6,1 \pm 2,9$ на исходном уровне; $1,8 \pm 3,3$ через 12 мес; $p = 0,011$). У всех 5 пациентов с дистонией музыканта отмечалось значительное улучшение по шкале TMDS – от $1,4 \pm 0,5$ (диапазон: 1–2) на исходном уровне до $5,0$ через 12 мес после операции ($p < 0,0001$). Оценка по шкале ADDS проводи-

лась во всей группе, и этот показатель значительно улучшился – с $58,7 \pm 14,3\%$ (диапазон: 30,0–77,1%) на исходном уровне до $81,6 \pm 22,9\%$ (диапазон: 42,9–100%) через 12 мес вмешательства ($p = 0,025$). Таким образом, по всем используемым шкалам в целом было показано статистически значимое улучшение симптомов. На момент включения в исследование 5 пациентов не работали из-за выраженности симптомов; через 12 мес после МР-ФУЗ-таламотомии четверо из них вернулись к работе, а 1 пациент из-за недостаточного эффекта остался безработным.

Рецидив дистонии через 3 мес после операции наблюдался у 3 пациентов. У 4 пациентов после вмешательства наблюдалось развитие дизартрии, у 2 – паралича лицевого нерва, при этом нарушения носили преходящий характер во всех случаях, кроме одного, когда дизартрия сохранялась и через 1 год после операции. Паралич лицевого нерва в обоих случаях развился из-за непреднамеренного поражения внутренней капсулы. Единственным серьезным нежелательным явлением, зафиксированным во время исследования, была суицидальная попытка у пациента через 2 мес после операции. Выяснилось, что пациент страдал от депрессивного расстройства, в прошлом у него наблюдались неоднократные суицидальные действия, и он преднамеренно скрыл эту информацию перед включением в исследование.

Результаты проведенного исследования показали, что МР-направленная ФУЗ-Vo-таламотомия значительно улучшает симптомы при ФДК. Единственным стойким нежелательным явлением через 12 мес после операции была дизартрия у 1 пациента. Результаты проведенного исследования в целом совпадают с предыдущей работой этих же авторов по изучению эффективности радиочастотной Vo-таламотомии при ФДК [9]. У 3 пациентов отмечался рецидив симптоматики через 3 мес после МР-ФУЗ-таламотомии. Интересно, что при использовании другой абляционной методики – радиочастотной Vo-таламотомии – рецидив также может наступить у 10%

пациентов, что происходит из-за недостаточного поражения мишени или неверной цели. При проведении нейровизуализации у пациентов с рецидивом было показано, что область поражения располагалась латеральнее предполагаемой цели, возможно, это и привело к возвращению симптомов дистонии.

Несмотря на ограничения (короткий период наблюдения, небольшой размер выборки), данные проведенного пилотного исследования продемонстрировали, что МР-ФУЗ- V_0 -таламотомия может быть альтернативным вариантом лечения для пациентов с ФДК. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований с большим размером выборки и более длительным периодом наблюдения.

Список литературы

1. Gallay MN, Moser D, Magara AE, Haufler F, Jeanmonod D. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up. *Frontiers in Neurology* 2021;12:601153.
2. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI, Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery* 1992;76:53-61.
3. Meyers R. Surgical interruption of the pallidofugal fibers. Its effect on the syndrome of paralysis agitans and technical considerations in its application. *New York State Journal of Medicine* 1942;42:317-25.
4. Gallay MN, Moser D, Rossi F, Magara AE, Strasser M, Bühler R, Kowalski M, Pourtehrani P, Dragalina C, Federau C, Jeanmonod D. MRgFUS pallidothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience. *Frontiers in Surgery* 2020;6:76.
5. Gallay MN, Moser D, Federau C, Jeanmonod D. Anatomical and technical reappraisal of the pallidothalamic tractotomy with the incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound. A technical note. *Frontiers in Surgery* 2019;6:2.
6. Horisawa S, Yamaguchi T, Abe K, Hori H, Fukui A, Iijima M, Sumi M, Hodotsuka K, Konishi Y, Kawamata T, Taira T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for focal hand dystonia: a pilot study. *Movement Disorders* 2021;36:1955-9.
7. Horisawa S, Yamaguchi T, Abe K, Hori H, Sumi M, Konishi Y, Taira T. A single case of MRI-guided focused ultrasound ventro-oral thalamotomy for musician's dystonia. *Journal of Neurosurgery* 2019;131:384-6.
8. Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. *Neurology* 2017;89:771-5.
9. Horisawa S, Taira T, Goto S, Ochiai T, Nakajima T. Long-term improvement of musician's dystonia after stereotactic ventro-oral thalamotomy. *Annals of Neurology* 2013;74:648-54.

Рефераты

**Дофаминергическая
визуализация
и клинические предикторы
конверсии нарушений
поведения во время
REM-фазы сна в фенотипы
синуклеинопатий**

В международном многоцентровом исследовании оценивалось, может ли визуализация пресинаптических дофаминергических терминалей в совокупности с клиническими данными достоверно предсказать конверсию идиопатического нарушения поведения в REM-фазу сна при α -синуклеинопатии. Были получены данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с ^{123}I -йодфлупаном, проведенной у 344 пациентов и 256 здоровых добровольцев в 9 центрах. Изображения были обработаны при помощи технологии DaTQUANT с получением коэффициентов специфического связывания (SBR) для скорлупы и хвостатых ядер с двух сторон. Также были проанализированы следующие клинические данные: 1) общий балл 3-й части шкалы UPDRS (UPDRS III); 2) общий балл по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE); 3) наличие констипации; 4) гипосмии. Для оценки риска конверсии был проведен анализ выживаемости методом Каплана–Мейера. Для каждой переменной были рассчитаны отношения рисков с помощью регрессии Кокса. Определение наилучшего сочетания факторов риска осуществлялось при помощи линейной регрессии. Для поиска признаков, предсказывающих конверсию в паркинсонизм или деменцию, использовался байесов-

ский классификатор. После проверки качества данных были проанализированы данные 263 пациентов с нарушением поведения в REM-фазу сна ($67,6 \pm 7,3$ года, 229 мужчин) и 243 человек из контрольной группы ($67,2 \pm 10,1$ года, 110 мужчин). Развитие α -синуклеинопатии в течение периода наблюдения, который составил $26,2 \pm 20,8$ мес, отмечалось у 52 пациентов (20%). Наилучшей комбинацией факторов риска, которая могла бы предсказать конверсию, стало сочетание нейровизуализационных признаков дофаминергической дисфункции наиболее пораженной скорлупы ($p < 0,000001$), наличия констипации ($p < 0,000001$) и возраста старше 70 лет ($p = 0,0002$). Отношение рисков для них составило 5,71 (95% доверительный интервал 2,85–11,43). При этом, по данным байесовского классификатора, у пациентов с более высоким баллом по шкале MMSE и низкой асимметрией SBR в хвостатых ядрах было более вероятно развитие паркинсонизма, в то время как у пациентов с противоположной картиной – развитие деменции. Результаты работы показывают, что у пациентов с идиопатическим нарушением поведения в REM-фазу сна старше 70 лет с констипацией и признаками снижения нигропутьаминовой дофаминергической функции наблюдается высокий риск относительно быстрой конверсии в α -синуклеинопатию. Эти данные могут в дальнейшем использоваться для стратификации пациентов в клинических исследованиях. Кроме того, авторы статьи предлагают пороговые значения показателей ОФЭКТ, MMSE и UPDRS III, которые могут использоваться у отдельных пациентов

для оценки риска развития клинической α -синуклеинопатии.

Arnaldi D. et al. Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder. Brain. 2021;144:278–87.

**Уровень олигомеров
 α -синуклеина в ликворе
отражает динамику
тяжести двигательных
проявлений
при болезни Паркинсона
в когорте DeNoPa**

Гетерогенность клинических проявлений, а также значительный перекрест клинических и патоморфологических характеристик с другими нейродегенеративными заболеваниями затрудняют точность клинической диагностики болезни Паркинсона (БП), особенно на ее ранних стадиях. По этой причине продолжается поиск биомаркеров, которые могли бы улучшить диагностику и отражать прогрессирование заболевания. Одними из наиболее изучаемых являются биомаркеры, связанные с α -синуклеином (α -син). Целью работы было выявить: 1) являются ли уровни общего, олигомерного и фосфорилированного в положении Ser129 α -синуклеина (ф- α -син), а также общего тау, фосфорилированного тау-181 (ф-тау-181) и β -амилоида 1–42 (1) информативными в качестве диагностических маркеров БП; 2) изменяются ли эти параметры по мере прогрессирования заболевания; 3) коррелируют ли они с двигательными и когнитивными показателями прогрессирования БП в когорте De Novo Parkinson. В исследование были включены 94 пациента с вновь выявленной БП и 52 здоровых добровольца.



Всем участникам при включении в исследование и через 24 и 48 мес проводилась люмбальная пункция с анализом ликвора на определенные различные форм α -син, тау-белка и β -амилоида 1–42, а также клиническая оценка когнитивных и двигательных нарушений. Исходный уровень общего α -син ликвора был значительно ниже при вновь выявленной БП в сравнении со здоровыми испытуемыми, в то время как отношения олигомеры α -син/общий α -син и фосфорилированный/общий α -син были значительно выше в группе БП. При исследовании в динамике у пациентов с БП уровень олигомеров α -син увеличивался на протяжении всех 4 лет наблюдения и коррелировал с прогрессированием двигательных нарушений. У пациентов на поздних стадиях БП отмечался повышенный уровень олигомеров α -син в ликворе в сравнении с группой контроля. Можно заключить, что изменения биомаркеров ликвора по мере прогрессирования БП могут происходить нелинейно и зависят от стадии заболевания. Уровень олигомеров α -син в ликворе, по-видимому, увеличивается с нарастанием тяжести заболевания и отражает состояние скорее двигательных, чем когнитивных нарушений при БП.

Majbour N.K. et al. Cerebrospinal α -synuclein oligomers reflect disease motor severity in DeNoPa longitudinal cohort. Mov. Disord. 2021;36:2048-56.

Агрегаты α -синуклеина в обонятельном эпителии пациентов с изолированным нарушением поведения в REM-фазу сна

Изолированные нарушения поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (НПБДГ) у большинства, если не у всех пациентов являются ранней стадией α -синуклеинопатии. Выявление патологи-

ческого α -синуклеина (α -син) в периферических тканях пациентов с изолированным НПБДГ может позволить выявить среди них случаи, которые в дальнейшем приведут к развитию болезни Паркинсона (БП), деменции с тельцами Леви или мультисистемной атрофии, что необходимо для разработки терапии, направленной на предотвращение данных заболеваний. Метод индуцированной вибрации конверсии в реальном времени (RT-QuIC) позволяет выявить патологические формы α -син, способные к агрегации, как в ликворе, так и в обонятельном эпителии. Целью проведенного исследования было изучение возможностей RT-QuIC в выявлении агрегатов α -син в обонятельном эпителии пациентов с изолированным НПБДГ в сравнении с пациентами с БП и контрольной группой. Исследование проводилось в трех центрах в Австрии, Испании и Италии. Образцы обонятельного эпителия 63 пациентов с изолированным НПБДГ, 41 пациента с БП и 59 здоровых лиц были получены путем мазка из носовой полости и далее проанализированы методом RT-QuIC, проводившие анализ лица не знали диагноз пациентов. Средний возраст пациентов с изолированным НПБДГ составил 70 лет, 85,7% из них были мужчинами. Всем участникам проводилась оценка наличия и выраженности вегетативных, когнитивных и двигательных симптомов и нарушений обоняния. Патологические формы α -син, обладающие агрегационной способностью, были выявлены у 44,4% пациентов с изолированным НПБДГ, 46,3% пациентов с БП и 10,2% здоровых добровольцев. Чувствительность для выявления изолированного НПБДГ и БП среди контрольной группы составила всего 45,2%, но метод показал высокую специфичность (89,8%). Среди пациентов с

изолированным НПБДГ нарушения обоняния встречались у 78,6% участников с положительным и у 21,4% лиц с отрицательным результатом анализа ($p < 0,001$). Выявленность нарушений обоняния также преобладала у пациентов с НПБДГ при положительном тесте RT-QuIC ($p < 0,001$). Таким образом, результаты исследования доказывают, что метод RT-QuIC позволяет обнаружить агрегаты α -син в слизистой носа пациентов с изолированным НПБДГ и у больных БП. Хотя чувствительность RT-QuIC в проведенном исследовании оказалась умеренной, мазок из полости носа является простым и неинвазивным методом и может быть использован в составе скрининговой батареи тестов для выявления пациентов на продромальных стадиях α -синуклеинопатии. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния на чувствительность метода сроков взятия мазка, техники отбора проб, а также для лучшего понимания динамики распространения патологических форм α -син из обонятельной слизистой в другие области головного мозга при переходе НПБДГ в клиническую стадию α -синуклеинопатии.

Stefani A. et al. Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa of patients with isolated REM sleep behaviour disorder. Brain. 2021;144:1118-26.

Диагностика α -синуклеинопатий *in vivo*: сравнительное исследование биопсии кожи и методики RT-QuIC

На настоящий момент диагноз α -синуклеинопатий основывается в первую очередь на клинических критериях и часто приводит к ошибочной диагностике, что подтверждается патоморфологическими исследованиями. В последние годы успех в этой области был достигнут благодаря разработке тестов, способных обнаруживать

патологическую изоформу α -синуклеина (α -син) *in vivo*, таких как иммунофлуоресцентный анализ (ИФА) биоптатов кожи и индуцированная вибрацией конверсия синуклеина в реальном времени (RT-QuIC). Однако ИФА и RT-QuIC исследуют различные аспекты патологического α -син: ИФА позволяет обнаружить имеющиеся патологические агрегаты в нервах кожи, тогда как RT-QuIC определяет способность α -син к агрегации. Соответственно, диагностическая точность каждого теста в выявлении патологической формы α -син может отличаться, но прямого сравнения методов на момент начала исследования не проводилось. Целью работы было определить, является ли ИФА воспроизводимым методом обнаружения патологического α -син в биопсии нервов кожи и демонстрируют ли ИФА и RT-QuIC биоптата кожи и ликвора сопоставимую диагностическую точность в дифференциальной диагностике синуклеинопатий и других патологических состояний. В исследование было включено 90 пациентов, из них у 40 наблюдались α -синуклеинопатии (включая болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, деменцию с тельцами Леви и первичную вегетативную недостаточность), у остальных 50 – другие неврологические заболевания (в основном болезнь Альцгеймера, таупатии, сосудистый паркинсонизм или другие деменции). Диагнозы были установлены в соответствии с действующими диагностическими критериями. В группу контроля были набраны 24 пациента, преимущественно в нее вошли пациенты с периферическими невропатиями. Участникам исследования выполнялась биопсия кожи с проведением ИФА и RT-QuIC. Также пациентам, которым проводилась люмбальная пункция (9 пациентов с синуклеинопатиями, 24 пациента

с другим поражением центральной нервной системы и 16 пациентов из контрольной группы), осуществлялось исследование RT-QuIC на образцах ликвора. Иммунофлуоресцентный анализ соседних образцов кожи показал хорошую воспроизводимость результатов анализа. Кроме того, ИФА и RT-QuIC показали высокую чувствительность и специфичность в диагностике синуклеинопатий (соответственно, 90 и 100% при ИФА, 86 и 80% при RT-QuIC для биоптата кожи, 78 и 100% при RT-QuIC для ликвора) и их дифференцировании от других групп. При этом ИФА продемонстрировал более высокую диагностическую точность (97%), чем RT-QuIC (82% при исследовании биоптата кожи, 96% – ликвора). Данные ИФА и RT-QuIC при синуклеинопатиях в целом были сопоставимы при анализе как биоптата кожи, так и ликвора, что позволило авторам статьи сделать вывод о преимуществе менее инвазивных методов (биопсии кожи) перед анализом ликвора в качестве метода диагностики α -синуклеинопатий.

Donadio V et al. In vivo diagnosis of synucleinopathies: a comparative study of skin biopsy and RT-QuIC. Neurology. 2021;96:e2513-24.

Безопасность и эффективность глубокой стимуляции зубчатых ядер при мозжечковой атаксии

Несмотря на широкую распространенность различных поражений мозжечка и инвалидизацию пациентов, на сегодняшний день нет эффективных способов коррекции мозжечковых симптомов. В обозреваемой статье приводятся результаты рандомизированного двойного слепого перекрестного пилотного исследования по изучению безопасности и эффективности глубокой стимуляции зубчатых ядер мозжечка. Перед включением пациентов в исследование всем

проводилась навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция с частотой 1 Гц. Две фазы стимуляции (активная и пассивная), каждая из которых включала по 5 сеансов, выполнялись случайным образом с интервалом 4 нед. Для оперативного вмешательства отбирались пациенты с положительным ответом на стимуляцию (улучшение по шкале оценки атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA) на 30% при активной стимуляции в сравнении с плацебо). В исследование были включены 5 пациентов, у которых имела место спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа или атаксия вследствие очагового поражения мозжечка. Активная стимуляция и плацебо-стимуляция проводились с разницей в 3 мес. Первичной конечной точкой было уменьшение выраженности атаксии, которая оценивалась по шкале SARA, после активной стимуляции в сравнении с результатом после плацебо-стимуляции. Вторичными конечными точками были безопасность и переносимость процедуры, оценка качества жизни, общий балл по клинической шкале оценки тремора Фана–Толосы–Марин (The Fahn–Tolosa–Marin Clinical Rating Scale for Tremor, FTMRS) и шкале общего клинического впечатления пациента об изменении (Patient Global Impression of Change, PGI-C). По итогам исследования общий балл по шкале SARA у пациентов на фоне стимуляции не отличался от группы плацебо ($8,6 \pm 3,6$ и $10,1 \pm 4,1$ балла соответственно; $p = 0,223$). После активной стимуляции было выявлено улучшение в сравнении с плацебо по шкалам FTMRS ($18,0 \pm 17,2$ и $22,2 \pm 19,5$ балла соответственно; $p = 0,039$) и PGI-C ($p = 0,038$). Не было выявлено воздействия стимуляции на качество жизни пациентов ($p = 0,337$). Оперативное вмешательство пере-

носились удовлетворительно, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. У 1 пациента проводилась репозиция электрода. Таким образом, глубокая стимуляция зубчатых ядер является безопасной и хорошо переносимой процедурой, которая может уменьшить выраженность мозжечкового тремора. В обозреваемом исследовании на малой выборке пациентов стимуляция не приводила к уменьшению выраженности атаксии.

Cury R.G. et al. Safety and outcomes of dentate nucleus deep brain stimulation for cerebellar ataxia. Cerebellum. 2021; Sep 4. doi: 10.1007/s12311-021-01326-8.

Трансспинальная стимуляция постоянным током в лечении первичного ортостатического тремора

Первичный ортостатический тремор (ОТ) — редкое заболевание, которое характеризуется наличием у пациентов тремора ног с частотой 13–18 Гц в положении стоя и часто не поддается медикаментозной терапии. В качестве альтернативного метода лечения была предложена эпидуральная стимуляция спинного мозга, однако применение данного подхода ограничивается его высокой инвазивностью. Трансспинальная стимуляция постоянным током (tsDCS) является неинвазивным методом модуляции работы спинного мозга. Целью обозреваемого исследования было изучить потенциальную эффективность tsDCS в терапии первичного ОТ. В двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование было набрано 16 пациентов с первичным ОТ. Каждому пациенту проводилось 2 сеанса стимуляции, при каждом визите проводилась сначала плацебо-процедура, затем активная (катодная или анодная) tsDCS. Первичной конечной точкой была разница во

времени, которое пациенты могли провести стоя в вертикальном положении. Вторичные конечные точки включали количественную оценку тремора, измерение возбудимости кортикоспинальной системы, включая оценку коротколатентного афферентного торможения, и оценку по части “улучшение” шкалы общего клинического впечатления (The Clinical Global Impression — Improvement scale, CGI-I). Оценка проводилась до сеанса стимуляции, после плацебо-стимуляции, а также через 0–30 и 30–60 мин после активной процедуры tsDCS. После проведения активной tsDCS наблюдалось более длительное преходящее увеличение времени нахождения в вертикальном положении, чем после плацебо. При этом также отмечались объективное уменьшение тремора и субъективное улучшение состояния по шкале CGI-I. Катодная стимуляция уменьшала как амплитуду, так и частоту тремора, а также снижала кортикоспинальную возбудимость, тогда как анодная tsDCS влияла только на уменьшение частоты тремора. Результаты работы свидетельствуют, что после однократного сеанса tsDCS на уровне Th11–Th12 наблюдается уменьшение постральной неустойчивости у пациентов с первичным ортостатическим тремором. Это открывает новые возможности для экспериментальных вариантов лечения данной патологии с использованием курса сеансов стимуляции спинного мозга постоянным током.

Lamy J.C. et al. Trans-spinal direct current stimulation for managing primary orthostatic tremor. Mov. Disord. 2021;36:1835-42.

Анализ клинико-генетических особенностей PLA2G6-ассоциированного паркинсонизма

Паркинсонизм является наиболее распространенным симптомом

PLA2G6-ассоциированной нейродегенерации с началом во взрослом возрасте. Целью обозреваемого исследования было подробно охарактеризовать особенности паркинсонизма, связанного с мутациями в гене PLA2G6. В статье сообщается о 14 новых случаях паркинсонизма и проводится систематический обзор литературы. На основе 86 случаев из 68 семей было выявлено, что для PLA2G6-ассоциированного паркинсонизма характерен определенный фенотип. Заболевание начиналось в молодом возрасте (средний возраст — 23,0 года) с экстрапирамидных проявлений (паркинсонизм/дистония), нарушений походки/неустойчивости или когнитивных/психических нарушений. В 20,1% случаев заболевание манифестировало изолированными психическими проявлениями, в ~10% — изолированной дистонией стопы. Паркинсонизм выявлялся при манифестации заболевания или в течение первого года болезни у 66,2% пациентов, в остальных случаях он развивался в течение первых 3 лет заболевания. Почти в половине случаев наблюдался акинетико-ригидный паркинсонизм, у 53,7% пациентов отмечался тремор покоя. Паркинсонизм сочетался с дистонией в 69,4% случаев, пирамидным синдромом — в 77,2% случаев, миоклонусом — в 65,2% случаев, мозжечковыми симптомами — в 44,6% случаев. Гиперактивность мочевого пузыря наблюдалась в 71,9% случаев, когнитивные нарушения — в 76,1% случаев, психические нарушения — в 87,1% случаев. Паркинсонизм отвечал на терапию препаратами леводопы, но часто осложнялся раними, тяжелыми дискинезиями. У 5 пациентов наблюдался положительный ответ на глубокую стимуляцию мозга. Анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга показал, что у

части пациентов может наблюдаться атрофия полушарий головного мозга (49,3%) и/или атрофия мозжечка (43,2%), при этом признаки накопления железа встречались только у 28,1% пациентов. Визуализация пресинаптических дофаминергических терминалей проводилась у 37 из 86 пациентов и во всех случаях была аномальной. К возникновению паркинсонизма приводили 54 различные мутации *PLA2G6*, включая 4 новых варианта, о которых сообщается в обозреваемой статье; большинство мутаций (46/54) не приводили к укорочению аминокислотной последовательности белка (в отличие от мутаций, которые приводят к развитию форм заболевания с ранним началом). Средняя продолжительность заболевания у 5 умерших пациентов составила 13,0 лет. При аутопсии в 3 случаях была обнаружена смешанная патология с тельцами Леви и накоплениями тау-белка. Таким образом, биалельные мутации в гене *PLA2G6* приводят к развитию ювенильного паркинсонизма с дистонией, пирамидными знаками, мозжечковыми симптомами, миоклонусом и когнитивными нарушениями. Часто встречаются ранние психиатрические проявления и гиперактивность мочевого пузыря. Одним из характерных признаков служит появление ранних тяжелых дискинезий в ответ на терапию препаратами леводопы. Наиболее частым нейровизуализационным признаком является атрофия больших полушарий и/или мозжечка, в то время как нейровизуализационные признаки накопления железа наблюдается относительно редко.

Magrinelli F. et al. Dissecting the phenotype and genotype of PLA2G6-related parkinsonism. Mov. Disord. 2021; Oct 8. doi: 10.1002/mds.28807.

Массовое параллельное секвенирование большой когорты пациентов с мозжечковой атаксией позволило выявить новые случаи спиноцереbellарной атаксии 21-го типа и уточнить клинический фенотип заболевания

Спиноцереbellарная атаксия 21-го типа (СЦА21) – редкое ауто-сомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, вызванное мутациями гена *TMEM240*. До настоящего времени сообщалось только о 13 семьях с СЦА21 по всему миру. Фенотипический спектр заболевания помимо атаксии включает разнообразные экстрапирамидные проявления (чаще паркинсонизм, реже различные гиперкинезы), когнитивные и психиатрические нарушения, а также случаи с началом в детском возрасте. Для обозреваемого исследования была отобрана когорта из 393 пациентов с атаксией неизвестной этиологии (326 спорадических и 67 семейных случаев). Проводилось массовое параллельное секвенирование 273 генов, ассоциированных с наследственными атаксиями. Идентифицированные мутации в гене *TMEM240* были подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Было выявлено 5 пациентов с ранее описанными мутациями гена *TMEM240*, пациенты были из 4 неродственных семей (3 семьи итальянского и 1 семья ливийского происхождения). Клинически в выявленных случаях СЦА21 наблюдалась и как фенотип с медленно прогрессирующей мозжечковой атаксией и началом во взрослом возрасте в сочетании с когнитивными нарушениями, и как ранние формы (с началом до 3 лет), проявляющиеся помимо атаксии задержкой умственного развития и психическими нарушениями, а также в одном из случаев

признаками гипомиелинизации на магнитно-резонансной томограмме головного мозга. Ни у одного из пациентов не наблюдались экстрапирамидной симптоматики. Наиболее частая мутация с.509C>T (p.Pro170Leu) была обнаружена в 2 из 4 семей, что подтверждает ее относительно высокую встречаемость. Результаты проведенного исследования показывают, что СЦА21 встречается (помимо некоторых других стран) и в Италии, что позволяет предположить более высокую частоту заболевания, чем это считалось ранее. Фенотип вновь выявленных пациентов с СЦА21 показывает, что наиболее типичным проявлением заболевания служит медленно прогрессирующая мозжечковая атаксия в сочетании с когнитивными и психиатрическими симптомами.

Riso V. et al. A next generation sequencing-based analysis of a large cohort of ataxic patients refines the clinical spectrum associated with spinocerebellar ataxia 21. Eur. J. Neurol. 2021;28:2784-8.

Фосфорилированные белковые изоформы тау-217 и тау-181 плазмы крови в качестве биомаркеров болезни Альцгеймера и лобно-височной деменции: ретроспективное исследование для выявления диагностической точности анализа

Тау-белок плазмы крови, фосфорилированный в положении 217 (ф-тау217) и 181 (ф-тау181), является маркером таупатии при болезни Альцгеймера (БА). В проведенном ретроспективном многокогортном исследовании были проанализированы образцы плазмы, полученные от 475 пациентов в возрасте 18–99 лет. Из них 75 пациентов имели различные варианты БА (58 пациентов с деменцией, 15 – с



логопеническим вариантом первичной прогрессирующей афазии (ППА), 2 – с задней корковой атрофией), 274 пациента – варианты лобно-височной дегенерации (ЛВД) (у 79 наблюдался кортикобазальный синдром, у 74 – прогрессирующий надъядерный паралич, у 62 – поведенческий вариант ЛВД, у 32 – аграмматический и у 27 – семантический варианты ППА); у 14 пациентов была диагностирована деменция с тельцами Леви, у 13 пациентов – посттравматическая энцефалопатия и у 99 пациентов – умеренные когнитивные расстройства. Также была исследована кровь 118 добровольцев без когнитивных нарушений. Участники были ранее тщательно обследованы, включая определение уровня ф-тау181 ликвора, позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) для визуализации β-амилоида и/или тау-белка, а также проведение клинических и когнитивных тестов. ф-Тау181 и ф-тау217 измерялись при помощи иммуноферментного анализа, набор различался только специфичностью эпитопа биотинилированного антитела. Для определения диагностической точности обоих плазменных маркеров проводился ROC-анализ; для части пациентов был известен патоморфологический диагноз, в остальных случаях диагноз был установлен в соответствии с действующими диагностическими критериями с учетом данных амилоид- и тау-ПЭТ. Разница площади под кривой (AUC) для 2 анализов проверялась с помощью теста Делонга. Суммарно данные были собраны от 593 участников в период с 1 июля по 30 ноября 2020 г. Уровни ф-тау217 и ф-тау181 плазмы крови коррелировали друг с другом ($r = 0-90$; $p < 0-0001$). Уровень обоих маркеров был повышен у пациентов с БА (средний возраст 65 ± 10 лет) в сравнении с когнитивно сохранным контролем (средний возраст 61 ± 18 лет), AUC 0,98 (95% доверительный интервал

(ДИ) 0,95–1,00) для ф-тау217 и AUC 0,97 (95% ДИ 0,94–0,99) для ф-тау181 ($p = 0,31$). Также уровень плазменных маркеров был повышен у пациентов с подтвержденным патоморфологическим диагнозом БА ($n = 15$, средний возраст 73 ± 12 лет) в сравнении с подтвержденным диагнозом ЛВД ($n = 68$, средний возраст 67 ± 8 лет), AUC составила 0,96 (0,92–1,00) для ф-тау217 и 0,91 (0,82–1,00) для ф-тау181 ($p = 0,22$). В общей выборке БА и ЛВД ф-тау217 мог с большей точностью различить 2 группы, чем ф-тау181 (AUC 0,93 (95% ДИ 0,91–0,96) и 0,91 (95% ДИ 0,88–0,94) соответственно; $p = 0,01$). ф-Тау217 также лучше предсказывал положительный результат амилоид-ПЭТ ($n = 146$, AUC 0,91 (95% ДИ 0,88–0,94)), чем ф-тау181 ($n = 214$, AUC 0,89 (95% ДИ 0,86–0,93); $p = 0,049$). Накопление лиганда к тау-белку в височной коре при тау-ПЭТ сильно коррелировало с уровнем ф-тау217 плазмы, чем ф-тау181 ($r = 0,80$ и $r = 0,72$ соответственно; $p < 0,0001$; $n = 230$). Таким образом, ф-тау217 и ф-тау181 плазмы крови с хорошей диагностической точностью могли отличить пациентов с БА от пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями. Отдельные данные свидетельствуют о преимуществах использования ф-тау217: так, этот маркер может с большей точностью различить БА и ЛВД, лучше предсказывает результат амилоид-ПЭТ, а также сильнее коррелирует с сигналом тау-ПЭТ. Уровни ф-тау217 и ф-тау181 плазмы крови могут стать полезными скрининговыми инструментами для выявления лиц с БА, но полученные результаты требуют подтверждения на других независимых когортах.

Thijssen E. H. et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. Lancet. Neurol. 2021;20:739-52.

Исследование связи между физической активностью пациентов, включая ее интенсивность и постоянство, и смертностью от всех причин при болезни Паркинсона

Согласно имеющимся данным, физическая активность улучшает состояние пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и, возможно, несколько замедляет прогрессирующее заболевание, однако ее связь со смертностью при БП изучалась редко. Цель работы: оценить наличие связи между физической активностью и смертностью у лиц с БП и определить, как интенсивность и постоянство физической активности влияют на смертность. В проведенном общенациональном популяционном когортном исследовании использовались данные корейской национальной системы медицинского страхования. Участники включались в исследование в период с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2013 г. и наблюдались до 31 декабря 2017 г. Данные анализировались с сентября 2020 г. по март 2021 г. В исследование были включены лица старше 40 лет, проходившие медицинские осмотры в течение 2 лет до и после постановки диагноза БП. Уровень физической активности оценивался при помощи самоопросников. Согласно критериям отбора, в исследование было включено 10 699 человек с БП – 4925 мужчин (46%) и 5774 женщины (54%), средний возраст – $69,2 \pm 8,8$ года. В течение 8-летнего периода наблюдения было зарегистрировано 1823 случая смерти (17%). Уровень смертности был ниже среди пациентов с БП, занимающихся физической активностью любой интенсивности, в сравнении с пациентами, которые вели малоподвижный образ жизни: при высокой интенсивности физических нагрузок коэффициент опасности (HR)

составил 0,80 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,93), при умеренной – 0,66 (95% ДИ 0,55–0,78), при легкой – 0,81 (95% ДИ 0,73–0,90). Наблюдалась значительная обратная дозозависимая связь между общим уровнем физической активности и смертностью (HR при высоком уровне физической активности составил 0,80 (95% ДИ 0,69–0,93), при умеренном – 0,66 (95% ДИ 0,55–0,78), при легком – 0,81 (95% ДИ 0,73–0,90); $p < 0,001$). Более того, с уровнем смертности было также связано постоянство занятий физическими упражнениями. Среди пациентов с БП, которые вели активный образ жизни как до, так и после постановки диагноза, наблюдалось наибольшее снижение смертности при любой интенсивности физической нагрузки (HR для высокой интенсивности – 0,66 (95% ДИ 0,50–0,88), для умеренной – 0,49 (95% ДИ 0,32–0,75), для легкой – 0,76 (95% ДИ 0,66–0,89)). У лиц, которые стали проявлять физическую активность после постановки диагноза БП, смертность была ниже, чем у тех, кто оставался малоподвижным (HR для высокой интенсивности – 0,82 (95% ДИ 0,70–0,97), для умеренной – 0,69 (95% ДИ 0,57–0,83), для легкой – 0,86 (95% ДИ 0,78–0,98)). Таким образом, проведенное исследование показало наличие дозозависимой связи между уровнем физической активности и смертностью от всех причин при БП. Для подтверждения наличия причинно-следственной связи и влияния физической активности на смертность при БП необходимо проведение новых проспективных рандомизированных клинических исследований.

Yoon S.Y. et al. Association of physical activity, including amount and maintenance, with all-cause mortality in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2021; e213926. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3926.

Частота и феноменология расстройств движений при заболевании, ассоциированном с антителами к IgLON5

Заболевание, ассоциированное с антителами к IgLON5, – недавно описанное патологическое состояние, которое характеризуется сочетанием признаков аутоиммунной и нейродегенеративной патологии. Двигательные расстройства относятся к числу наиболее частых и значимых клинических проявлений этого заболевания, но до сих пор не были подробно охарактеризованы. В обзоре статьи описывается частота каждого из типов двигательных нарушений в серии пациентов с данным заболеванием. Наличие и феноменология двигательных расстройств оценивались с помощью стандартизованного клинического опросника. Имеющиеся видеозаписи были централизованно просмотрены 3 экспертами по двигательным расстройствам. В исследование были включены 72 пациента с заболеванием, ассоциированным с антителами к IgLON5. У 41 пациента (57%) основной причиной обращения были нарушения походки наряду с одним или несколькими сопутствующими двигательными расстройствами. На момент установления диагноза хотя бы одно двигательное расстройство наблюдалось у 63 пациентов (87%), в среднем у каждого имелось 3 двигательных нарушения. Наиболее частыми расстройствами движений были нарушения походки и равновесия (52 пациента (72%)), хорея (24 (33%)), брадикинезия (20 (28%)), дистония (19 (26%)), постуральные нарушения и ригидность (18 (25%)), тремор (15 (21%)). Другие гиперкинезы (миоклонус, акатизия, миоритмия, миокимия или абдоминальные дискинезии) наблюдались у

26 пациентов (36%). Наибольшее количество расстройств движений одновременно наблюдалось в области лица (23 пациента (32%)), включая дистонию (13), миоритмию (6), хорею (4) или миокимию (4). Наиболее частым сочетанием среди всех двигательных нарушений была неустойчивость при ходьбе/атаксия в сочетании с краниофациальными дискинезиями или генерализованной хореей, что наблюдалось у 31 пациента (43%). Помимо расстройств движений у 87% пациентов также наблюдались нарушения сна, у 74% – бульбарный синдром и у 53% – когнитивные нарушения. Курс иммунотерапии прошли 55 пациентов (76%), что привело к значительному и устойчивому улучшению двигательных проявлений только в 7 случаях (13%). Таким образом, двигательные расстройства – частое проявление заболевания, ассоциированного с антителами к IgLON5, и одна из основных причин первичного обращения к неврологу. Хотя при данной патологии наблюдаются различные феноменологии расстройства движений, наиболее распространенными являются нарушения походки, генерализованная хорея, а также дистония и другие гиперкинезы краниофациальной области. В целом, диагноз заболевания, ассоциированного с антителами к IgLON5, следует рассматривать у пациентов с множественными расстройствами движений, особенно если они возникают в сочетании с нарушениями сна, бульбарными или когнитивными нарушениями.

Gaig C et al. Frequency and characterization of movement disorders in anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2021;97:e1367-81.



Взлеты, падения и антиабстракционизм Бернара Бюффе

Г.В. Ходасевич

ООО “Издательское предприятие “Атмосфера” (Москва)

Бернар Бюффе родился в 1928 г. в Париже, на правом берегу Сены, в квартале Батиньоль, что неподалеку от Монмартра, в семье владельца маленькой фабрики зеркал. Он получал знания в лицее Карно с 1939 по 1943 г., пока не был изгнан оттуда с формулировкой “не умеет учиться и должен искать свой путь в рисовании”. Единственным предметом, который его интересовал помимо изобразительных искусств, были естественные науки. В конце того же 1943 г., подучившись рисованию в частной школе, Бернар блестяще сдал экза-

мены в парижскую Школу изящных искусств. Педагоги наперебой предрекали юноше прекрасное будущее, но уже через 2 года он покинул стены альма-матер и пустился в свободное плавание. Отныне всё его образование заключалось в общении с друзьями и посещениях музеев, в которых он проводил много времени перед полотнами Жака Луи Давида, Теодора Жерико, Гюстава Курбе и Винсента Ван Гога. Возможно, конец обучения ускорила смерть матери, с которой Бернар был очень близок.

В 1946 г. первая же картина Бернара Бюффе, автопортрет, попала на выставку Салона молодых художников. А в следующем году наряду с участием в групповых вернисажах он устроил в книжном магазине персональный показ, все работы с которого были раскуплены.

Вскоре Бюффе познакомился с торговцем картинами Морисом Гарнье, который так увлекся творчеством молодого художника, что следующие 5 десятилетий ежегодно организовывал его персональную выставку. В 1948 г. Бюффе получил премию кри-



Бернар Бюффе. Мастерская художника. 1947 г.



Бернар Бюффе на острове Стагадон, Франция. 1958 г. Фото Джека Гарофало.



Франсис Грюбер. Иов. 1944 г. Библейская история о страданиях Иова использована художником как аллегория, свидетельствующая о том, что надежда сохранялась и во время оккупации. Слегка измененная цитата из Книги Иова, лежащая у ног героя картины, гласит: “Теперь мой крик снова стал восстанием, но моя рука подавляет мои рыдания”.

тиков как лучший художник. В 1949 г. арт-критик Поль Декарж опубликовал монографию о творчестве Бюффе, в которой писал: “Он убедительно свидетельствует о полном замешательстве, свойственном нашему времени. Бернар Бюффе показывает апатию своих персонажей и их абсурдную жизнь как зло, жертвой которого является сам человек, с яростью подчиняя само свое существо этой работе мести, то есть путем тесного смешения любви и ненависти”. Жан Кокто сравнил работы Бюффе с “болью, нарисованной от радости”.

С 1952 г. и до конца его жизни персональные выставки Бюффе были тематическими. В 1955 г. он победил в опросе журнала “*Connaissance des Arts*”, возглавив десятку лучших французских художников послевоенного времени. На Венецианской биеннале 1956 г. его работам был посвящен целый зал. В 1958 г. Бюффе вошел в состав жюри Каннского кинофестиваля. В том же году газета “*New York Times*” включила художника наряду с Бриджит Бардо, Ивом Сен-Лораном, Роже Вадимом и Франсуазой Саган в легендарную пятерку, изменившую лицо Франции.

Чем же покорила публику и художественную критику этот молодой художник? Он ворвался во французское искусство почти сразу после окончания Второй мировой войны, из которой Франция вышла освобожденная, но униженная и опустошенная. Жизненные и творческие пути великой когорты художников — Матисса, Руо, Дюфи и др. — клонились к закату. Молодежь, которая должна была прийти им на смену, выкосили война и болезни. Один из главных художников молодого французского поколения Франсис Грюбер, чью работу вы видите в начале этой страницы, умер в 36 лет от туберкулеза. Творчество Грюбера оказало большое влияние на развитие фигуративной живописи и скульптуры послевоенной Франции. В этих условиях



Бернар Бюффе. Женщина с курицей. 1947 г.



Бернар Бюффе. Иллюстрация к песне Жана Кокто “Человеческий голос”. 1957 г.



Бернар Бюффе на фоне своих декораций к балету Мишеля Маня “Несостоявшаяся встреча” на либретто Франсуазы Саган. 1958 г.



Бернар Бюффе. Роллс-ройс. 1958 г.



Бернар Бюффе вручает Софи Лорен ее портрет на Каннском кинофестивале. 1958 г.



Бернар Бюффе. Портрет Шарля де Голля. 1958 г. Обложка январского номера 1959 г. журнала "Time".

совсем юный и крайне амбициозный художник, заимствовавший проблематику Грюбера, воспринимался

критикой и публикой как его наследник и, возможно, будущий соперник Пикассо. Наряду с поздним творчеством Грюбера и Альберто Джакометти, работы Бюффе относят к мизераблизму (от фр. *misère* – “нищета, убожество”). По словам Жана Жене, относящимся к Джакометти, но вполне применимым и к Грюберу с Бюффе, “художник смог упразднить, кажется, всё то, что мешало его взгляду, и показать то, что останется от человека, когда исчезнет видимость”. Подобно Грюберу, Бюффе считал себя хранителем художественных традиций и утверждал, что “абстракция ограничена и скучна, а фигуративная живопись безгранична”. Эта позиция противоречила идеям министра культуры Андре Мальро, объявившего: “Великая живопись более не является фигуративной”. По воспоминаниям Мориса Гарнье, после таких слов Мальро “кураторы французских музеев больше не хотели выставлять Бюффе”.

Близкий к Пикассо художественный критик Кристиан Зервос уже в середине 1950-х годов написал, что Бюффе олицетворяет поколение молодых художников, которые явно находятся под влиянием мастеров прошлого и неспособны поднять бунт против старого искусства. Зервос утверждал, что требования хищного арт-рынка быстро выхолостили Бюффе



Альберто Джакометти. Стоящая обнаженная. 1946–1948 годы.

и лишили его работы воображения, эмоций и подлинной человечности. Критике подверглось и то, что Бюффе стал работать на заданные заранее темы, и его серийный подход, и отказ от экспериментов. Художник обрел свой “зарисовочный” стиль, жесткий, с сильными угловатыми штрихами, холодной палитрой, грязными оттенками, удлиненными истощенными фигурами с тосливо-отчужденными лицами в неухоженных интерьерах на фоне



Бернар Бюффе. Литография из цикла «Путешествие в Японию». 1981 г.

голых стен. Это был экспрессионизм, но идущий не через цвет, а через минимализацию окружающего человека пространства.

В 1956 г. в репортаже еженедельного иллюстрированного журнала «Paris Match» Бюффе был представлен как художник-миллионер, живущий в замке и ездящий на роллс-ройсе с шофером. Этот образ жизни настолько контрастировал с его творчеством, что раздалось обвинение в лицемерии. По словам биографа художника Николаса Фоулкса, Бюффе стал предметом «национального смущения». От его оправданий становилось только хуже: «Оптимизм всегда казался мне формой бессилия. Интеллектуализм убил в живописи духовное и чувствительное. Успех, деньги не изменили мою жизнь, успех в моей программе никогда не планировался». И хотя Бюффе стал кавалером ордена Почетного легиона и членом Академии изящных искусств, в то же самое время на своей родине он был подвергнут остракизму.

Художник стал вести уединенный образ жизни и хотя по-прежнему много работал, но пристрастился к выпивке. Он очень страдал от своего вынужденного положения отшельника, пусть и бодрился: «Ненависть, которая меня окружает, является самым чудесным подарком, который я получил. Мне не нужно никого и ничего жалеть. Мало кто может сказать то же самое».

В 1973 г. в японской префектуре Сидзуока открылся персональный музей Бернара Бюффе, основанный его горячим поклонником Киичиро Окано. Этот энтузиаст скупил более 2000 работ Бюффе и организовал вокруг музея великолепный парк, в котором разместил скульптуры Бюффе. Сам творец не посетил открытие музея, но через несколько лет всё же съездил в Японию и был столь очарован созданной там атмосферой, что завещал развеять свой прах у этого музея.

В конце 1990-х годов Бюффе был поставлен диагноз «болезнь Паркинсона». Болезнь стремительно прогрессировала, и вскоре художнику, чтобы продолжать свою деятельность, пришлось поддерживать левой рукой рабочую правую руку во избежание дрожи в ней. Но и этот прием вскоре перестал ему помогать. «Оторвать его от творчества было почти убийством», — утверждала супруга Бюффе Аннабель. Готовясь



Бернар Бюффе. Автопортрет. 1957 г.



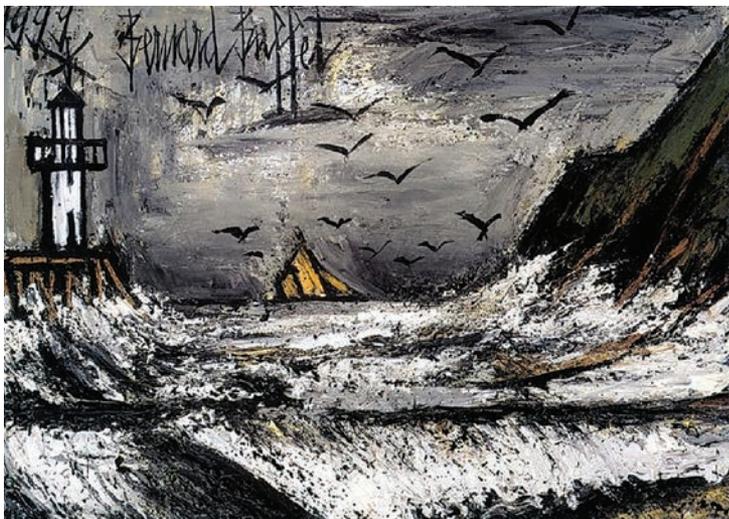
Бернар Бюффе. Автопортрет. 1977 г.



Бернар Бюффе в образе грустного клоуна.



Бернар Бюффе. Дон-Кихот в клетке. Иллюстрация к роману Мигеля де Сервантеса. 1989 г.



Бернар Бюффе. Буря в Бретани. 1999 г.

свести счеты с жизнью, Бюффе говорил: “Что хорошего в самоубийстве для художника? В любом случае мы не уходим. Остаются наши работы”. Последняя из ежегодных персональных выставок работ Бюффе была посвящена теме “Смерть”.

В последние годы интерес к творчеству Бернара Бюффе стал возвращаться. Выставки

его работ опять проводятся в престижных музейных пространствах. Арт-критика, еще недавно считавшая Бюффе “эталонном безвкусицы”, признала художника одним из предтеч поп-арта, удачно соединившим модернизм с салонным искусством.

Используя талант и уникальную работоспособность, Бюффе сумел не только стать

коммерчески привлекательным художником, но и обрести популярность у широких масс, чего не удалось добиться даже Пикассо. Как и другие истинные творцы, он работал, исходя из внутренней необходимости. “Я никогда не думаю о других, когда пишу, а если бы делал это, то больше бы ничего не создал”, – говорил Бернар Бюффе.