

ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№3 2022



СОДЕРЖАНИЕ

Научные форумы

2

Обзор Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений 2022 (International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2022) (Мадрид, Испания, 15–18 сентября 2022 г.)

Ю.А. Шпилюкова

Система координат

11

Роль Школы для пациентов с болезнью Паркинсона в физической и социальной реабилитации: опыт Санкт-Петербурга. Проблемы и решения

А.А. Тимофеева, Н.Е. Латышева, Е.Е. Хвацкая

Актуальные вопросы науки и практики

18

Идебенон: новые свойства известной молекулы

На острие науки

24

Рефераты

Жизнь и судьба

30

Безбилетный пассажир Виллем де Кунинг

Г.В. Ходасевич

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 3 2022

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
Е.И. Гусев

Н.Г. Жукова
З.А. Залялова
И.А. Иванова-Смоленская
С.А. Ключников
М.Р. Нодель

О.Р. Орлова
Д.В. Похабов
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 Н.И. Тимирязева. Корректора 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

© 2022 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"

© 2022 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

На 1-й обложке помещена картина Виллема де Кунинга "Без названия XXIV", созданная мастером на пороге 80-летия. За более чем полувековую творческую жизнь манера письма этого художника несколько раз кардинально менялась. Больше всего де Кунинг ценил свободу творчества и, невзирая на стремление искусствоведов классифицировать его полотна, не сковывал себя принадлежностью к направлениям и стилям. В одном из основных конфликтов живописи XX века – спором между фигуративным искусством и абстракцией – он не раз переходил из одного лагеря в другой, попутно представляя образцы симбиоза этих кажущихся антагонистов. Последняя трансформация его живописи пришла на 1980-е годы, когда престарелый живописец, угнетаемый деменцией, создал серию минималистских полотен, в которых сделал попытку выявить декоративные возможности абстракции и переработать негативную энергию пустого пространства в положительную силу. Статья о жизни, творчестве и недугах Виллема де Кунинга представлена на стр. 30–33.

Обзор Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений 2022 (International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2022) (Мадрид, Испания, 15–18 сентября 2022 г.)

Ю.А. Шпилюкова

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

С 15 по 18 сентября 2022 г. в Мадриде (Испания) прошел ежегодный Международный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Это был первый очный конгресс после пандемии COVID-19, который собрал в привычном формате приблизительно 3000 участников из 90 стран. В Испании предыдущий аналогичный конгресс проводился в Барселоне в 2000 г. Надо отметить, что заявок к очному участию в этом году было намного больше, но выбранное организаторами место для проведения мероприятия не обладало достаточной вместимостью, в связи с чем не все желающие смогли участвовать в нем очно. К большому удовольствию реальных и потенциальных участников, с 1 октября 2022 г. и до 1 апреля 2023 г. все

материалы конгресса, включая записи лекций, доступны на специальной онлайн-платформе мероприятия.

Во время очного конгресса в Мадриде проводилась выставка, посвященная известному испанскому гистологу, одному из основоположников современной нейробиологии Сантьяго Рамон-и-Кахалю. На выставке были представлены многочисленные рисунки и схемы, иллюстрирующие его нейронную теорию, согласно которой нервная система состоит из отдельных нейронов, но между ними существует сложная система связей. В 1906 г. Сантьяго Рамон-и-Кахаль получил за свое открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине, реплики диплома и медали которой также были представлены на выставке (рис. 1а, 1б). Кроме того, в Мадриде в парке Буэн-Ретиро установлен монумент, посвященный этому всемирно известному испанскому ученому (рис. 1в).

В этом году программа конгресса была представлена большим количеством пленарных сессий, несколькими параллельными сессиями и обучающими курсами, постерной сессией, видеосессией и традиционным видеочелленджем. На пленарной сессии по атипичному паркинсонизму обсуждались особенности диагностики, фенотипическое разнообразие прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), кортикобазального синдрома и мультисистемной атрофии

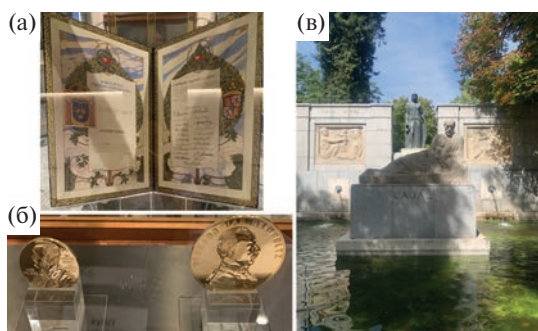


Рис. 1. Реплики диплома (а) и медали (б) Нобелевской премии и монумент (в) известного испанского нейробиолога Сантьяго Рамон-и-Кахалья.

(МСА), а также возможности ведения пациентов с различными формами атипичного паркинсонизма. Рассматривалось использование препаратов леводопы для коррекции паркинсонизма при МСА: по разным данным, положительный эффект наблюдался в 42,5–56,7% случаев при паркинсоническом варианте МСА (МСА-П) и в 12,9–25% случаев при мозжечковом варианте МСА (МСА-М). Кроме того, эффективными в коррекции паркинсонизма могут быть агонисты дофаминовых рецепторов и амантадины, физическая терапия. Были представлены данные недавно опубликованного систематического обзора, в котором показано, что на сегодняшний день нет убедительных доказательств эффективности использования глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation, DBS) при синдромах атипичного паркинсонизма (Artusi et al., 2022). Несмотря на малочисленность наблюдений, обращает на себя внимание высокая частота когнитивных/поведенческих расстройств у пациентов с МСА, которым была выполнена субталамическая стимуляция (STN-DBS), низкая частота осложнений при стимуляции базального ядра Мейнерта у пациентов с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) и возможный положительный эффект в отношении дистонических нарушений у пациентов с ПНП, которым была выполнена стимуляция бледного шара (GPi-DBS).

Варианты коррекции дистонии при МСА включают также использование препаратов леводопы, инъекций ботулинического токсина (следует учитывать повышенный риск дисфагии при антеколлизе) и антихолинергических препаратов (необходимо помнить о побочном эффекте в виде задержки мочеиспускания и когнитивных нарушений). Относительно мозжечковых нарушений при МСА отмечено, что на данный момент, к сожалению, всё еще нет эффективного фармакологического лечения этих симптомов. Наиболее эффективными мероприятиями считаются физическая терапия (тренировка ходьбы и равновесия) и эрготерапия, а также использо-

вание вспомогательных средств при склонности к частым падениям.

Для коррекции нейрогенной ортостатической гипотензии при МСА целесообразно использование традиционных немедикаментозных методов и ограничение приема препаратов, аггравирующих указанные нарушения (атипичные антипсихотики, трициклические антидепрессанты, антагонисты α -адренорецепторов, антигипертензивные препараты, препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов). В качестве основных подходов к фармакологической коррекции нейрогенной ортостатической гипотензии при МСА обсуждалось применение флудрокортизона (приводит к увеличению объема внутрисосудистой жидкости), мидодрина, дроксидопы и атомoksetина (повышают периферическое сопротивление сосудов). Из других вариантов медикаментозной коррекции предлагается использование пиридостигмина, акарбозы и ингибитора обратного захвата норадреналина ампрелоксетина. Также продемонстрировано уменьшение симптомов ортостаза у пациента с МСА, которому была выполнена операция спинальной стимуляции на уровне грудного отдела позвоночника с целью активации симпатических преганглионарных нейронов (отдельное клиническое наблюдение, Squair et al., 2022). С целью симптоматической коррекции такого специфичного для МСА симптома, как стридор, может использоваться CPAP-терапия (CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)) или трахеостомия (она может улучшать выживаемость).

На пленарной сессии, посвященной ведению пациентов с гиперкинезами, особое внимание было уделено аутоиммунно-опосредованным двигательным расстройствам. Выделены наиболее характерные признаки аутоиммунного заболевания у пациента с двигательными расстройствами: быстрое прогрессирование и флуктуации симптомов, определенная патогномоничная феноменология двигательного расстройства или симптомокомплекса, односторонние симптомы дви-

гательного расстройства без признаков органического повреждения по данным нейровизуализации, специфические находки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), электроэнцефалографии или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Хорея и дискинезии являются наиболее специфичными при NMDAR- и Neurexin-3a-ассоциированном энцефалите (преимущественно орофациальные и конечностные дискинезии), а также при энцефалитах с антителами к LGI1 (фацио-брахиальная пароксизмальная дистония), CASPR2, CV2/CRMP5, Nu, IgLON5. Аутоиммунные заболевания необходимо диагностировать вовремя, так как они относятся к категории потенциально излечимых: своевременное назначение иммуносупрессивной терапии может улучшить исход и общий прогноз. Особое внимание на нескольких сессиях конгресса было уделено всё более широкому использованию онкологических препаратов нового класса – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (checkpoint inhibitors). Их применение сопряжено с большим количеством иммуноопосредованных нежелательных реакций, таких как невропатия, миастения, миозиты, а также поражения центральной нервной системы с развитием энцефалита, менингоэнцефалита, церебеллитов.

На отдельной пленарной сессии обсуждались основные результаты клинических исследований за 2021–2022 годы в области болезни Паркинсона (БП), атипичного паркинсонизма и гиперкинетических расстройств. Для пациентов с моторными флуктуациями на развернутой стадии БП опубликованы результаты ряда исследований, как с положительным исходом (истрадефиллин – антагонист рецепторов аденозина A_{2A} , IPX203 – пролонгированная форма леводопы/карбидопы, KW-6356 – селективный антагонист рецептора аденозина A_{2A} /обратный агонист, подкожные формы фослеводопы/фоскарбидопы, подкожные формы апоморфина для применения в ночное время),

так и с отрицательным результатом (фолиглу-ракс – позитивный аллостерический модулятор рецепторов mGlu4R). Результаты многих из указанных исследований представлены в виде постерных докладов, с которыми можно ознакомиться на сайте конгресса. В настоящее время продолжают исследования препаратов для коррекции моторных флуктуаций, таких как тавападон (агонист дофаминовых рецепторов D_1/D_5 , фаза 3, исследование TEMPO 3), буметадин (антагонист изоформы 1 котранспортера натрия/калия/хлора, фаза 2, исследование CUREPARK), CVN424 (новый селективный обратный агонист GPR5, фаза 2). В работах по коррекции лекарственных дискинезий у пациентов с развернутой стадией БП продемонстрированы положительные результаты для препарата OS320 (комбинированная форма амантадина с замедленным и быстрым высвобождением) и интестинального геля леводопы/карбидопы, а отрицательные – для транскраниальной магнитной стимуляции постоянным током.

Показано, что новый препарат THN-102 (модафинил + низкая доза флекаинида) эффективен для коррекции немоторных нарушений и, в частности, дневной сонливости, тогда как сафинамид не влиял на проявления апатии. Продолжаются исследования пимавансерина в отношении нарушений импульсного контроля (исследование PIMPARK, фаза 2), солифенацина в отношении нарушений мочеиспускания (исследование BOSS PD, фаза 3), комбинации пробиотиков и ENT-01 (ингибитор агрегации α -синуклеина, исследование ROLL-over, фаза 2) в отношении коррекции запоров. Продолжаются также сравнительные исследования эсциталопрама и нортриптилина с целью лечения депрессии (исследование ADerT-PD, фаза 3), опиоидов с целью лечения боли (исследования OCEAN и OXYDOPA, соответственно, фаза 4). При развернутой стадии БП в исследованиях отмечен положительный эффект пимавансерина в лечении когнитивных нарушений; при умеренном когнитивном расстройстве у пациентов с БП установлен поло-

жительный эффект от применения технологии виртуальной реальности и ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. У пациентов с БП получены отрицательные результаты при попытке лечения когнитивных расстройств кандесартаном, а также при использовании транскраниальной электрической стимуляции постоянным током для коррекции застываний при ходьбе.

С целью разработки новых методов лечения атипичного паркинсонизма за период 2021–2022 годов завершено несколько клинических исследований. Для МСА 2 исследования завершены с негативными результатами (фазы 3 и 4) и 1 исследование – с положительным результатом (убихинол 1500 мг/сут, фаза 2); 3 исследования фазы 1 продолжаются. Для ПНП завершились 2 исследования фазы 2 с негативным результатом (болезньмодифицирующая терапия); 11 исследований продолжаются на данный момент (в том числе тестируются AZP2006 – усиление аутофагии тау, сенсавудин TPN-101 – снижение уровня гиперфосфорилированного тау, RT-001 – снижение перекисного окисления липидов, NIO752 – антисмысловые олигонуклеотиды к транскрипту MAPT (microtubule-associated protein tau – тау-белок, ассоциированный с микротрубочками)). Для ДТЛ 2 исследования фазы 2 завершились с негативным результатом (в их числе исследование мевидалена – селективного аллостерического модулятора рецептора D_1), а в 2 исследованиях получен положительный результат: нефламапимод (ингибитор протеинкиназы р38) был эффективен для лечения когнитивных нарушений (исследование ASCEN-D LB, фаза 2) и зонисамид – для коррекции паркинсонизма (исследование JapicCTI-152839, фаза 3); продолжается еще 10 исследований по этому разделу. Кортикобазальная дегенерация на данный момент является заболеванием, которое в наибольшей степени “игнорируется” в плане включения в клинические исследования: за последние 15 мес нет данных ни об одном завершившемся исследовании, продолжают лишь 1 исследование фазы 2 и 1 исследование

по нефармакологической коррекции симптомов. В целом обращено внимание на большое количество исследований с негативным результатом при атипичном паркинсонизме. Поднимался вопрос о более качественном планировании исследований для таких редких заболеваний с быстрым прогрессированием, о необходимости поиска биомаркеров и лучших параметров для оценки исходов лечения, а также о необходимости принимать во внимание вероятность сочетанных протеинопатий (что, возможно, требует разработки комбинированной терапии).

При болезни Гентингтона (БГ) продолжают исследования таких препаратов, как WVE-003 (селективный антисмысловый олигонуклеотид, исследование SELECT-HD, фаза 1b/2a), придопидин (активатор σ_1 -рецептора, исследование PROOF-HD, фаза 3), деутрабеназин для коррекции нарушений речи и глотания, тетрабеназин для коррекции когнитивных и поведенческих нарушений, метформин для коррекции когнитивных функций, мелатонин для коррекции нарушений ночного сна, рisperидон для коррекции моторных расстройств. В августе 2022 г. было приостановлено исследование препарата бранаплам (малая молекула, модулятор сплайсинга, исследование VIBRANT-HD, фаза 2) в связи с высокой частотой развития такого нежелательного явления, как периферическая невропатия. Из немедикаментозных способов лечения хореи при БГ продолжают исследования эффективности GPi-DBS, трансплантации фетальных стволовых клеток. Исследуется также эффективность транскраниальной магнитной стимуляции переменным током для лечения апатии при БГ, ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и физической активности (езда на велосипеде, верховая езда) для коррекции двигательных нарушений у этой категории пациентов. С целью лечения тардивных дискинезий продолжается исследование препарата пиридоксин (фаза 2). Отмечен положительный эффект медицинского каннабиса при лечении эссенциального блефароспазма – длитель-

ность приступов достоверно сокращалась в сравнении с группой плацебо, в связи с чем предложено возможное рассмотрение этого метода в качестве второй линии терапии (однако исследуемые группы были очень маленькими). Еще в одном недавнем исследовании показаны долгосрочные эффекты в лечении дистонии методом DBS: после выполненных операций STN-DBS или GPi-DBS положительный эффект в отношении коррекции дистонического гиперкинеза сохранялся даже через 15 лет от момента выполнения операции. Продолжается набор в клинические исследования пациентов с дистонией: изучаются эффекты препаратов деутетрабенезин и пиридостигмин, физических упражнений и операции DBS для лечения различных вариантов фокальной и сегментарной дистонии, транскраниальной магнитной стимуляции для коррекции дистонии кисти и ларингеальной дистонии. При синдроме Туретта отмечено отсутствие эффекта ингибитора липазы моноацилглицерола, а также положительные результаты при использовании экопипама (селективный антагонист D₁-рецептора, фаза 2b).

Отдельная параллельная сессия была посвящена особенностям нарушений сна при двигательных расстройствах. Наиболее характерными нарушениями сна при БП являются бессонница, повышенная дневная сонливость и патологические движения во сне. Бессонница при БП может быть ассоциирована с трудностями засыпания, частыми просыпаниями или ранним пробуждением. Кроме того, причиной бессонницы при БП могут являться тревога и депрессия, а также двигательные нарушения (брадикинезия, тремор, дистония, синдром беспокойных ног, стимулирующий эффект дофаминергической терапии, синдром дофаминовой дисрегуляции). Обсуждалось, что с целью лечения бессонницы в указанных случаях необходимо использовать комбинированную стратегию коррекции двигательных расстройств в ночное время и приема препаратов, пролонгирующих ночной сон, а также ограничивать прием стиму-

лирующих препаратов в вечернее время (например, избегать приема селегилина и амантадина вечером; принимать пролонгированные формы леводопы, препарата дуодопы или апоморфина в ночное время). В качестве причины бессонницы при БП также может выступать учащенное мочеиспускание: в таких случаях рекомендуется принимать меньше жидкости в течение дня и не использовать диуретик в ночные часы. С целью пролонгирования ночного сна были предложены комбинация мелатонина с миансеринном, пароксетин, при наличии психопродуктивной симптоматики – клозапин. Также эффективными в лечении бессонницы при БП признаны регулярные физические упражнения. Было показано, что помимо бессонницы 20–50% пациентов с БП страдают повышенной дневной сонливостью, к частым причинам которой относятся синдром ночного апноэ (для лечения которого эффективна CPAP-терапия) и седативный эффект принимаемых агонистов дофаминовых рецепторов (для уменьшения дневной сонливости в этом случае необходимо снизить дозу, либо отменить препарат, либо комбинировать его с кофеином). Патологические движения во время сна при БП, как правило, служат проявлением расстройства поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (REM-sleep behavioral disorder, RBD) и могут быть нередкой причиной травматизации. Как правило, RBD связано с утратой ацетилхолинергической иннервации коры. Показано, что у пациентов с БП и RBD повышен риск галлюцинаций. При идиопатическом RBD имеется высокий риск феноконверсии в паркинсонизм и/или деменцию. Основными препаратами для симптоматической коррекции этого расстройства являются клоназепам, зопиклон, мелатонин, донепезил, ривастигмин, габапентин.

Проблемы со сном также нередко встречаются при атипичном паркинсонизме. Например, приблизительно у 60% пациентов с ПНП имеются нарушения сна, обычно связанные с частыми пробуждениями (для коррекции может использоваться мелатонин,

бензодиазепины). Наиболее распространенной причиной нарушения сна при МСА является RBD, при этом нет различий между МСА-М и МСА-П. Кроме того, одной из частых причин нарушения сна при МСА служит стридор – парадоксальная абдукция голосовых связок при вдохе (в 2019 г. опубликован международный консенсус по диагностике и лечению стридора при МСА (Cortelli et al., 2019)). В основе патофизиологии стридора лежит денервация ларингеальных мышц или дистония аддукторов голосовых связок (при МСА-П, как правило, развивается надъядерное поражение, которое приводит к возникновению дистонии, при МСА-М – ядерное поражение с вовлечением двойного ядра). Считается, что если стридор развивается на ранней стадии МСА – это плохой прогностический фактор для выживаемости. Для лечения стридора предлагается использовать СРАР-терапию и трахеостомию. Основными нарушениями сна при ДТЛ являются RBD и повышенная дневная сонливость (последнее позволяет отличить ДТЛ от болезни Альцгеймера и поведенческого варианта лобно-височной деменции). При аутоиммунных энцефалитах, проявляющихся двигательными расстройствами, бессонница нередко встречается при NMDA-, Caspr2-, LGI1-ассоциированных энцефалитах, о чем необходимо помнить и своевременно выявлять соответствующие антитела. Для анти-IgLON5- и DPPX-ассоциированных энцефалитов характерно развитие в ночное время специфичных нерегулярных движений тела или конечностей, периодических движений конечностей.

Особенностью данного конгресса традиционно является презентация большого количества видеозаписей клинических случаев, проявляющихся различными двигательными расстройствами. Помимо презентации видеоклипов в рамках отдельных клинических докладов проводилась специализированная видеосессия, посвященная различным аспектам редких двигательных расстройств. В рамках этой сессии был представлен случай подострого склерозирующего панэнцефалита, который может

проявляться комбинацией различных двигательных (весьма специфичным является медленный миоклонус) и когнитивных расстройств. При МРТ головного мозга, как правило, выявляется гиперинтенсивный сигнал от подкорковых структур. Диагноз подтверждается путем определения антител к вирусу кори в ликворе. Этой проблеме было посвящено также несколько презентаций на постерной сессии и на видеочеллендже – в основном это были пациенты из Индии, однако сообщалось об увеличении числа случаев данного заболевания и в других странах. Также в рамках сессии были рассмотрены случаи спиноцеребеллярной атаксии 12-го типа (СЦА12), для которой характерны поздний дебют (на 5-м десятилетии) с аутосомно-доминантным наследованием, а клиническая картина представлена комбинацией атаксии, пирамидного синдрома и паркинсонизма. Были продемонстрированы и случаи СЦА45 – аутосомно-доминантной формы атаксии с поздним дебютом и снижением слуха. Большой интерес вызвал случай *PLA2G6*-ассоциированной нейродегенерации с ранним дебютом и аутосомно-рецессивным типом наследования, для клинической картины которой характерны паркинсонизм с хорошим ответом на леводопу и развитием тяжелых дискинезий, дистония, пирамидный синдром, когнитивные и поведенческие расстройства, а при МРТ головного мозга выявляется легкая атрофия мозжечка. Еще один интересный пациент, продемонстрированный на этой сессии (похожий случай был также представлен на видеочеллендже), имел диагноз *TUBB4A*-ассоциированной дистонии с ранним дебютом: для этого заболевания характерны прогрессирующие когнитивные и двигательные нарушения (дистония, брадикинезия, атаксия), гиперинтенсивный сигнал на МРТ головного мозга по типу лейкодистрофии (синдром Н-ABC (hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum – гипомиелинизация с атрофией базальных ядер и мозжечка)).

Был продемонстрирован поучительный случай *POLR3K*-ассоциированной лейко-

дистрофии, для которой характерны задержка моторного развития и фенотип спастической атаксии; на МРТ – изменения белого вещества, типичные для лейкодистрофии. Еще одна презентация была посвящена случаю синдрома дефицита транспортера GLUT1 у ребенка с развитием фенотипа эпизодических двигательных расстройств и нарушений ходьбы, снижением уровня глюкозы в ликворе. Рассмотрена также одна из частых причин атаксии в Африке (случай из Туниса) на примере пациентки 30 лет с прогрессирующими нарушениями походки и развитием неустойчивости, спастичности в ногах, дистонического тремора головы, снижением глубокой чувствительности; подобные симптомы наблюдались и у старшей сестры, а при генетическом тестировании была выявлена гомозиготная мутация в гене *ТТРА*. На сессии обращено внимание на то, что цервикальная дистония с тремором головы, а также редкость выявления полиневропатии при электронейромиографии являются ключевыми отличиями атаксии, ассоциированной с дефицитом витамина E, от атаксии Фридрейха. Представлен случай энцефалита Расмуссена у девушки 17 лет с дебютом симптомов в 11 лет, развитием миоклонус-дистонии в стопе и эпилепсии (*epilepsia partialis continua*) в сочетании с атрофией левого полушария по данным МРТ головного мозга. Отмечено, что при энцефалите Расмуссена такие двигательные расстройства, как дистония и хорей, встречаются довольно редко; лечение симптоматическое, с использованием противоэпилептической терапии (применение метилпреднизолона в данном конкретном случае не привело к разрешению миоклонуса). Клинически сходный случай продемонстрирован у пациента 31 года: с подросткового возраста у него имелось двигательное расстройство с развитием коркового миоклонуса, дистонического гиперкинеза, насильственной улыбки, которые ухудшались в ночное время, около 7 лет назад перенес пароксизмальный эпизод утраты сознания. На МРТ головного мозга и в анализах крови – без патологии; при генети-

ческом тестировании верифицирована мутация в гене *ADCY5*. Обращено внимание, что для носителей мутации в этом гене характерно ухудшение в ночное время таких двигательных нарушений, как хорей, миоклонус, дистония и баллизм; в качестве терапии могут быть эффективными кофеин и истрадефиллин.

В последнем интересном случае из данной сессии представлено наблюдение за женщиной 25 лет (ребенок от близкородственного брака), у которой около 5 лет назад появились нарушения ходьбы, гиперкинезы (больше справа), нарушения глотания и речи; при осмотре обращали на себя внимание стереотипии, дистония в конечностях и лицевой мускулатуре. На МРТ головного мозга – признаки накопления железа в базальных ядрах и черной субстанции в режиме SWI (*susceptibility-weighted imaging* – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), а при ДНК-диагностике выявлена ранее не описанная мутация в гене *VAC14* в гомозиготном состоянии. Мутация в этом гене ассоциирована со стриатонигральной дегенерацией (похожий случай также продемонстрирован на видеочеллендже), которую необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд при подозрении на нейродегенерацию с накоплением железа. Чаще всего дебют происходит в детском или ювенильном возрасте с фенотипа дистонии-паркинсонизма и нарушений ходьбы, может наблюдаться умеренный ответ на препараты леводопы и антихолинергические препараты (либо такого ответа может не быть); есть описание эффективности GPi-DBS у 1 пациента.

Кульминацией любого конгресса по двигательным расстройствам является видеочеллендж, и этот год не был исключением. Для проведения этой сессии специальная комиссия отбирает наиболее интересные клинические случаи, присланные авторами из разных стран (объявление об участии производится заранее, отправить свой законченный случай с видеопрезентацией может любой желающий член MDS (*Movement Disorder Society* – Международное общество расстройств движе-

ний)). Сессию проводили два профессора, ведущие специалисты по двигательным расстройствам Энтони Лэнг (Университет Торонто, Канада) и Каилаш Бхатиа (UCL Queen Square Institute of Neurology, Лондон, Великобритания). Пять других экспертов по двигательным расстройствам из разных стран демонстрировали публике навыки описания феноменологии и проведения дифференциальной диагностики (рис. 2). Традиционно эта сессия пользуется большим успехом и собирает полный зал, несмотря на поздний час окончания и значительную продолжительность (в этом году она длилась 3 ч, до 22:00).

В рамках видеочелленджа представлен клинический случай наследственного гемиоспазма с рекуррентным прикусыванием языка у младенца с первых дней после рождения. Фенотип характеризовался тремором нижней челюсти и выраженной травматизацией языка из-за частых его прикусываний в ночное время (прикусывание языка наблюдается примерно в 9% случаев гемиоспазма). Часто это расстройство разрешается по мере взросления ребенка, причина его не ясна, лечение включает прием бензодиазепинов для предотвращения прикусывания языка и ботулинотерапию для коррекции гемиоспазма. Интересным оказался случай изолированной миоритмии языка у взрослого пациента, что является довольно типичным двигательным расстройством при анти-IgLON5-энцефалите. Помимо лицевых дискинезий частыми двигательными расстройствами, ассоциированными с антителами к IgLON5, являются ПНП-подобный фенотип, мозжечковые нарушения, хорей, паркинсонизм и синдром ригидного человека. Заслуживает внимания презентация пациента с “оливопонтocerebellарным” фенотипом X-сцепленной аденолейкодистрофии: было обращено внимание на важность дифференциальной диагностики с MCA-M, а также на ключевые характерные симптомы заболевания, связанные с гипофункцией адренокортикальной оси, — утомляемость, апатию и потерю массы тела, которые могут быть ошибочно интерпретированы как проявление пораже-



Рис. 2. Видеочеллендж в рамках конгресса по двигательным расстройствам MDS 2022.

ния центральной нервной системы. Представлен ряд случаев ятрогенных двигательных расстройств: миоклонии, индуцированные приемом карбапенемов (меропенем), которые полностью регрессировали при отмене препарата в течение 2 дней; энцефалит с вовлечением стриатума и развитием клинической картины подостро прогрессирующего паркинсонизма на фоне приема препаратов группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа по поводу онкологического заболевания легких. По данным недавних исследований, от 2 до 12,6% пациентов, принимающих указанные препараты, могут иметь нежелательные явления со стороны нервной системы. При этом могут встречаться как двигательные расстройства с развитием хорей и баллизма, так и, в ряде случаев, — фокальный энцефалит (с вовлечением лимбических или экстралимбических структур) или менингоэнцефалит. Необходима настороженность со стороны врачей, так как своевременная отмена препарата и проведение курса лечения глюкокортикостероидами могут значительно улучшить исход заболевания у таких пациентов. Представлено редкое наблюдение больного с фенотипом спастической параплегии и макросаккадическими осцилляциями, у которого при генетическом тестировании были выявлены мутации в гене *VPS13D* (в компанд-гетерозиготном состоянии). При этом генетическом расстройстве с широким диапа-

зоном возраста дебюта (от рождения до взрослого возраста) в клинической картине могут также встречаться спастическая атаксия, хорей, дистония, тремор. Еще одно редкое наблюдение – пациент с акантоцитозом и гомозиготной мутацией в гене *VPS13A*, у которого в клинической картине имелся паркинсонизм без типичной для акантоцитоза хорей. Был продемонстрирован также первый случай развития двигательных расстройств у пациента с левамизолиндуцированной лейкоэнцефалопатией (двустороннее вовлечение стриатума) в результате употребления кокаина, загрязненного левамизолом; некоторое улучшение отмечалось на фоне иммуносупрессивной терапии (высокие дозы глюкокортикостероидов и плазмаферез).

В последний день конгресса состоялась сессия с обзором наиболее важных фундаментальных научных публикаций за последний год. В 2022 г. представлены первые результаты геномного профилирования отдельной клетки (single-cell genomic profiling) для дофаминергических нейронов человека: выявлена особая, восприимчивая к нейродегенеративному процессу при БП популяция нейронов, характеризующаяся экспрессией гена *AGTR1* и расположенная в вентральной области компактной части черной субстанции (Kamath et al., *Nature Neuroscience*). В еще одном недавнем исследовании изучались особенности нигростриарной денервации в динамике по мере прогрессирования БП (Pineda-Pardo et al.). Было показано, что дофаминергическая денервация в начале заболевания следует соматотопическому паттерну: процесс начинается с поражения скорлупы, с наибольшей денервацией в каудальном промежуточном субрегионе скорлупы (по данным ПЭТ с флуородопой), который совпадает с представителем руки по данным функциональной МРТ, далее процесс прогрессирует в течение 2-летнего периода в менее пораженном полушарии. Более подробное изучение соматотомического распределения нигростриар-

ной денервации при дебюте БП поможет лучше понять начало и распространение нейродегенеративного процесса и мониторировать эффект терапии.

В последних работах показано, что некоторые гены, участвующие в репарации ДНК, могут модифицировать тяжесть течения БГ: например, некоторые варианты в гене *FAN1* могут приводить к более раннему дебюту и более тяжелым симптомам, – что может использоваться не только с предиктивной точки зрения, но и для разработки новых подходов к патогенетической терапии этого заболевания. Также в 2022 г. предложена новая система биологической классификации БГ (HD-ISS (Huntington's Disease Integrated Staging System)) для стандартизации и более раннего включения пациентов в клинические исследования: самая ранняя стадия 0 устанавливается на основании выявления носительства экспансии CAG-повторов в гене *HTT*, стадия 1 – досимптомная, устанавливается на основании изменения нейровизуализационных биомаркеров (объем скорлупы и хвостатого ядра), стадия 2 – ранние моторные и когнитивные признаки по данным оценки по шкалам без функционального ограничения, стадия 3 – наличие функциональных нарушений.

За последний год выделены новые гены дистонии – *YY1* (ассоциирован с тяжелым фенотипом дистонии оромандибулярной и ларингеальной локализации) и *EIF2K2* (ассоциирован с фенотипом генерализованной дистонии с ранним началом). Описана новая форма доминантной СЦА – СЦА49, ассоциированная с мутацией в гене *SAMD9L*: для клинического фенотипа характерны атаксия, горизонтальный и вертикальный взориндуцированный нистагм, дизартрия, аксональная сенсорная полиневропатия, гиперрефлексия.

Следующий международный конгресс по двигательным расстройствам пройдет 27–31 августа в Копенгагене (Дания) в очном формате, подача тезисов откроется 15 декабря 2022 г. и продлится до 15 марта 2023 г.

Роль Школы для пациентов с болезнью Паркинсона в физической и социальной реабилитации: опыт Санкт-Петербурга.

Проблемы и решения

А.А. Тимофеева¹, Н.Е. Латышева², Е.Е. Хвацкая²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург

Возникающие при болезни Паркинсона (БП) расстройства походки, равновесия, мимики и речи часто приводят к социальной изоляции пациента, имеющей в своей основе физические и эмоциональные причины. Вынужденная длительная изоляция в период недавней пандемии позволила в некоторой мере ощутить всем нам то, что чувствует человек, в силу тех или иных причин лишенный общения и участия в жизни социума. Во время противоэпидемических мероприятий эта изоляция была всеобщей и парадоксальным образом могла объединять людей своей идеей и целью, а человек с БП часто чувствует себя отторгнутым от общества вопреки своему желанию и одиноким. По мере развития заболевания клиническая картина пополняется разнообразными немоторными симптомами: аффективными, психотическими, вегетативными, сенсорными, — каждый из которых вносит свой вклад в нарушение качества жизни пациента с БП и его социальной адаптации, что усугубляет течение заболевания.

Школа для пациентов с БП в Санкт-Петербурге начала работать в 2005 г. на базе кафедры неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова. Опыт работы консультационно-диагностического центра по диагностике и лечению БП и других заболеваний экстрапирамидной системы продемонстрировал тот факт, что 50–75% време-

ни приема приходится на беседу с пациентом и его родственниками, которая необходима для объяснения причин заболевания, патологического процесса, лежащего в его основе, современных возможностей лечения БП и паркинсонизма в рамках других заболеваний, основных правил фармакотерапии. Данная информация необходима пациенту не только с целью психологической поддержки, хотя этот аспект очень важен сам по себе, но и для получения максимального эффекта от проводимой терапии.

На протяжении 10 лет 2–3 раза в год проводились циклы занятий с пациентами и их родственниками, включавшие в себя 3 встречи с периодичностью 1 раз в неделю. Темы, которые освещались во время бесед и обсуждались с пациентами, подбирались в процессе анализа результатов амбулаторного приема, исходя из наиболее часто задаваемых вопросов, выявленных фактов ухудшения самочувствия из-за несоблюдения схем и правил приема препаратов, неправильно выстроенных распорядка дня, образа жизни пациента, неправильно интерпретированных, устаревших или ложных сведений, почерпнутых из средств массовой информации. Со временем список этих вопросов менялся, но основополагающие темы обсуждались постоянно с учетом новых научных данных и приобретенного практического опыта. Перечень обсуждаемых проблем, который несколько менялся из года



в год, включал в себя следующее: в чем причина БП, что лежит в основе заболевания, как лечить и можно ли излечить БП, что могут современная медицина и наука, а к чему пока только стремятся, в чем разница между научными гипотезами и фактами и реальными лечебными стратегиями, в чем польза результатов эпидемиологических исследований, касающихся, в частности, курения табака, употребления кофе, шоколада, и как они могут принести вред при неправильной интерпретации, какие препараты для лечения БП существуют и как они работают, как их надо принимать, как двигаться и что делать при БП. Интерес к Школе для пациентов с БП, ее востребованность и значимость оценивались нами по количеству участников, которое из года в год возрастало с сохранением “ядра” постоянных слушателей (именно они и сейчас составляют основную и наиболее активную часть пациентов, занимающихся танцами) и постоянным появлением новых, на основании отзывов пациентов о том, в чем для них заключалась польза занятий. По мнению участников, посещение Школы для пациентов с БП помогло понять необходимость и важность постоянства проведения лекарственной терапии, недопустимость “лекарственных каникул”, узнать, какие препараты отменять нельзя, а какие можно, но только после совета с врачом, какие препараты и как могут быть заменены друг на друга, а какие нет (что важно в современных условиях постоянно меняющегося фармакологического рынка), почему не надо откладывать прием препаратов леводопы и почему нельзя ею злоупотреблять, в чем могут и в чем не могут помочь инвазивные методы лечения БП (глубинная стимуляция мозга и интраеюнальное введение леводопы) и на каком этапе болезни их можно использовать.

Информационная помощь пациенту, основной целью которой является обеспечение максимального качества лечения, — важная, но не единственная составляющая часть работы Школы для пациентов с БП. Не менее значимым направлением является психологи-

ческая поддержка пациентов и их близких, преодоление ими физической изоляции и повышение социальной активности. Многолетний опыт нашей работы показывает, что именно это направление в деятельности Школы является ведущим. Чем дольше мы занимаемся организацией Школы, тем больше понимаем, что приобщение к жизни общества, формирование своеобразного клуба по интересам являются основными моментами, привлекающими пациентов к участию в Школе в течение многих лет. Причин для физической и социальной изоляции, для замыкания в себе и в своем мире у пациентов с БП много. Результаты нашего опроса показали, что наиболее частые из них — это изменение внешности (осанки, выражения лица, состояния кожи, массы тела), замедленность движений, дрожание конечностей, боязнь реакции окружающих, сниженное настроение, апатия, отсутствие сил. Причем нередко изолированность от общества не соответствует выраженности двигательного дефекта, т.е. физически человек может выходить из дому, общаться, посещать общественные места, но не делает этого. Поэтому много внимания на лекциях и во время бесед с пациентами уделяется разъяснению того, что с БП можно жить и работать, что слабоумие — это не обязательный атрибут БП, что не надо искать “виноватого” в развитии заболевания (какое-либо конкретное событие не является причиной его развития), что длительность жизни человека с БП при должном лечении сопоставима с таковой в общей популяции, что статьи о БП и аннотации к лекарствам не должны составлять основную часть читаемой литературы, что пациенты, активно вовлеченные в социальную жизнь, включающую в себя работу, помощь близким, хобби, путешествия, посещение культурных мероприятий, при сопоставимых двигательных и недвигательных нарушениях имеют лучшее качество жизни, чем те, кто изолирован от общества. Складывается впечатление, что прогрессирование болезни у пациентов с активной жизненной позицией имеет меньшие темпы.

Возможно, это связано с их большей двигательной активностью, в том числе в процессе различных реабилитационных мероприятий.

Необходимость реабилитационных мероприятий, способствующих улучшению двигательной активности, является основным отправным пунктом работы Школы для пациентов с БП. В первые годы существования Школы пациентам регулярно предоставлялась информация о важности двигательной реабилитации при этом заболевании, о том, почему регулярные физические упражнения, ходьба, плавание важны для людей с БП, какие упражнения надо выполнять всем, какие следует предпочесть в зависимости от выраженности заболевания и преобладания тех или иных симптомов, а какие целесообразно исключить. Печатные материалы с подробным описанием физических упражнений и порядком их выполнения выдавались всем пациентам. Однако основной целью было претворение в жизнь проекта двигательной реабилитации пациентов с БП с регулярными еженедельными занятиями. Предпочтение было отдано занятиям танцами, роль которых в реабилитации пациентов с заболеваниями экстрапирамидной системы хорошо известна на протяжении многих лет [1–3]. Имеется доказательная база эффективности танцевальной реабилитации в отношении отдельных симптомов у пациентов с БП. Было доказано достоверное улучшение равновесия, ходьбы и физической выносливости при данс-терапии (танго, вальс и фокстрот) по сравнению с традиционными упражнениями [3]. Долгосрочная эффективность танго в улучшении скоростных показателей ходьбы, уменьшении частоты застываний в сравнении с контрольной группой была продемонстрирована в одном из рандомизированных исследований [4]. Имеются данные о замедлении прогрессирования ряда симптомов паркинсонизма под влиянием регулярных занятий танцами [5]. Кроме того, этот метод представляется наиболее удачным благодаря особой эмоциональной окраске, сопровождающей танец, что особенно важно для людей с БП. В послед-

ние 9 лет в составе программы Школы для пациентов с БП проводятся регулярные танцевальные занятия. Итак, почему именно танец? Во-первых, танцевальные движения связаны с проявлением всех важнейших видов координаторных способностей человека, его ловкости, которые имеют большое значение в повседневной, бытовой и любой другой двигательной деятельности людей, например спортивной и профессиональной. К таким видам координаторных способностей относятся точность и согласованность движений, их соразмерность, способность воспроизводить их в заданном направлении и ритме; способность к освоению движений; динамическое и статическое равновесие; ориентировка в пространстве, способность перестраивать движения в изменяющейся обстановке. Большая часть перечисленных двигательных навыков нарушаются при паркинсонизме, что и определяет эффективность танцевальной реабилитации при этом заболевании. Танцевальные движения совершенствуют все виды ловкости, что позволяет пациентам с меньшими затруднениями осуществлять привычные движения, чувствовать себя более комфортно в повседневной жизни. Еще одно важное преимущество танца в двигательной реабилитации именно при заболеваниях экстрапирамидной системы – это выполнение танцевальных шагов в сочетании с музыкальным сопровождением, которое способствует уменьшению затруднений в начале движений и застываний, характерных для БП. Кроме того, танцы повышают общую выносливость, положительно влияют на сердечно-легочную систему, укрепляют разные группы мышц. И конечно, важной чертой двигательной реабилитации с использованием танца является эмоциональная окраска подобных занятий по сравнению с комплексами лечебной физкультуры, повышающая положительный настрой пациентов, что сказывается не только на посещении занятий, но и на качестве жизни в целом.

Танцевальные занятия в Школе для пациентов с БП проводятся 1 раз в неделю, по пятницам, в Петроградском районе Санкт-



Петербурга, в зале с большими окнами с прекрасным видом на площадь Льва Толстого — одну из красивейших в городе. Занятия ведет дипломированный специалист, имеющий большой опыт преподавания спортивных дисциплин и танцев, прошедший обучение по направлению коррекционного танца. Продолжительность занятий в настоящее время находится в диапазоне от 60 до 90 мин. Надо отметить, что, когда проект стартовал, занятия длились не более 45 мин. На занятиях присутствует от 20 до 32 человек в возрасте от 45 до 75 лет с разными формами и разной степенью выраженности БП. Деление на группы в зависимости от степени выраженности болезни не проводилось. Форма организации занятия — урочная, каждое занятие состоит из 3 частей: подготовительной, основной и заключительной. В каждой части решаются свои задачи. Подготовительная часть обеспечивает концентрацию внимания на движениях, вработывание в предстоящую двигательную деятельность, создание положительного переноса для освоения того или иного танца в последующем. В основной части осуществляется непосредственное разучивание или повторение намеченного для данного занятия танца. Заключительная часть направлена на снижение показателей сердечно-дыхательной системы до исходного уровня, проводится подведение итогов занятия, обсуждение планов на будущее.

В течение 9 сезонов проведения танцевальных занятий разучивались танцы самой разной направленности и стилей: медленные (вальс, элементы танго), быстрые (ча-ча-ча, бачата, твист, элементы современных танцев); народные (сиртаки, русские народные танцы, “Яблочко”). Обучение основывалось на базовых положениях дидактики и методики обучения двигательным действиям с применением методических приемов, отражающих особенности расстройства движений при БП. Занимающиеся сначала разучивали движения отдельно друг от друга, а затем в парах или с использованием других способов взаимодействия, например, в танце сиртаки — в сцеп-

ленной шеренге. В зависимости от самочувствия пациентам предлагалось выполнять танцевальные шаги более медленно, при необходимости — с опорой, а также сидя, имитируя движения руками или ногами.

На данном этапе для оценки качественной стороны изменений разных видов координационных способностей у пациентов с БП на фоне танцевальной реабилитации проводилось педагогическое наблюдение, которое в педагогических и психологических науках используется как одна из методик научного исследования в комплексе с другими методами и позволяет судить об улучшении точности и согласованности движений. У регулярно посещающих занятия пациентов более устойчиво проявлялись динамическое и статическое равновесие и способность осваивать движения. Также необходимо отметить, что у занимающихся повысился уровень общей выносливости, что позволило увеличить моторную плотность занятия и его продолжительность с 40–45 мин до 1–1,5 ч. Отзывы пациентов, регулярно занимающихся танцами, также подтверждают, что такие занятия уменьшают выраженность симптомов паркинсонизма, улучшают социальную адаптацию и качество жизни.

Для нас представляется важным, что занятия танцами в нашей Школе проходят в открытых группах, где каждый на протяжении года может попробовать свои силы, влиться в коллектив. Предварительная запись на занятия, ограничение числа участников не практикуются, что является важным условием доступности этого вида реабилитации, позитивного настроения обучающихся.

На данном этапе можно с достаточной уверенностью предположить, что регулярные занятия танцами по специально разработанной методике с учетом двигательных особенностей пациентов с БП способствуют уменьшению ряда проявлений болезни, улучшению координаторных способностей пациентов и, возможно, замедлению развития заболевания. Эти предположения требуют проведения тщательно организованных научных исследова-

ний, направленных на уточнение влияния танцевальной реабилитации на течение БП.

Поскольку не менее важным в преодолении социальной изоляции пациентов с БП, в их двигательной реабилитации, приверженности лечению, повышении качества жизни в целом является психологический аспект, структура Школы для пациентов с БП была дополнена занятиями с психологом.

После постановки диагноза БП, означающего невозможность полного излечения и появление двигательных ограничений, пациент сталкивается с противоречием “должен, но не могу и не хочу”, т.е. должен принять новую реальность и связанные с этим изменения, но не могу отказаться от привычных дел, вносить какие-то изменения в образ жизни и не хочу, потому что диагноз может быть неверным, мне всё это неудобно и т.д. Данное противоречие требует разрешения, т.е. связано с адаптационными процессами, прежде всего на уровне личности и субъекта, которые делают жизнь возможной на всех уровнях сложности [6]. Указанное противоречие приводит к изменению самооценки человека в худшую сторону, поэтому очень важно помочь пациентам построить самооценку на иных основаниях, отличных от прошлых (профессиональных, социальных и пр.).

Преградой, требующей формирования адаптивного поведения, при БП является ограничение движений и свободы передвижения. Пациенты переживают изменения во многих сферах жизнедеятельности и не всегда корректное отношение к себе в общественных местах, а также ухудшение экспрессивной функции, создающее трудности в общении. Необходимость принятия решения связана с восстановлением нормального, адекватного отношения к окружающему миру и может иметь различные, прямо противоположные варианты:

1) неконструктивный, нездоровый, пассивный: пациент полностью принимает роль человека с ограниченными возможностями и разрешает противоречие “должен, но не могу и не хочу” традиционно: “Если должен, то

могу и хочу”, или, другими словами: “Если общество считает, что я должен принять на себя роль больного, мало на что способного, то я ее принимаю и веду себя соответственно”;

2) конструктивный, здоровый, активный: пациент разрешает указанное противоречие иначе: “Если я не могу и не хочу принимать на себя роль больного, мало на что способного, то я и не должен этого делать. Я найду другую роль, отличную от роли больного человека с определенными ограничениями в состоянии здоровья, и утвержусь в ней”.

Включение в деятельность Школы для пациентов с БП психологической составляющей связано именно с целесообразностью формирования такого конструктивного, личностно-позитивного отношения к себе.

Психологические занятия проводятся в тренинговой форме, которая подразумевает субъектно-субъектные отношения, т.е. ведущий создает условия для проявления активности каждого из участников. Основное средство – это психотехнические задания/упражнения, которые подбирались на основе специальной литературы с учетом актуальных возможностей группы [7]. Одна из привлекательных особенностей данных упражнений – это универсальность (независимость от возраста, уровня подготовленности, личностных особенностей и др.), что подразумевает возможность широкой модификации упражнения: меняя стимульный материал и инструкцию, одно базовое упражнение можно предлагать неоднократно. При проведении занятий реализовывались следующие принципы работы Т-группы (тренинговой группы).

1. Принцип “Я”: говорим только от своего имени (“я считаю, думаю и т.п.”, а не “многие полагают и т.п.”).

2. Принцип активности, который основан на следующем постулате: человек усваивает 10% того, что слышит, 50% того, что видит, и 90% того, что делает.

3. Принцип “отношусь с уважением и доброжелательно”.



4. Принцип добровольности участия: если участник не готов к выполнению задания, достаточно сказать: “Я пока подумаю”.

5. Принцип обратной связи с преобладанием позитивных формулировок: что получилось, что понравилось и над чем нужно еще поработать, а не то, какие были ошибки и что надо исправить.

Структура занятия традиционная: вводная часть, включающая 1–2 упражнения на создание благоприятного эмоционального фона и активизацию умственной работоспособности; основная часть, в которой прорабатывается 1 ключевое задание/упражнение; заключительная часть, связанная с получением обратной связи от участников и подведением итогов в виде психологических рекомендаций, обобщение опыта участников и т.п. Психотехнические упражнения/задания подразумевали или индивидуальное выполнение, или взаимодействие в мини-группах по 2–3 человека, или взаимодействие всей группы (индивидуальный, дифференцированный или фронтальный подход).

Основная задача ведущего/специалиста – создать условия для формирования благоприятной социально-психологической атмосферы в группе и поддержания или повышения самооценки у пациентов с БП. Для устранения вполне естественных страхов взрослых людей перед новой формой занятий (я не умею рисовать, формулировать, а что, если ошибусь и т.п.) создавалась ситуация успеха, т.е. давалось такое задание, чаще проективного типа, не выполнить которое было невозможно. Например, демонстрировался какой-то обычный предмет (мячик, карандаш, платок), и участники отвечали на вопрос: “Для чего или как этот предмет можно использовать не по его прямому назначению?” Этот предмет передавался от одного желающего к другому, или самими пациентами, или ведущий давал тому, кто был готов отвечать. На каждом занятии решалась определенная задача, которая формулировалась в доступной для участников форме: как лучше реагировать на некорректное поведение других, как улуч-

шить свое настроение, как правильно волноваться (приемы саморегуляции).

Для “включения” позитивной самооценки пациентов положительно зарекомендовало себя психотехническое упражнение “я горжусь собой/я уважаю себя за то, что...”. Рефлексия собственных достижений, усилий, опыта, событий позволяет увидеть себя в ином ракурсе, отличном от фиксации негативных моментов, переживаний. Это задание участникам после выполнения на занятии предлагалось делать самостоятельно, отмечая тем самым свои достижения за определенный отрезок времени, например за неделю.

В качестве критериев эффективности психологической работы с пациентами следует отметить: 1) высокую активность участников на занятиях; 2) развитие межличностных отношений в группе; 3) самостоятельное проведение рекомендованных упражнений и получение обратной связи об этом; 4) благоприятное состояние участников, их удовлетворенность занятиями (по невербальным и вербальным проявлениям – улыбки, вопросы и др.).

В процессе многолетней работы нашей Школы для пациентов с БП появились свои традиции. Одна из них – это совместные мероприятия, посвященные различным праздникам, при этом каждое мероприятие имеет свою тематическую направленность, в них вовлекаются все участники Школы. В ряде случаев им предлагается какое-либо задание, которое они могут подготовить дома. Например, празднование Нового года было объявлено Днем vareжки, которую каждый из пациентов должен был раскрасить или вышить и “презентовать”, рассказав свою историю. На заключительном занятии этого сезона все участники составляли общий “дом” из сделанных дома деревянных заготовок предметов. А разученные в течение года танцы ежегодно представляются на суд зрителей и общественности 11 апреля, в День борьбы с БП.

В настоящее время Школа для пациентов с БП на базе кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова стала неотъемлемой

частью жизни участников этого мероприятия – и пациентов, и преподавателей, и врачей. Еженедельные пятничные встречи не только являются источником достоверной научной и медицинской информации для пациентов, но и предоставляют пациентам возможность двигательной танцевальной реабилитации, участия в психологических тренингах, создают условия для общения, обмена опытом по преодолению трудностей, участия в различных праздничных мероприятиях, совместного переживания радостных моментов и неприятностей. Школа для пациентов с БП стала клубом для общения людей, способом преодоления социальной изоляции, источником помощи для пациентов с БП и их близких.

Список литературы

1. Westheimer O. Why dance for Parkinson's disease. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2008;24:127-40.
2. Westheimer O, McRae C, Henchcliffe C, Fesharaki A, Glazman S, Ene H, Bodis-Wollner I. Dance for PD: a preliminary investigation of effects on motor function and quality of life among persons with Parkinson's disease (PD). *Journal of Neural Transmission* (Vienna, Austria: 1996) 2015 Sep;122(9):1263-70.
3. Allen NE, Sherrington C, Paul SS, Canning CG. Balance and falls in Parkinson's disease: a meta-analysis of the effect of exercise and motor training. *Movement Disorders* 2011 Aug;26(9):1605-15.
4. de Dreu MJ, van der Wilk AS, Poppe E, Kwakkel G, van Wegen EE. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012 Jan;18(Suppl 1):S114-9.
5. Bearss KA, DeSouza JFX. Parkinson's disease motor symptom progression slowed with multi-sensory dance learning over 3-years: a preliminary longitudinal investigation. *Brain Sciences* 2021 Jul;11(7):895.
6. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ., общ. ред. Крепса Е.М. М.: Прогресс; 1982. 128 с.
7. Психогимнастика в тренинге. Под ред. Хрящевой Н.Ю. СПб.: Ювента; 1999. 256 с.



Идебенон: новые свойства известной молекулы*

В недавних публикациях на страницах ряда периодических изданий, в том числе и нашего (см. Бюллетень № 2 за 2021 г., стр. 12–15), уже поднимался вопрос о терапевтическом потенциале препарата **идебенон** в рамках проблемы нейродегенеративных заболеваний. Самые последние данные, полученные в экспериментальных исследованиях, значительно расширяют современное понимание молекулярных свойств идебенона и позволяют предположить, что данный препарат может быть весьма востребованным при разработке новых подходов к нозомодифицирующей терапии болезней Паркинсона, Альцгеймера и других социально значимых патологий мозга, особенно у пациентов пожилого возраста.

Лекарственный препарат идебенон был разработан в начале 1980-х годов компанией Takeda Pharmaceuticals для лечения пациентов с нарушением когнитивных функций. Первый этап его применения был связан с тем, что после установления связи между цереброваскулярными заболеваниями и избытком активных форм кислорода в ткани мозга возобладала точка зрения о значимости терапевтического эффекта липофильных антиоксидантов, таких как коэнзим Q₁₀ (CoQ₁₀) и витамин E (альфа-токоферол). Коэнзим Q₁₀ действительно защищает от перекисного окисления липидов *in vitro* и *in vivo*. Однако CoQ₁₀ представляет собой крупную нерастворимую молекулу с ограниченной интестинальной абсорбцией и низкой биодоступностью. С целью преодоления этих недостатков был разработан аналог CoQ₁₀ с улучшенными фармакохимическими характеристиками и сходной молекулярной активностью — препарат

идебенон. Действительно, исследования на изолированных митохондриях показали высокую антиоксидантную активность идебенона, снижение под его воздействием уровня перекисного окисления липидов и набухания митохондрий, что также было подтверждено в экспериментах *in vivo*. Дальнейшие доклинические и клинические исследования позволили установить, что идебенон не только имеет цитопротективную активность и улучшает кругооборот нейромедиаторов в центральной нервной системе (ЦНС), но также способствует уменьшению выраженности неврологических нарушений, улучшению памяти и нормализации поведения.

Способность идебенона, как и всех хинонов, принимать и отдавать электроны является основой представления о действии идебенона как митохондриального антиоксиданта, активного на уровне дыхательной цепи. Однако постепенное накопление экспериментальных биохимических данных показало, что идебенон способен индуцировать свою собственную систему биоактивации. Нельзя не отметить также расхождения между дозами идебенона, которые требуются для реализации его активности в препаратах изолированных митохондрий (микромоль), и его концентрацией в ЦНС (наномольные количества). Это вызывает вопрос: в какой степени идебенон является прямым антиоксидантом? В других тканях-мишенях у экспериментальных животных также обнаруживаются лишь очень низкие наномольные концентрации идебенона, что заставляет усомниться в указанном механизме. Кроме того, концентрации идебенона в плазме колеблются из-за короткого времени полувыведения без значительных признаков накопления в тканях после многократного введения. Хотя прямых данных о концентрации идебенона в тканях людей нет,

* Реферат подготовлен по материалам статьи: Gueven N. et al. Idebenone: when an antioxidant is not an antioxidant. *Redox Biology* 2021;38:101812.

фармакокинетические характеристики соединения, полученные на подопытных животных, можно со значительной степенью вероятности перенести на людей. В целом, современные данные дают веские основания полагать, что идебенон не действует как прямой антиоксидант, а повышает способность клеток противостоять окислительному стрессу за счет активации их физиологических защитных механизмов и снижения образования активных форм кислорода.

В исследованиях *in vivo* описаны защитные эффекты идебенона в моделях разных заболеваний без непосредственного его влияния на окислительный стресс. Например, идебенон предохранял функцию мозга при моделировании синдрома Ангельмана без каких-либо признаков антиоксидантной активности препарата. Сходным образом, в моделях коронарного синдрома идебенон демонстрировал кардиопротективную активность, не связанную с антиоксидантной функцией, но зависимую от нормализации митохондриального дыхания.

Есть доказательства, что идебенон не только повышает число митохондрий в цитоплазме, но и влияет на экспрессию дыхательных комплексов *in vivo*, что может противодействовать повреждению митохондрий. Однако эти эффекты сами по себе не позволяют объяснить зависимую от идебенона нормализацию функции митохондрий при ряде патологических состояний. Учитывая многообразие токсических агентов, от которых идебенон защищает клетку в эксперименте, наличие единственной митохондриальной мишени для данного препарата маловероятно. Более реалистично полагать, что идебенон активирует один или несколько фундаментальных биохимических путей, обеспечивающих наблюдаемый широкий спектр защитных эффектов.

В последние годы появились работы, раскрывающие возможные механизмы действия идебенона с новых позиций и разъясняющие ряд указанных выше противоречий. Отмечается, в частности, что не только сам препарат, но и его метаболиты могут обладать определенной терапевтической активностью. Как

минимум для одного метаболита идебенона, QS-10, в котором концевая гидроксильная группа идебенона окисляется до группы карбоновой кислоты, описаны “обход” комплекса I и замещение CoQ_{10} . Защитные эффекты QS-10 наблюдались у рыбок данио-рерио, у которых данный метаболит оказывал более выраженное (по сравнению с идебеноном) протективное действие против нейротоксина ротенона; это может указывать, что эффекты *in vivo* не обязательно зависят от химического восстановления. Несмотря на быстрый метаболизм идебенона, его цитопротективное действие наблюдается систематически в разных экспериментах, но это не может служить ясным подтверждением активности метаболитов идебенона, так как в настоящее время нет понимания, какие концентрации идебенона и в течение какого времени необходимы для инициации цитопротекции. Таким образом, в будущих исследованиях необходимо детальнее изучить потенциальную биологическую активность метаболитов идебенона и их молекулярные мишени.

Недавно было показано, что идебенон конкурентно ингибирует функцию p52Shc, который действует как адаптерный белок, необходимый для ряда молекулярных комплексов. Еще в одной публикации представлена информация о том, что в условиях экспериментальной гипоксии-реперфузии идебенон приводит к экспрессии РНК-связывающего белка Lin28A в сетчатке, что и объясняет наблюдаемое нейропротективное действие. Lin28A – высококонсервативный регулятор многих клеточных РНК, фундаментально влияющий на метаболизм, старение, реакцию на стресс, выживание клеток, а также усиливающий восстановление тканей. Положительное действие Lin28A на регенерацию тканей опосредовано усилением функции митохондрий, улучшением метаболизма глюкозы, повышением чувствительности к инсулину, активацией Akt-зависимых путей (Akt – протеинкиназа B) и снижением аутофагии. В физиологических условиях Lin28A экспрессируется главным образом во время эмбриогенеза,

однако он дезактивируется в тканях в постнатальном периоде, за исключением стволовых клеток и репродуктивных тканей. Так как рекомбинантная экспрессия Lin28A используется для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток из взрослых тканей, логичной выглядит идея, что зависящая от идебенона активация Lin28A во взрослых тканях может в какой-то степени влиять на фенотип стволовых клеток и их регенеративную способность. Как минимум некоторые данные указывают на то, что идебенон может влиять и на судьбу нейтральных стволовых клеток.

Идебенон активировал как нейронные (MAP2), так и астроцитарные (GFAP) маркеры в ранних предшественниках нервных клеток, однако подавлял экспрессию MAP2 в нейтральных стволовых клетках. На данный момент не ясно, проявляется ли такая активность также в эффектах “омоложения” нервной ткани. В поддержку этой возможности свидетельствует то, что идебенон восстанавливает содержание фактора роста нервов в коре мозга пожилых крыс до уровней, обнаруживаемых у молодых животных, что ассоциировано с восстановлением у крыс когнитивной функции.

Интересно, что избыточная экспрессия Lin28A способствует регенерации аксонов в постмитотических нейронах ЦНС. Lin28A-зависимая регенерация аксонов взрослых ганглионарных клеток сетчатки представляет особый интерес в связи с клиническим опытом применения идебенона у пациентов с наследственной невропатией зрительного нерва Лебера. Обычно ответ на такое лечение у пациентов медленный, поэтому выводы об эффективности или неэффективности идебенона в каждом конкретном случае следует делать не ранее чем через 1 год лечения. Ни восстановление функции митохондрий, ни антиоксидантная функция не могут объяснить медленного восстановления, обычно наблюдаемого при лечении пациентов с наследственной невропатией зрительного нерва Лебера идебенон в течение нескольких месяцев. В то же

время гипотетический рост аксонов как механизм действия идебенона хорошо согласуется с наблюдаемой медленной динамикой клинического ответа на лечение, однако конкретных экспериментальных доказательств такой возможности пока нет.

Одной из проблем, препятствующих убедительной демонстрации эффективности идебенона как в доклинических моделях нейродегенерации, так и у пациентов, остается отсутствие измеримых эффектов этой молекулы при нормальных физиологических условиях. В этом контексте активация Lin28A под действием идебенона может иметь большое значение, поскольку указанный эффект, по-видимому, сильно зависит от предшествующего повреждения в результате гипоксии-реперфузии. Это согласуется с данными большого числа публикаций, в которых показана индуцируемая идебенонем защита от гипоксии и последствий гипоксии-реперфузии. Именно фактором гипоксии можно объяснить, почему идебенон проявляет защитное действие только в некоторых моделях заболеваний на животных и только у определенных пациентов, тогда как в других доклинических моделях и у здоровых индивидов каких-либо эффектов не наблюдается. Эта зависимость от гипоксии также может хорошо объяснять непостоянство результатов применения идебенона в доклинических моделях *in vitro*. Например, в культурах клеток может быть различная степень гипоксии. Известно, что *in vitro* на гипоксию влияет множество факторов, таких как метаболическая активность и количество клеток в культуральном сосуде, геометрия сосуда (соотношение поверхности и объема), вибрация инкубатора, обращение с культурами, возраст сред и техника их приготовления; всё это важно для реализации активности идебенона. Точные молекулярные механизмы того, каким образом гипоксия контролирует защитную роль идебенона, на данный момент до конца не ясны.

Результаты недавнего исследования демонстрируют зависимость от гипоксии активность идебенона в модели нейровоспаления.

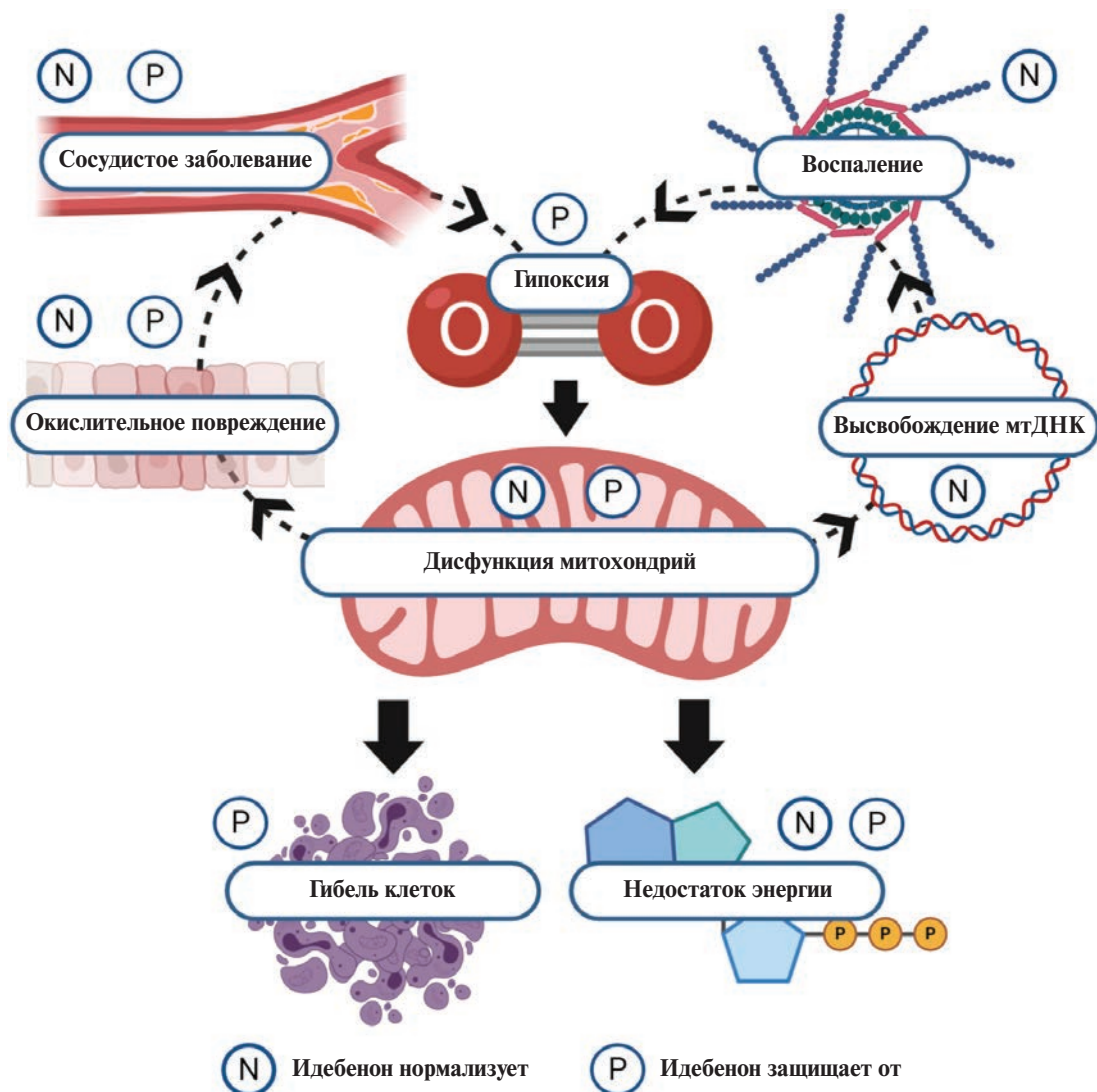


Рис. 1. Эффекты идебенона: взаимосвязь между гипоксией, дисфункцией митохондрий, окислительным повреждением и воспалением.

Идебенон в концентрациях от наномолярных до низких микромолярных оказывал защитное действие только в условиях гипоксии-реперфузии, однако был неэффективен в условиях нормоксии. Защитное действие идебенона в модели острого колита у грызунов оказалось сильнее в дистальной части ободочной кишки, чем в проксимальной; тот факт, что оксигенация в проксимальной части ободоч-

ной кишки выше, чем в дистальной части, поддерживает гипотезу о локальной гипоксии как возможном определяющем факторе регионального защитного действия идебенона в одной и той же ткани. В целом, ингибирование p52Shc, индукция Lin28A и роль фактора гипоксии дают новые теоретические основы для оценки терапевтического потенциала идебенона при новых показаниях.

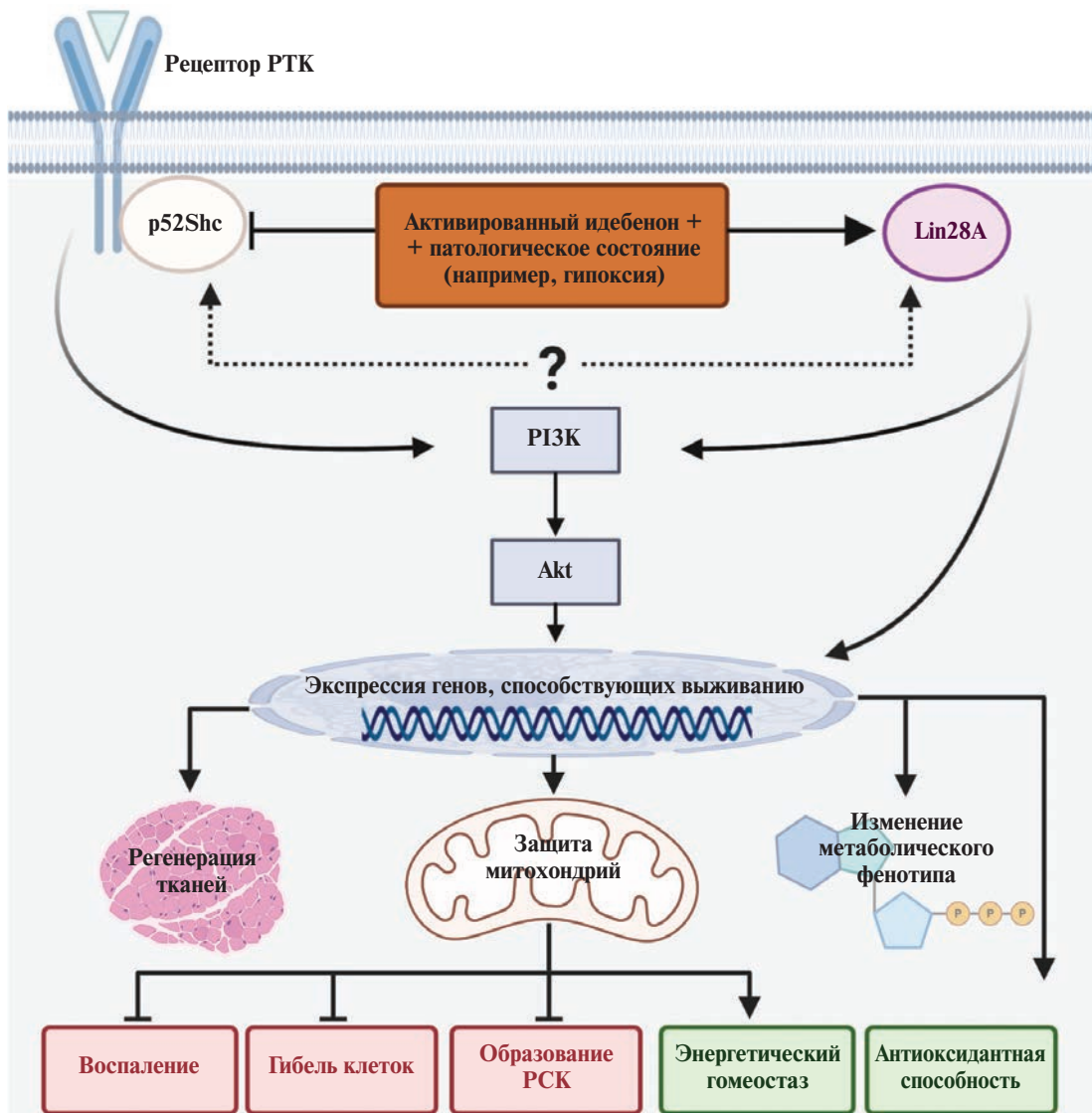


Рис. 2. Современное понимание многообразного влияния идебенона на различные цитопротективные механизмы. РСК – реактивные соединения кислорода, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, РТК – протеинтирозинкиназа.

Всё возрастающее число работ дает основание полагать, что идебенон снижает выраженность воспаления в ряде тест-систем и моделей, например при волчанке, язвенном колите, сепсисе, атеросклерозе, различных вариантах нейровоспаления и лекарственно-индуцированном воспалении. Этот эф-

фект нельзя объяснить только антиоксидантной активностью препарата или нормализацией поступления энергии в клетку. Недавно было установлено, что в условиях гипоксии-реперфузии идебенон предотвращает высвобождение митохондриальной ДНК (мтДНК) и последующую активацию инфламмосомы

LNRP3, благодаря чему этот препарат может препятствовать одной из самых ранних стадий воспалительного каскада. Важно отметить, что воспаление обычно связано с гипоксией и характеризуется четким вовлечением митохондрий, что дает основания предполагать возможность клинически значимой коррекции воспалительных состояний идебеноном (рис. 1).

Воспаление также связано с конформационными изменениями белков, которые являются характерной физиологической реакцией на стресс эндоплазматической сети и наблюдаются при большом количестве нейродегенеративных заболеваний. Учитывая тесные взаимодействия между эндоплазматической сетью, митохондриями и нейродегенерацией, можно ожидать, что идебенон может быть полезен у такой категории пациентов. Так, есть определенные доказательства возможной пользы идебенона при синдроме Вольфрама (восстановление зрения), атаксии Фридрейха, ряде форм митохондриальных энцефалопатий, болезни Альцгеймера и др.

Таким образом, идебенонзависимая активация определенных сигнальных событий, включая ингибирование p52Shc, усиление экспрессии Lin28A, активацию Akt и последующие транскрипционные изменения, – первая убедительная альтернатива давно существующей антиоксидантной гипотезе механизмов действия идебенона. Эта новая гипотеза хорошо объясняет плейотропные эффекты идебенона в большом количестве тест-систем (рис. 2). Интересно, что описанная избыточная экспрессия Lin28A в значительной мере ассоциирована с такими эффектами, как ингибирование p52Shc, активация Akt, снижение резистентности к инсулину, изменение метаболизма, усиление цитопротективного действия и изменения функции митохондрий. Можно заключить, что различные события, индуцированные идебеноном, могут быть компонентами общего биохимического пути (или взаимосвязанных путей). Исходя из нового понимания молекулярной активности и условий действия данного препарата, можно ожидать, что уже в ближайшее время будут предложены новые показания к применению идебенона.

Рефераты

**Переключение
и комбинирование
аппаратной терапии
на развернутой стадии
болезни Паркинсона:
ретроспективное
двухцентровое
исследование**

Аппаратная терапия, такая как непрерывная подкожная инфузия апоморфина (НПИА), инфузия кишечного геля леводопы/карбидопы (ИКГЛК) и глубинная стимуляция субталамического ядра (ГССТЯ), заметно изменила характер лечения развернутой стадии болезни Паркинсона (БП). У некоторых пациентов по разным причинам необходимо менять или комбинировать аппаратную терапию. Цель обозреваемого ретроспективного исследования заключалась в изучении частоты и причин переключения между видами аппаратной терапии или их комбинирования в двух центрах двигательных расстройств в Словении и Израиле. Были собраны и проанализированы демографические и клинические данные пациентов с развернутой стадией БП, у которых осуществлялось переключение между различными видами аппаратной терапии или их комбинирование. Были исследованы моторные и немоторные причины такой тактики лечения, нежелательные явления при переключении/комбинировании терапии, а также эффекты аппаратной терапии (с использованием GI-CGIS (Global Improvement subscale of the Clinical Global Impression Scale – подшкала глобального улучшения клинической шкалы общего впечатления), UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III – часть III унифицирован-

ной шкалы оценки болезни Паркинсона), MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) и др.). Из 505 пациентов с БП, получавших аппаратную терапию в обоих центрах в период с января 2009 г. по июнь 2021 г., были выявлены в общей сложности 30 пациентов (6%), у которых осуществлялось либо переключение терапии (n = 24: 7 – ИКГЛК > ГССТЯ, 1 – ИКГЛК > НПИА, 5 – НПИА > ГССТЯ, 8 – НПИА > ИКГЛК, 1 – ГССТЯ > ИКГЛК, 1 – ИКГЛК > НПИА > ГССТЯ и 1 – ГССТЯ > НПИА > ИКГЛК) или комбинирование разных видов аппаратной терапии (n = 6: 5 – ГССТЯ + ИКГЛК и 1 – ГССТЯ + НПИА > ГССТЯ + ИКГЛК). У большинства этих пациентов неадекватный контроль моторных симптомов был основной причиной переключения или комбинирования аппаратной терапии, но были выявлены и немоторные причины (связанные как с заболеванием, так и с особенностями конкретных видов аппаратной терапии). Авторы заключают, что переключение между терапией и комбинирование различных видов аппаратной терапии принципиально возможны, но на практике встречаются нечасто. У некоторых пациентов такая нестандартная тактика приводит к значительному клиническому улучшению и должна быть рассмотрена в случаях, когда на фоне первоначальной терапии наблюдается неадекватный контроль симптомов либо развились осложнения, связанные с аппаратной терапией.

Georgiev D. et al. Switching and combining device-aided therapies in advanced Parkinson's disease: a double centre retrospective study. Brain Sci. 2022;12:343.

**Визуализация глии
позволяет
дифференцировать
мультисистемную атрофию
и болезнь Паркинсона:
исследование на основе
позитронно-эмиссионной
томографии с [¹¹C]PBR28
и машинного обучения**

Клиническая диагностика мульти-системной атрофии (МСА) весьма затруднена в силу сходства симптомов, развивающихся при МСА, болезни Паркинсона (БП) и поздних атаксиях. Для подтверждения диагноза МСА и более глубокого понимания патофизиологии этого заболевания требуются дополнительные биомаркеры. Отмечено, что у пациентов с МСА при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с транслокаторным белком TSPO, экспрессирующимся в клетках глии и являющимся маркером микроглиального воспаления, имеет место повышение сигнала изучаемого радиофармпрепарата в веществе мозга. В обозреваемом многоцентровом исследовании с использованием ПЭТ оценивался потенциал TSPO как диагностического биомаркера МСА. Анализировалось связывание ПЭТ-радиофармпрепарата [¹¹C]PBR28 с белком TSPO у 66 пациентов с МСА и у 24 пациентов с БП. Использовалась как визуальная оценка ПЭТ-изображений в сопоставлении с клиническими данными, так и методы машинного обучения. По итогам исследования был выявлен четкий паттерн повышенного регионального связывания [¹¹C]PBR28 с TSPO у пациентов с МСА в сравнении с БП с “горячими точками” в чечевицеобразном ядре и белом веществе мозжечка.

Визуальная оценка ПЭТ-изображений позволяла отличать МСА от БП со 100% специфичностью и 83% чувствительностью. Подход с машинным обучением повысил чувствительность до 96%. В работе были также определены паттерны связывания TSPO, специфичные для паркинсонического и мозжечкового подтипов МСА. Полученные данные согласуются с наличием выраженного нейровоспаления при МСА. Таким образом, визуализация глии может иметь потенциал для подтверждения клинического диагноза МСА и стратификации пациентов с целью проведения исследований новых лекарственных препаратов при этой некурабельной α -синуклеинопатии.

Jucaite A. et al. Glia imaging differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease: a positron emission tomography study with [¹¹C]PBR28 and machine learning analysis. Mov. Disord. 2022;37:119-29.

Цинпанемаб на ранней стадии болезни Паркинсона

Агрегированный α -синуклеин играет важную роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП). Целью работы была оценка возможного нозомодифицирующего действия и влияния на течение БП препарата цинпанемаб — моноклонального антитела человеческого происхождения, связывающегося с α -синуклеином. В 52-недельном многоцентровом двойном слепом исследовании фазы 2 участники с ранними стадиями БП были случайным образом распределены в соотношении 2 : 1 : 2 : 2 в группы, получавшие, соответственно, внутривенные инфузии плацебо (контроль) или цинпанемаба в дозах 250, 1250 или 3500 мг каждые 4 нед, с последующим продлением периода активного лечения на срок до 112 нед. Первичной конечной точкой было изменение общей

суммы баллов по MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale — унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Общества двигательных расстройств) на 52-й и 72-й неделях. Вторичные конечные точки включали количество баллов по различным подшкалам MDS-UPDRS и связывание дофаминового транспортера с полосатым телом при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Из 357 зарегистрированных участников 100 пациентов были включены в контрольную группу, 55 — в группу цинпанемаба 250 мг, 102 — в группу 1250 мг и 100 — в группу 3500 мг. Исследование было остановлено после промежуточного анализа на 72-й неделе вследствие отсутствия эффективности. Изменение показателя по MDS-UPDRS к 52-й неделе составило 10,8 балла в контрольной группе, 10,5 балла — в группе цинпанемаба 250 мг, 11,3 балла — в группе 1250 мг и 10,9 балла — в группе 3500 мг ($p = 0,90$, $p = 0,80$ и $p = 0,97$, соответственно, при сравнении групп цинпанемаба с плацебо). Скорректированная средняя разница через 72 нед между участниками, получавшими цинпанемаб в течение 72 нед, и объединенной группой, начавшей прием цинпанемаба в течение 52 нед, составила $-0,9$ балла для дозы 250 мг, $0,6$ балла для дозы 1250 мг и $-0,8$ балла для дозы 3500 мг. Результаты для вторичных конечных точек были аналогичны таковым для первичной конечной точки. По данным ОФЭКТ на 52-й неделе не было выявлено различий между контрольной группой и любой группой цинпанемаба. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении цинпанемаба были головная боль, назофарингит и падения. Таким образом, у пациентов с ранними

стадиями БП влияние цинпанемаба на клинические показатели прогрессирования заболевания и изменения ОФЭКТ-изображений по связыванию дофаминового транспортера не отличалось от такового в группе плацебо в течение 52-недельного периода.

Lang A.E. et al. Trial of Clnpanemab in early Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 2022;387(5):408-20.

Воздействие пестицидов и нарушение поведения в фазе быстрого сна у фермеров США

Нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз (НПС-БДГ) — наиболее специфичный продромальный маркер синуклеинопатий. Воздействие пестицидов может быть связано с феноменом НПС-БДГ, но имеющиеся эпидемиологические данные ограничены. Целью работы являлось изучение случаев, связанных со значительным воздействием пестицидов, в контексте их возможного влияния на развитие НПС-БДГ (в рамках американского исследования Agricultural Health Study — Исследование сельскохозяйственного здоровья). Проведен многопараметрический логистический регрессионный анализ в отношении НПС-БДГ с изучением случаев, связанных со значительным воздействием пестицидов, о которых сообщалось с 1993 по 1997 г.; при этом феномен НПС-БДГ оценивался с 2013 по 2015 г. среди 11248 фермеров (возраст 47 ± 11 лет). Суммарно 939 фермеров (8,3%) сообщили о наличии НПС-БДГ. По сравнению с фермерами, которые не сообщали о каких-либо случаях сильного воздействия пестицидов, у тех лиц, у которых такие эпизоды имели место, с большей вероятностью спустя 20 лет манифестировал феномен НПС-БДГ (отношение шансов (ОШ) 1,75; 95% доверительный интервал



(ДИ) 1,49–2,05). Эта ассоциация проявлялась сильнее при длительной задержке мытья водой с мылом после контакта с пестицидом (ОШ 2,63; 95% ДИ 1,62–4,27 в случае задержки >6 ч против ОШ 1,71; 95% ДИ 1,36–2,15 в случае мытья в течение 30 мин), а также при воздействии токсина на дыхательные пути или пищеварительный тракт (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,62–2,57 против ОШ 1,58; 95% ДИ 1,29–1,93 для контакта только с кожей). При анализе конкретных пестицидов была обнаружена положительная связь с 2 хлорорганическими инсектицидами (дихлордифенилтрихлорэтан и линдан), 4 фосфорорганическими инсектицидами (форат, этопроп, тербуфос и паратион), 2 гербицидами (алахлор и паракват) и фунгицидами как группой в целом. Проведенное исследование предоставляет первые эпидемиологические доказательства того, что высокие дозы пестицидов могут быть связаны с НПС-БДГ и, следовательно, с риском развития синуклеинопатий.

Yuan Y. et al. High pesticide exposure events and dream-enacting behaviors among US farmers. Mov. Disord. 2022;37:962-71.

Позитронно-эмиссионная томография с выявлением тау-белка при деменции с тельцами Леви: результаты лонгитюдного исследования

Пациенты с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) могут иметь перекрывающуюся патологию с болезнью Альцгеймера. Авторы в процессе продолжительного наблюдения исследовали скорость накопления тау-белка и ее связь с нейродегенерацией и клиническим прогрессированием заболевания у пациентов с ДТЛ. Были обследованы пациенты с диагнозом вероятной ДТЛ (n = 22) из исследовательско-

го центра болезни Альцгеймера клиники Мэйо и сопоставимые по возрасту и полу лица группы контроля с сохранными когнитивными функциями (n = 22). Проанализированы результаты повторных позитронно-эмиссионных томографий с радиофармпрепаратом флортауципиром, сделанных в среднем на протяжении 1,6 года; при этом были рассчитаны региональные годовые показатели поглощения флортауципира, стандартизированные значения коэффициентов поглощения (SUVR). Региональные годовые скорости изменения объема коры были измерены с помощью специального алгоритма тензорной МРТ-морфометрии (МРТ – магнитно-резонансная томография). Ежегодное увеличение показателей SUVR флортауципира было выше в средней и верхней затылочной, веретенообразной и нижней теменной коре при ДТЛ (в среднем 0,017; 0,019; 0,019 и 0,015 соответственно) по сравнению с контролем (в среднем 0,006; 0,009; 0,003 и 0,005 соответственно; p < 0,05). У пациентов с ДТЛ (но не в контроле) постепенное увеличение показателей SUVR флортауципира было связано с нарастающей корковой атрофией в латеральной затылочной и нижней височно-теменной коре, гиппокампе и полюсе височной доли, а также с одновременным снижением когнитивных функций по данным специальных шкал. Таким образом, накопление тау-белка было более быстрым у пациентов с ДТЛ по сравнению с лицами контрольной группы, при этом отмечена повышенная скорость накопления радиофармпрепарата в латеральной затылочной и височно-теменной коре. Увеличение скорости накопления тау-белка было связано с более быстрым течением нейродегенеративного процесса при ДТЛ. Тау-белок может быть потенци-

альной терапевтической мишенью у части пациентов с ДТЛ.

Chen Q. et al. Longitudinal tau positron emission tomography in dementia with Lewy bodies. Mov. Disord. 2022;37:1256-64.

Гомозиготные мутации гена *CADPS2* вызывают нейродегенеративное заболевание с Леви-подобной патологией у попугаев

Существует несколько генетических моделей, которые воспроизводят нейродегенеративные изменения в мозге, характерные для болезни Паркинсона (БП); они в значительной степени основаны на экспрессии мутаций в генах, обнаруженных при наследственных случаях БП. Однако до настоящего времени спонтанные генетические мутации не были связаны с развитием “паркинсонической” патологии у каких-либо позвоночных животных, кроме человека. В обозреваемой статье авторы описывают генетические и патологические находки у 3 сибсов желтоголового попугая (*Amazona ochrocephala*) с тяжелым и быстро прогрессирующим неврологическим заболеванием. Выявленный у попугаев фенотип включал тяжелую атаксию, ригидность и тремор, в то время как их родители были нормальными. Результаты всех тестов на выявление птичьих вирусных инфекций были отрицательными, а при визуализационных исследованиях мозга (выполненных на ветеринарном магнитно-резонансном томографе 0,2 Тл) также не отмечалось отклонений от нормы. На тяжелой стадии заболевания птицы были подвергнуты эвтаназии (в возрасте 3 мес), а их головной мозг направлен на невропатологическое исследование и анализ активности протеасом. У 3 пораженных попугаев и их родителей было выполнено пол-

ногеномное секвенирование. В мозге пораженных попугаев наблюдались потеря нейронов, спонгиоз, а также распространенные включения, подобные тельцам Леви, во многих регионах, включая средний мозг, базальные ядра и неокортекс. Активность протеасом в веществе мозга у этих птиц была значительно снижена по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При полногеномном секвенировании была идентифицирована гомозиготная миссенс-мутация (p.V559L) в высококонсервативной аминокислоте в плекстрингомологичном домене гена кальцийзависимого активатора секреции 2 (CADPS2). Полученные данные свидетельствуют о том, что гомозиготная мутация в гене CADPS2 связана с тяжелым нейродегенеративным паркинсоноподобным фенотипом у попугаев. И хотя на сегодняшний день в литературе нет данных о том, что какие-либо варианты гена CADPS2 могут вызывать БП или иные формы нейродегенераций, дальнейшее изучение этого гена может дать важную информацию о патофизиологии заболеваний с тельцами Леви.

Lorenzo-Betancor O. et al. Homozygous CADPS2 mutations cause neurodegenerative disease with Lewy body-like pathology in parrots. Mov. Disord. 2022. doi: 10.1002/mds.29211. Online ahead of print.

**Ассоциация
эссенциального тремора
с новыми локусами риска.
Полногеномное
ассоциативное
исследование
и метаанализ**

Эссенциальный тремор (ЭТ) — одно из наиболее частых двигательных расстройств, поражающее 5% населения старше 65 лет. Предполагается, что определенные частые варианты в генах риска могут вносить вклад в предраспо-

ложенность к ЭТ, однако убедительные данные о роли конкретных генов и генетических полиморфизмов при этом заболевании до сих пор не представлены. В обозреваемой работе авторы провели полногеномное ассоциативное исследование случай—контроль с дополнительным использованием метаанализа для комбинирования данных в различных когортах больных. С января 2010 г. по сентябрь 2019 г. была собрана обширная многоцентровая коллекция образцов ДНК, включавшая данные пациентов с клинически диагностированным ЭТ и группы контроля без признаков заболевания. В работе была использована информация о 483 054 лицах, прошедших специальную процедуру контроля качества данных, из них 7177 пациентов с ЭТ (51,46% женщин; средний возраст $62,66 \pm 15,12$ года) и 475 877 лиц контрольной группы (53,33% женщин; средний возраст $56,40 \pm 17,6$ года). Были идентифицированы 5 независимых достоверных полногеномных локусов, определяющих примерно 18% наследуемости ЭТ. В результате функционального анализа была выявлена высокая экспрессия соответствующих продуктов в мозжечке и установлена их роль в путях аксоногенеза. При оценке уровня генетического перекрытия получена достоверная корреляция наличия выявленных при ЭТ частых генных вариантов с таковыми при болезни Паркинсона ($r = 0,28$; $p = 2,38 \times 10^{-8}$) и депрессии ($r = 0,12$; $p = 9,78 \times 10^{-4}$). При отдельно проведенном тонком картировании полнотранскриптомных ассоциативных “горячих точек” были идентифицированы гены *BACE2*, *LRRN2*, *DHRS13* и *LINC00323*, связанные со значимыми для ЭТ областями мозга, такими как мозжечок. Таким образом, в работе установлены новые факторы риска ЭТ (ряд часто встречающихся генетических

полиморфизмов), которые могут объяснять часть наследуемости данного заболевания.

Liao C. et al. Association of essential tremor with novel risk loci. A genome-wide association study and meta-analysis. JAMA Neurol. 2022; 79:185-93.

**Чрескожная афферентная
стимуляция**

при эссенциальном треморе

Чрескожная афферентная стимуляция (ЧАС) — это неинвазивная нейромодуляционная терапия с помощью надеваемого на запястье устройства для лечения дрожательного гиперкинеза рук у пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ). В проведенном ретроспективном пострегистрационном наблюдательном исследовании оценивалась реальная эффективность ЧАС у пациентов, получавших такую терапию при необходимости (например, в моменты усиления дрожания) в течение не менее 90 дней с августа 2019 г. по июнь 2021 г. Использование и эффективность терапии были проанализированы по записям журналов устройств, которые включали измерения тремора при помощи носимых на руке датчиков движения. В общей сложности 321 пациент (32% женщин; средний возраст 71 год) соответствовал критериям включения в исследование, из них у 216 пациентов имелись доступные для анализа количественные показатели тремора и у 69 пациентов был завершен опрос. Общий период использования устройства составил от 90 до 663 дней, при этом 28% пациентов носили устройство более 1 года. Пациенты использовали стимуляционную терапию $5,4 \pm 4,5$ раза (среднее значение \pm стандартное отклонение) в неделю. Процедура ЧАС снизила показатели выраженности тремора на 71% за все сеансы в целом по группе, при этом у 59% пациентов после сеансов наблюда-



лось снижение выраженности тремора >50%. Из числа принявших участие в добровольном опросе 84% пациентов сообщили об улучшении хотя бы одного из бытовых навыков (еда, питье или письмо), а 65% пациентов сообщили об улучшении качества жизни. Жалобы на безопасность устройства, о которых сообщали пациенты, соответствовали неблагоприятным явлениям, зарегистрированным в других аналогичных клинических исследованиях. Полученные данные из практики согласуются с результатами предыдущих исследований методики ЧАС и подтверждают, что эта технология обеспечивает безопасный и эффективный контроль тремора у многих пациентов с ЭТ. Будущая работа по оценке многолетней безопасности и эффективности ЧАС позволит существенно расширить эти данные.

Brillman S. et al. Real-world evidence of transcutaneous afferent patterned stimulation for essential tremor. Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY). 2022;12(1):27.

Клинические особенности и генетический спектр у пациентов с наследственной спастической паралимпией

Множество наследственных заболеваний перекрываются с неврологическими фенотипами наследственной спастической паралимпии (НСП) или даже имеют общие с ней гены. Цель исследования состояла в том, чтобы определить клинические особенности и спектр генетических мутаций в группе пациентов китайского этнического происхождения с предполагаемым клиническим диагнозом НСП. Всего в исследование было включено 52 пациента с клиническим подозрением на НСП. Всем пациентам были проведены массовое параллельное секвенирование и ПЦР-скрининг

(ПЦР – полимеразная цепная реакция) “динамических” мутаций, типичных для спиноцереbellарных атаксий (СЦА). Мультиплексная пробозависимая лигазная реакция с амплификацией была дополнительно проведена у пациентов без обнаруженных каузальных мутаций с целью выявления крупных делеций и дупликаций в генах *SPAST*, *ATL1*, *REEP1*, *PGN* и *SPG11*. У пациентов с установленным диагнозом проанализированы клинические характеристики и данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Средний возраст обследованных составил $36,90 \pm 14,57$ года. У 75% больных (39/52) манифестировал фенотип осложненной формы НСП. Генетический диагноз был установлен у 51,9% пациентов (27/52), из них у 40,3% (21/52) были выявлены мутации в генах НСП (*SPG4*, *SPG6*, *SPG8*, *SPG11*, *SPG15*, *SPG78*, *SPG5A*) и у 11,5% (6/52) – мутации по типу экспансии повторов в генах СЦА (*SCA3*, *SCA17*, *SCA28*). Гены *SPG4* и *SPG11* были наиболее частой причиной развития изолированной (5/6; 83,3%) и осложненной (5/15; 33,3%) форм НСП. Нарушение походки было наиболее частым начальным симптомом как у пациентов с НСП (15/21), так и у больных СЦА (5/6). Дизартрия и мозжечковая атаксия были выявлены у 28,5% (6/21) и 23,8% (5/21) пациентов с НСП, соответственно, и были наиболее частыми симптомами в дополнение к прогрессирующей слабости и спастичности нижних конечностей. Атрофия мозжечка была видна на МРТ головного мозга пациентов с формами НСП, обусловленными мутациями *SPG5A*, *SCA3* и *SCA28*. Таким образом, проведенное исследование подтверждает клиническое и нейровизуализационное перекрытие НСП и СЦА. У пациентов с подозрением на НСП, особенно с

осложненными фенотипами, необходимо проводить скрининг на “динамические” мутации.

Shi Y. et al. Clinical features and genetic spectrum of patients with clinically suspected hereditary progressive spastic paraplegia. Front. Neurol. 2022;13:872927.

Когнитивно сохранные пациенты, имеющие накопление амилоида и тау в веществе мозга при позитронно-эмиссионной томографии, составляют группу высокого риска по будущему снижению когнитивных функций

Один из ключевых вопросов при изучении деменции состоит в том, какова дальнейшая судьба когнитивно сохранных людей, имеющих по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) оба характерных для болезни Альцгеймера (БА) невропатологических признака – бляшки β -амилоида и тау-позитивные нейрофибриллярные клубки: сохраняют ли они свои когнитивные способности или, напротив, неизбежно движутся к слабоумию. В большом многоцентровом исследовании с проведением ПЭТ с использованием радиофармпрепаратов, связывающихся с β -амилоидом и тау ($n = 1325$), изучали риск будущего прогрессирования до стадии умеренного когнитивного расстройства (УКР) и скорость снижения когнитивных функций у здоровых людей, которые были ПЭТ-позитивными на β -амилоид (A^+) и тау-белок (T^+) в медиальной височной доле ($A^+T_{MTL}^+$) и/или в височном неокортексе ($A^+T_{NEO-T}^+$); эти испытуемые сравнивались с группами лиц A^+T^- и A^-T^- . При статистическом анализе (модели Кокса) был выявлен значимо повышенный риск прогрессирования до УКР у лиц групп $A^+T_{NEO-T}^+$ (отношение рисков (ОР) 19,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 10,9–33,7),

$A^+T_{MTL}^+$ (ОР 14,6; 95% ДИ 8,1–26,4) и A^+T^- (ОР 2,4; 95% ДИ 1,4–4,3) по сравнению с референсной группой A^-T^- . В обеих ПЭТ-позитивных группах ($A^+T_{MTL}^+$ и $A^+T_{NEO-T}^+$) также отмечалось более быстрое клиническое прогрессирование до стадии УКР по сравнению с группой A^+T^- (ОР 6,0; 95% ДИ 3,4–10,6 и ОР 7,9; 95% ДИ 4,7–13,5 соответственно). В линейных моделях со смешанными эффектами было выявлено, что группы $A^+T_{MTL}^+$, $A^+T_{NEO-T}^+$ и A^+T^- по сравнению с группой A^-T^- характеризовались более быстрым глобальным снижением когнитивных функций ($\beta = -0,056 \pm 0,005$, $T = -11,55$, $p < 0,001$; $\beta = -0,024 \pm 0,005$, $T = -4,72$, $p < 0,001$; $\beta = -0,008 \pm 0,002$, $T = -3,46$, $p < 0,001$ соответственно). Также в группах $A^+T_{MTL}^+$ и $A^+T_{NEO-T}^+$ заболевание прогрессировало быстрее, чем у пациентов с ПЭТ-профилем A^+T^- ($p = 0,002$). Можно сделать заключение, что патологические изменения альцгеймеровского типа в виде комбинированного накопления в веществе мозга β -амилоида и тау-белка значимо ассоциированы с развивающимся в течение 3–5 лет снижением когнитивных функций у здоровых людей, что имеет большое клиническое значение.

Ossenkopppele R. et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. Nat. Med. 2022;28(11):2381-7.

Ассоциация COVID-19 с новыми случаями болезни Альцгеймера

Инфекционная этиология болезни Альцгеймера постулируется на протяжении десятилетий. При этом до сих пор оставалось неизвестным, связана ли вирусная инфекция SARS-CoV-2 с повышенным риском развития болезни Альцгеймера. В ретроспективном когортном исследовании были изучены истории болезни 6245282 пожилых людей (возраст

≥ 65 лет), которые обращались за медицинской помощью в период с февраля 2020 г. по 5 мая 2021 г. Установлено, что у лиц с COVID-19 значительно повышен риск выявления впервые диагностированной болезни Альцгеймера в течение 360 дней после постановки первоначального диагноза COVID-19 (отношение рисков 1,69; 95% доверительный интервал 1,53–1,72). Риск заболеть болезнью Альцгеймера после инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно высок у лиц в возрасте ≥ 85 лет и у женщин. Полученные результаты требуют проведения дополнительных исследований для понимания основных механизмов нейротропного действия SARS-CoV-2 и постоянного наблюдения за долгосрочным воздействием COVID-19 на болезнь Альцгеймера.

Wang L. et al. Association of COVID-19 with new-onset Alzheimer's disease. J. Alzheimer's Dis. 2022;89(2022):411-14.

Морфологическая, клеточная и молекулярная основа инфекционного поражения мозга у пациентов с COVID-19

Хотя выраженные нейропсихиатрические проявления принято связывать в основном с тяжелой инфекцией COVID-19, появляется всё больше данных о том, что и после легкой инфекции часто наблюдается длительная нейропсихиатрическая дисфункция (недавно охарактеризованная как часть синдрома “длительного COVID-19”). В обозреваемой работе изучали спектр церебрального воздействия инфекции при остром респираторном синдроме, вызванном вирусом SARS-CoV-2, начиная от долгосрочных изменений у лиц с легкой формой инфекции (орбитофронтальная корковая атрофия, нейрокогнитивные нарушения, повышенная утомляемость и симптомы тревоги) до тяжелого

острого повреждения, которое выявлялось в образцах ткани головного мозга, извлеченных из орбитофронтальной области (через эндоназальный трансэтмоидальный доступ) у лиц, умерших от COVID-19. В независимой когорте из 26 человек, умерших от COVID-19, при использовании гистопатологических признаков повреждения головного мозга в качестве маркера возможной инфекции головного мозга SARS-CoV-2 было обнаружено, что у всех 5 человек с наличием указанных признаков имелся генетический материал вируса в мозге. В образцах ткани головного мозга этих 5 пациентов также были выявлены очаги инфекции и репликации SARS-CoV-2, особенно в астроцитах. Оценивая гипотезу об инфицировании астроцитов, авторы продемонстрировали, что астроциты человека, полученные из нейральных стволовых клеток, восприимчивы *in vitro* к инфекции SARS-CoV-2 посредством взаимодействия между шипиками оболочки вируса и рецепторами NRP1 (нейропилин-1). В астроцитах, инфицированных SARS-CoV-2, выявлены изменения в энергетическом метаболизме, гомеостазе ряда ключевых белков и нейрометаболитов, биогенезе нейротрансмиттеров. Более того, инфекция астроцитов человека приводит к формированию секреторного фенотипа, который снижает жизнеспособность нейронов. Полученные данные подтверждают модель, в которой SARS-CoV-2 достигает мозга и инфицирует астроциты, что и приводит к гибели либо дисфункции нейронов. Указанные нерегулируемые процессы могут способствовать структурным и функциональным изменениям, наблюдающимся в мозге пациентов с COVID-19.

Crunfli F. et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. PNAS. 2022;119(35):e2200960119.



Безбилетный пассажир Виллем де Кунинг

Г.В. Ходасевич

ООО “Издательское предприятие “Атмосфера” (Москва)

Виллем де Кунинг родился в 1904 г. в нидерландском городе Роттердаме в семье винооторговца. Из пятерых детей семейства де Кунинг только двое пережили раннее детство. Родители будущего художника расстались, когда ему было 2 года. Сперва Виллема отдали на попечение отца, но через 3 года его забрала мать, работавшая в баре.

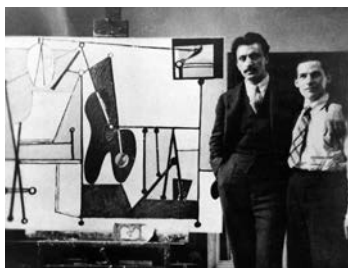


Виллем де Кунинг с матерью Корнелией Нобель на Кони-Айленде. 1935 г.



Виллем и Элен де Кунинг в Нью-Йорке. 1944 г. Фото Эллен Ауэрбах.

В 1916 г. 12-летний Виллем покинул гимназию, чтобы стать учеником декоратора в роттердамском универмаге Cohn & Donay, а по вечерам начал посещать местную Академию изящных искусств и прикладных наук (ныне она именуется Академией имени Виллема де Кунинга), где изучал как изобразительное искусство, так и ремесла. Он вспоминал о том времени:



Аршил Горки и Виллем де Кунинг в мастерской Горки возле его не законченной на тот момент работы “Организация”. Около 1934 г. Фото Оливера Бейкера.



Виллем де Кунинг. 1972 г. Фото Энтони Ди Джезу.

“Живопись была занятием для стариков. Образ палитры с красками принадлежал скорее к идиотским мыслям. В том, чтобы быть современным художником, не было ничего общего с желанием быть живописцем”.

В 1926 г. дипломированный дизайнер, еще не овладевший английским языком, нелегально перебрался в Америку, за которой видел будущее и где был намерен упорным трудом добиться успеха. Следующий десяток лет он подрабатывал маляром, плотничал, делал вывески, оформлял фасады и интерьеры разных общественных, а в подавляющем большинстве частных пространств. Несмотря на то что гражданство США де Кунинг получил только в 1962 г., во время Великой депрессии ему удалось попасть в Федеральный художественный проект – президентскую программу помощи, поддерживавшую около 10 тыс. художников и ремесленников. Это позволило Виллему перестать трудиться исключительно ради куска хлеба и начать регулярные живописные студии.

Большой удачей для де Кунинга стало знакомство с Аршилом Горки (такой

псевдоним, отсылающий к греческому герою мифов и пролетарскому писателю, сочинил и использовал в Америке эмигрант из Армении Восданик Адоян). Ровесник де Кунинга, Горки владел энциклопедическими знаниями об искусстве, в своем творчестве являл переходное звено между сюрреализмом и абстрактным экспрессионизмом, обладал несомненным педагогическим даром (среди его учеников был и Марк Ротко) и стал наставником и верным другом Виллема, а также его соседом по мастерской. Еще одним близким другом и соратником де Кунинга был Франц Клайн. В содружестве этих художников рождались идеи об освобождении искусства от навязываемых обществом канонов и способы реализации этих идей. Они мечтали не только разрушить стилистические границы, но и полностью отказаться от этики и эстетики. Так формировалась нью-йоркская школа, позже названная живописью действия, а также абстрактным экспрессионизмом. Одной из первых работ де Кунинга, привлечших внимание художественного сообщества, стала часть фрески «Медицина» для зала аптек на Всемирной выставке 1939 г. в Нью-Йорке (правда, эта фреска, как и все прочие, созданные к этой выставке, была уничтожена вскоре после ее окончания вместе с павильонами).



Аршил Горки. Портрет мастера Билла. 1937 г. Перед вами портрет де Кунинга.

В 1943 г. Виллем женился на студентке Элен Фрид, которая впоследствии стала художественным критиком, художником и университетским профессором. Этот брак сопровождался неумеренным потреблением алкоголя обоими супругами, взаимными изменами и скандалами. По одной из версий, цикл «Женщины», прославивший де Кунинга, родился как его реакция на перипетии семейной жизни. Другая версия гласит, что, устав от заказных портретов, которые приходилось писать в реалистических традициях, художник в свободное от постылой работы время стал перемешивать части изображений, чтобы вдоволь поиздеваться над образами заказчиц и придать их изображениям новые смыслы. Под его кистью женщины превращались в древних идолов, героинь реклам, монстров с неизменной злоб-



Виллем де Кунинг. Автопортрет с воображаемым братом. Около 1938 г.

ной ухмылкой. Феминистки упрекали художника в женоненавистничестве, художественные критики – в отходе от абстракции. Хотя де Кунинг тогда не высказывался о целях создания цикла «Женщины», эти картины были задуманы им как спор с Пабло Пикассо в попытке создать последнее полотно кубизма перед тем, как дви-



Виллем де Кунинг. Женщина I. 1950–1952 годы.



Виллем де Кунинг. Обмен.
1955 г.

нуться дальше. Амбициозности Виллему было не занимать: так, он мечтал “однажды собрать все цвета мира в одной картине”.

Наряду с грандиозными стремлениями у художника случались периоды депрессии и сопровождавшие бессонницу приступы паники и ярости. Последние он научился купировать при помощи диазепама и коньяка, но это привело его к алкоголизму. В середине 1950-х годов Виллем и Элен расстались, хотя официально не разводились. В 1956 г. на свет появился единственный ребенок де Кунинга – внебрачная дочь Лиза.

В 1948 г. состоялась первая персональная выставка де Кунинга в Музее современного искусства в Нью-Йорке, на которой были показаны его черно-белые абстракции. С коммерческой точки зрения выставка не удалась, зато привлекла внимание критики. В 1950 г. полотна де Кунинга и Джексона Пол-

лока представляли современное американское искусство на Венецианской биеннале.

Преодолев кубизм, Виллем обратился к абстрактным пейзажам. Разноцветные мазки сменились цветовыми полями. После переезда из Нью-Йорка в Ист-Хэмптон на Лонг-Айленде по его проекту там была выстроена мастерская с огромными окнами для идеальной цветопередачи, а место городских пейзажей заняли сельские. Одним из девизов художника становится: “Вы должны меняться, чтобы остаться прежним”. В 1959 г. картины Поллока, де Кунинга, Горки и Ротко составили ядро “Американской национальной выставки”, с большим успехом прошедшей в московском парке Сокольники. Эта выставка послужила фундаментом для развития молодого поколения советских художников. Обзор выставки для журнала “Работница”, написанный представителем старшего поколения Павлом Соколовым-Скалей, был исполнен сарказма: “Абстрактная живопись и скульптура представлены на американской выставке в Москве. Не случайно салон, где выставлены эти произведения, наши зрители окрестили «комнатой смеха». На полотнах – беспорядочное переплетение изломанных линий, похожие на кляксы бесформенные пятна; уродливые глыбы громоздятся на постаментах. Здравомыслящий человек ничего не

может здесь разобрать. А таблички с надписями уверяют, что это пейзажи, скульптурные портреты людей”.

Обсуждая в 1960 г. вопрос о степени завершенности его картин, де Кунинг сказал: “Меня никогда не интересовало, как сделать «что-то хорошее», например идеальную, законченную картину. Я вообще не хотел ее заканчивать”. На упреки в отходе от абстракции и возвращении к фигурной живописи художник возражал: “Плоть – вот причина, по которой была изобретена масляная краска”.

В 1960-х годах де Кунинг периодически проходил курсы лечения от алкоголизма в стационарах, но каждый раз вскоре после их окончания вновь принимался пить. В 1964 г. он был награжден Президентской медалью свободы.

Во второй половине 1970-х годов семья и друзья стали отмечать ухудшение памяти Виллема и его рассеянность. Его амнезия была типично антероградной, поскольку он подробно вспоминал о своем обучении в Роттердаме, безбилетном переезде в США и перипетиях нью-йоркской художественной жизни середины века. Элен де Кунинг вернулась в Ист-Хэмптон и поселилась в соседнем с Виллемом доме, приняв на себя заботу о муже. К концу 1970-х годов разработанная ею программа терапии, включавшая участие в собраниях “Анонимных алкоголиков”,

помощь терапевта, режим упражнений, прием витаминов и здоровой пищи, запрет местным торговцам продавать де Кунингу алкоголь и пр., помогла художнику справиться с пьянством. Хотя Виллем больше не пил, его депрессия усилилась настолько, что впервые в своей карьере он почти перестал творить. Но в начале 1980-х годов он задумал и за следующие 5 лет осуществил последний цикл работ, условно названный ленточной живописью.

“То, что ты становишься старше, — сказал де Кунинг, когда ему было около 80 лет, — не означает, что ты выполняешь свою работу лучше. Но ты уже не можешь остановиться, иначе пропадешь”.

Когда много курившая Элен скончалась в 70 лет от рака легких, единственной наследницей де Кунинга стала его дочь Лиза, которая в том же году через суд оформила опеку над своим отцом, доказав его недееспособность. Назначенный судом опекун Пьер Лундберг после визита к де Кунингу описал художника как физически здорового и приветливого. Однако когда Лундберг задавал Виллему вопросы, ни на один из них тот не дал

внятного ответа. Директор отделения гериатрической медицины в Медицинском центре Нью-Йоркского университета Майкл Фридман считал, что описания состояния де Кунинга, данные его друзьями, а также опубликованные в судебных протоколах, типичны для поздних стадий болезни Альцгеймера. По словам М. Фридмана, де Кунинг всё еще мог заниматься творческой работой, потому что использовал части мозга, которые на тот момент еще не были затронуты прогрессирующей болезнью. Также возможно, что высокое качество поздних картин де Кунинга обусловлено тем, что его искусство зависело скорее от интуиции, чем от интеллекта.

Еще при жизни де Кунинга неоднократно ставился вопрос о художественной ценности его поздних работ. Престарелый живописец использовал для создания поздних работ помощников, что позволило биографам маркировать эти работы как “де Кунинг со звездочкой”. В то же время помощь касалась в основном грунтовки холста и нанесения фона. Последние картины де Кунинга на более лирическом



Виллем де Кунинг. Безбилетник. 1986 г.

уровне переключаются с его предшествующими работами, а также с поздним творчеством Анри Матисса.

Рекомендуемая литература

- Clark TJ, Tanner C, White LP. Painting from memory: aging, dementia, and the art of Willem de Kooning. Berkeley (CA): University of California and the Doreen B. Townsend Center for the Humanities, 1996. 40 p.
- Espinel CH. de Kooning's late colours and forms: dementia, creativity, and the healing power of art. *Lancet* 1996;347(9008):1096-8.
- Stewart EG. Vignettes de Kooning's dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2002;17(5):313-7.

помощь терапевта, режим упражнений, прием витаминов и здоровой пищи, запрет местным торговцам продавать де Кунингу алкоголь и пр., помогла художнику справиться с пьянством. Хотя Виллем больше не пил, его депрессия усилилась настолько, что впервые в своей карьере он почти перестал творить. Но в начале 1980-х годов он задумал и за следующие 5 лет осуществил последний цикл работ, условно названный ленточной живописью.

“То, что ты становишься старше, — сказал де Кунинг, когда ему было около 80 лет, — не означает, что ты выполняешь свою работу лучше. Но ты уже не можешь остановиться, иначе пропадешь”.

Когда много курившая Элен скончалась в 70 лет от рака легких, единственной наследницей де Кунинга стала его дочь Лиза, которая в том же году через суд оформила опеку над своим отцом, доказав его недееспособность. Назначенный судом опекун Пьер Лундберг после визита к де Кунингу описал художника как физически здорового и приветливого. Однако когда Лундберг задавал Виллему вопросы, ни на один из них тот не дал

внятного ответа. Директор отделения гериатрической медицины в Медицинском центре Нью-Йоркского университета Майкл Фридман считал, что описания состояния де Кунинга, данные его друзьями, а также опубликованные в судебных протоколах, типичны для поздних стадий болезни Альцгеймера. По словам М. Фридмана, де Кунинг всё еще мог заниматься творческой работой, потому что использовал части мозга, которые на тот момент еще не были затронуты прогрессирующей болезнью. Также возможно, что высокое качество поздних картин де Кунинга обусловлено тем, что его искусство зависело скорее от интуиции, чем от интеллекта.

Еще при жизни де Кунинга неоднократно ставился вопрос о художественной ценности его поздних работ. Престарелый живописец использовал для создания поздних работ помощников, что позволило биографам маркировать эти работы как “де Кунинг со звездочкой”. В то же время помощь касалась в основном грунтовки холста и нанесения фона. Последние картины де Кунинга на более лирическом



Виллем де Кунинг. Безбилетник. 1986 г.

уровне переключаются с его предшествующими работами, а также с поздним творчеством Анри Матисса.

Рекомендуемая литература

- Clark TJ, Tanner C, White LP. Painting from memory: aging, dementia, and the art of Willem de Kooning. Berkeley (CA): University of California and the Doreen B. Townsend Center for the Humanities, 1996. 40 p.
- Espinel CH. de Kooning's late colours and forms: dementia, creativity, and the healing power of art. *Lancet* 1996;347(9008):1096-8.
- Stewart EG. Vignettes de Kooning's dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2002;17(5):313-7.