

ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№ 3 2023



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 3 2023

Главный редактор:
С.Н. Иллариошкин

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

Редакционный совет:

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

З.А. Залялова
И.А. Иванова-Смоленская
Е.А. Катунина
С.А. Клюшников
М.Р. Ноделъ

О.Р. Орлова
Д.В. Похабов
И.Г. Смоленцева
А.А. Томский
Н.В. Федорова

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.В. Тимирязева. Корректурa К.И. Семенов
Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море": 101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3; <http://www.группаморе.рф/>
Тираж 2500 экз. Цена свободная

© 2023 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"
© 2023 ООО "Издательское предприятие "Атмосфера"

Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компании ООО "ЭГИС-РУС"

На 1-й обложке представлена фотография выдающегося британского поэта, писателя, художника, а также виртуозного иллюстратора Мервина Пика в окружении героев его картин. Бессмертие Пика принесла сага о замке Горменгаст и молодом графе Титусе Гроане, стремящемся вырваться в реальный мир из жестко упорядоченной бесконечности бессмысленных, но обязательных к исполнению ритуалов. Повествование должно было охватить всю жизнь Титуса, но оборвалось из-за тяжелого прогрессирующего нейродегенеративного заболевания автора, неверно диагностированного при жизни. Хроника развития болезни, воспоминания друзей и родных, а также рукописи с большой долей уверенности позволяют говорить о его заболевании как об одном из первых документированных случаев деменции с тельцами Леви. На стр. 31–36 вы прочтете статью о жизни, творчестве и болезни Мервина Пика.

СОДЕРЖАНИЕ

Ad Memoriam

3

Памяти И.А. Ивановой-Смоленской (1938–2023)

Научные форумы

5

Обзор 9-го Конгресса Европейской академии неврологии
(1–4 июля 2023 г., Будапешт)

М.Н. Андреев

Система координат

10

29 ноября – Всемирный день двигательных расстройств

11

Юбилейная научно-практическая конференция
“Исторические и современные аспекты функциональной нейрохирургии”,
приуроченная к 100-летию со дня рождения Э.И. Канделя

Актуальные вопросы

14

Резолюция Совета экспертов “Организация помощи
неврологическим пациентам с сиалореей”
(Москва, 24 мая 2023 г.)

На острие науки

18

Рефераты

Жизнь и судьба

31

Мервин Пик: чувствительный, редкий и грустный
Г.В. Ходасевич

Памяти И.А. Ивановой-Смоленской (1938–2023)



27 августа 2023 г. после продолжительной болезни ушла из жизни наш учитель, один из признанных лидеров отечественной неврологии в области изучения двигательных расстройств, многолетний руководитель 5-го неврологического отделения Научного центра неврологии, член президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, доктор медицинских наук, профессор **Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская**.

И.А. Иванова-Смоленская родилась 17 мая 1938 г. в Москве в медицинской семье. После окончания лечебного факультета 1-го Московского медицинского института она поступила в ординатуру, а затем – в аспирантуру НИИ неврологии АМН СССР, где занималась изучением обмена нуклеотидов при гепатолентикулярной дегенерации. Будучи ученицей Н.В. Коновалова (и его последней аспиранткой), Р.А. Ткачева и Е.Д. Марковой, Ирина Анатольевна олицетворяла лучшие традиции отечественной школы нейрогенети-

ки. И.А. Иванова-Смоленская внесла крупный вклад в изучение фенотипического полиморфизма, патогенеза наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы, разработку новых методов их диагностики и лечения, создание системы медико-генетического консультирования и профилактики наследственной неврологической патологии на основе методов ДНК-анализа. Ею и ее учениками выполнены пионерские работы по проблемам гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона–Коновалова), эссенциального тремора, различных форм первичного паркинсонизма, наследственных атаксий. Ирина Анатольевна явилась инициатором организации при НИИ неврологии РАМН одной из первых в стране ДНК-лабораторий для больных с неврологическими заболеваниями, что подняло на качественно новый уровень исследования в области молекулярной нейрогенетики.

И.А. Иванова-Смоленская была широко эрудированным ученым, тонким клини-

цистом и блестящим педагогом. Крупная и самобытная научная школа, созданная Ириной Анатольевной, ее заслуги в нейрорегенетике, в области изучения нейродегенеративной патологии и расстройств движений заслужили всеобщее признание, а ее многочисленные ученики работают сегодня в самых разных уголках России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Мы помним Ирину Анатольевну как яркую личность, красивую женщину, интеллигентного и доброжелательного человека, неизменного оптимиста с прекрасным чувством юмора. Нельзя не вспомнить о том, что

Ирина Анатольевна близко к сердцу принимала заботы и проблемы окружавших ее людей – будь то ее знакомые или родные, коллеги, ученики, средний и младший медперсонал, пациенты; при этом ее помощь всегда была очень искренней, действенной и бескорыстной. Ирина Анатольевна обладала еще одним редким даром – она умела по-настоящему радоваться успехам своих учеников, относясь к ним как к своим родным детям.

Светлая память об Ирине Анатольевне Ивановой-Смоленской навсегда сохранится в наших сердцах.

Обзор 9-го Конгресса Европейской академии неврологии (1–4 июля 2023 г., Будапешт)

М.Н. Андреев

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

С 1 по 4 июля 2023 г. в Будапеште, Венгрия, под эгидой Европейской академии неврологии состоялся 9-й ежегодный Конгресс. Такие конгрессы всегда представляют собой важное научное и образовательное событие в жизни неврологов.

В рамках Конгресса с участием Европейской секции Международного общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений были организованы несколько секций, посвященных проблемам расстройств движений. Эти секции предоставили платформу для обмена знаниями и опытом в области диагностики, лечения и реабилитации пациентов с расстройствами движений. Ведущие эксперты представили актуальные исследования и новые подходы к лечению расстройств движений. Темы, освещенные в данных секциях, включали в себя нейродегенеративные заболевания, паркинсонизм, дистонию, разнообразные гиперкинезы и др. В рамках Конгресса также проводились обучающие секции.

Новые подходы к ведению пациентов с расстройствами движений

Информационные технологии всё шире внедряются в медицину и открывают новые возможности для ведения пациентов с расстройствами движений. Поскольку обзорный Конгресс проходил под девизом “Neurology beyond the Big Data”, его открыл симпозиум, посвященный роли новых технологий в сфере расстройств движений.

В рамках данного симпозиума был представлен обзор портативных носимых устройств, которые могут применяться для

мониторинга состояния пациентов с болезнью Паркинсона (Luis-Martinez et al., Li et al.), а также области их применения для выявления симптомов и мониторинга их прогрессирования. Рынок данных устройств представлен устройствами Stat-On, PKG/Kinetigraph, KINESIA360, PDMonitor, Neptune (Rodrigues-Martin et al.). Также рассмотрены потенциальные области их применения: выявление моторных флуктуаций и дискинезий, обнаружение ранних симптомов заболевания.

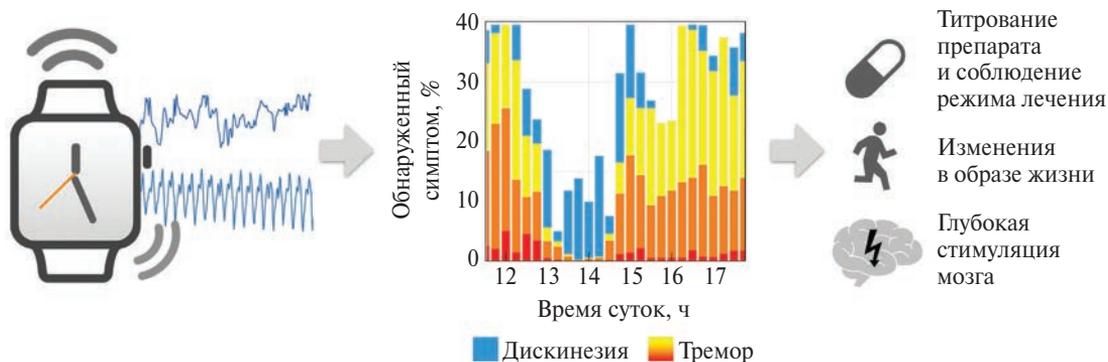
Отдельно следует отметить приложение MM4PD для одной из самых распространенных моделей смарт-часов – Apple Watch (рисунок) (Powers, 2021).

Была показана интеграция новых подходов к консервативной и инвазивной терапии двигательных расстройств. Представлены новые возможности электродов для глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation, DBS): для нейромодуляции и регистрации активности одновременно. По данным исследований, были выявлены две основные группы нейрофизиологических маркеров:

- “прокинетические” – для гиперкинезов, например, лекарственных дискинезий, дистонических гиперкинезов и т.д. (низкочастотная активность 3–12 Гц и γ -активность 60–90 Гц);
- “антикинетические” – для периодов “выключения” (β -активность 13–30 Гц), которые имеют большой потенциал для удаленного мониторинга эффективности терапии (Feldmann, 2023; Lofredi, неопубликованное сообщение).

Логичным продолжением дискуссии о данных маркерах явилось обсуждение адаптив-





Принципиальная схема нового подхода к терапии при использовании ММ4РD (Powers, 2021).

ных систем для нейромодуляции с использованием систем обратной связи (adaptive DBS, aDBS), которые показали свою энергоэффективность и более выраженный эффект у пациентов (Feldmann et al.). В настоящее время проводятся клинические испытания таких продуктов, как Percept (Medtronic) и AlphaDBS (Newronika). Согласно предварительным данным, отмечено значимое улучшение по шкалам оценки моторных симптомов болезни Паркинсона (>1 SD) у 45% пациентов с aDBS по сравнению с классической DBS.

На отдельной сессии о вехах развития стереотаксической нейрохирургии и технологии DBS в лечении расстройств движений рассказал Е. Мого: от первой операции J. Talairach и опытов W. Sem-Jacobsen в 1950-х годах (Dietrichs, 2022) до современных адаптивных систем. Не обошли стороной и роль наших соотечественников: была упомянута Н.П. Бехтерева как один из пионеров в данной области нейростимуляции.

Особого внимания заслуживает доклад о роли машинного обучения, нейросетей и искусственного интеллекта для раннего выявления когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях. Использование больших массивов, включающих широкий спектр данных, и последующая их обработка позволяют выделить новые биомаркеры и факторы риска. В настоящее время проводится анализ подобных данных для болезни

Альцгеймера (Keller et al., Yassine et al., Gschwandtner et al.).

Машинное обучение также используется при объективной оценке тремора методом акселерометрии. Представлены основные проблемы и достоинства этого подхода. Первой проблемой является установление эталонных параметров для различных состояний. Если отличить болезнь Паркинсона от эссенциального тремора с высокой степенью точности возможно клинически, то отделить, например, дистонический тремор от болезни Паркинсона не так просто. Вторая проблема – это выбор метода регистрации параметров и сопоставимости результатов, полученных с амбулаторных сенсоров (например, смарт-часов) и взятых в медицинских учреждениях. Несмотря на эти и другие проблемы, накопленные большие массивы данных могут в дальнейшем расширить не только диагностические, но и терапевтические возможности (De, 2023).

В других сессиях также широко обсуждалась данная тематика: представлена предиктивная модель ответа на терапию интестинальным гелем леводопа–карбидопа у пациентов с болезнью Паркинсона. Использование такой модели помогло значимо увеличить качество жизни и уменьшить длительность дискинезий в основной группе пациентов по сравнению с группой плацебо (Efthymiopoulou, 2023).

Отдельный симпозиум был посвящен глимфатической системе (ГС) и ее связи с нейро-

дегенеративными процессами в рамках современной концепции церебральных протеинопатий. Кроме обзорной лекции о строении и функциях ГС, были рассмотрены различные методы визуализации функции ГС, применимые в клинической практике. Следует отметить, что все эти методы направлены на оценку динамических параметров цереброспинальной и интерстициальной жидкости, а не непосредственно ГС, потому имеются некоторые ограничения, связанные с недостаточным пониманием фундаментальных механизмов, лежащих в основе данных процессов. Роль сна как регулятора активности ГС и значимость нарушений сна в развитии церебральных протеинопатий, а также сон как потенциальная терапевтическая мишень – все эти вопросы стали главными в выступлениях основных докладчиков на данном симпозиуме.

Продолжила тему нарушений сна в патогенезе нейродегенеративных заболеваний почетная лекция имени Дэвида Марсдена. С. Trenkwalder провела краткий исторический экскурс в историю изучения нарушений поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (НПБДГ) как симптома, связанного с нейродегенеративными заболеваниями, а также дала обзор эволюции критериев диагностики данного состояния. Спикер подчеркнула низкую специфичность существующих скрининговых методик-опросников (34,1%) по сравнению с “золотым стандартом” – полисомнографией (Stefani, 2023). В связи с этим было предложено несколько методов скрининга лиц с феноменом НПБДГ – с помощью ToF-камер, формирующих так называемое дальностное изображение, а также с помощью оценки активности поверхностного сгибателя пальцев (Cesari, 2023). Кроме того, на примере различных исследований продемонстрирована ведущая роль НПБДГ как раннего биомаркера одной из наиболее распространенных групп нейродегенеративных заболеваний – синуклеинопатий.

Лекция под эгидой Dystonia Europe была посвящена генетической гетерогенности дистоний. М. Zech привел краткие данные о

генетическом ландшафте и доле генетически диагностированных фенотипов дистоний: если для “сложных” комбинированных форм генетический диагноз устанавливается в 45% случаев, то для фокальных форм – всего в 4%. Были представлены результаты многоцентрового исследования, выделившего ген *AOPEP* как одну из редких (~0,5%) причин дистонии с аутосомно-рецессивным типом наследования (Zech et al., 2022). Фенотипически данное заболевание представляет собой фокальную дистонию с последующей генерализацией и вовлечением краниоцервикальной мускулатуры.

Ранняя диагностика синуклеинопатий на основе генетических, визуализационных и молекулярных маркеров была рассмотрена на секции под председательством I. Rektorova (Брно, Чехия). По мнению ряда авторов, раннее выявление генетически обусловленных форм синуклеинопатий (даже в отсутствие отчетливой клинической картины!) уже может быть основанием для назначения модифицирующей заболевание терапии, что сегодня, например, является реальностью для сахарного диабета 2-го типа (Herold, 2019). Аналогичные экспериментальные работы на мышах проводятся для болезни Гентингтона (Braz, 2022), что подчеркивает значимость молекулярно-генетических исследований для понимания патогенеза изучаемых заболеваний и разработки таргетной генетической терапии.

На Конгрессе обсуждалась роль полногеномных ассоциативных исследований и оценки кумулятивного генетического риска развития болезни Паркинсона, что имеет значение как для фундаментальной неврологии, так и для клинической практики.

В аспекте нейровизуализации обсуждалось пороговое значение Z-критерия для стриарного связывания дофаминового радиофармпрепарата при проведении однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии с йофлупаном с целью диагностики болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви (Lanfranchi et al.); обсуждалась также роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

с фтордезоксиглюкозой в оценке риска феноконверсии у пациентов с НПБДГ (Kogan et al.). Подтверждена роль оценки нейромеланина (режим нейромеланинчувствительной магнитно-резонансной томографии, МРТ) в диагностике болезни Паркинсона у пациентов с НПБДГ, имеющих риск дальнейшей феноконверсии данного феномена в болезнь Паркинсона, а также в дифференциальной диагностике различных заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма (Biondetti et al.).

Докладчики не обошли стороной и различные методы математического анализа структурной МРТ и функциональной МРТ при синуклеинопатиях (в том числе на ранних стадиях), а также их типичные паттерны с атрофией холинергических структур при деменции с тельцами Леви (Kantarci et al.). Представлены исследования, которые подтверждают ценность диффузионно-куртозисной МРТ на продромальной стадии болезни Паркинсона (Khairnar et al.). Конечно же, последнее упомянутое выступление завершилось дискуссией о важности новых подходов: использования искусственного интеллекта и больших данных для комплексной оценки нейровизуализационных и клинических биомаркеров.

Рассмотрены молекулярные биомаркеры болезни Паркинсона: показана ограниченная роль уровня α -синуклеина в биологических жидкостях (Majbour et al.) и представлен новый перспективный биомаркер продромальной стадии заболевания – уровень экзосомального α -синуклеина (Jiang et al.). Однако по-настоящему прорывным методом для детекции патологической формы α -синуклеина является технология RT-QuIC – индуцированная вибрацией конверсия белка в реальном времени. Данный метод показал высокую точность не только при диагностике болезни Паркинсона, но и в случаях НПБДГ и первичной вегетативной недостаточности, а также позволил зафиксировать значимые различия в динамике агрегации патологического белка при болезни Паркинсона и мультисис-

темной атрофии (Rossi et al., Shah Nawaz et al.), у пациентов с сохранным обонянием и *LRRK2*-ассоциированной болезнью Паркинсона (Siderow et al.). Всё это дает простор для новых гипотез, объясняющих механизмы образования патологических включений α -синуклеина. Более того, комбинация RT-QuIC и количественного измерения уровня α -синуклеина в цереброспинальной жидкости через 20 и 60 ч показала большую точность данной методики, а также корреляцию олигомерного α -синуклеина с выраженностью симптомов по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона и шкале Хен–Яра (Majbour et al.).

Специальная сессия была проведена Европейской группой по изучению синдрома беспокойных ног. Отмечено, что заместительная гормональная терапия при менопаузе может выступать в роли профилактической терапии для данного двигательного расстройства в соответствующей группе пациентов (Silvestri, 2019), а также подчеркнута ассоциация синдрома беспокойных ног с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и расстройствами аутистического спектра (Kanney et al.).

G. Devigili представила особенности сенсорных нарушений и боли у пациентов с болезнью Паркинсона и синдромами атипичного паркинсонизма. У пациентов с паркинсоническим типом мультисистемной атрофии и болезнью Паркинсона выявлены снижение болевого порога, а также выраженная гипералгезия и аллодиния, в то время как у пациентов с мозжечковым вариантом “позитивные” симптомы были менее выражены. У пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом и кортикобазальным синдромом, напротив, болевой порог был повышен.

Доклад P. Mattioli был посвящен феноконверсии НПБДГ-синуклеинопатий. Клинических данных в настоящее время недостаточно для создания предиктивных моделей, но использование данных пресинаптической дофаминергической визуализации в сочетании с клиническими данными уже позволяет

с высокой точностью судить о динамике этого феномена. Любопытно, что феноконверсия НПБДГ в деменцию с тельцами Леви была сопряжена с менее выраженным дефицитом при пресинаптической дофаминергической визуализации, чем при конверсии в болезнь Паркинсона.

V. Nvingelby выступил с сообщением о роли холинергических структур в развитии застываний при ходьбе и их ПЭТ-паттернов. Также было рассказано о стигматизации и качестве жизни пациентов с пароксизмальными кинезиогенными дискинезиями (Ekmen).

Новые подходы к лекарственной терапии пациентов с расстройствами движений

Большой интерес вызвали сессии, представлявшие новые терапевтические возможности при расстройствах движений. Были доложены результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования MOVE-FA, направленного на оценку эффекта нового соединения ватихинона (EPI-743) у пациентов с болезнью Фридрейха. Механизм действия данного препарата заключается не в прямом влиянии на каузальный белок фратаксин, а в регуляции энергетического метаболизма через ингибирование 15-липоксигеназы. Исследование

включало 126 пациентов, которые в течение 72 нед принимали препарат. Для группы активного лечения было отмечено достоверное улучшение по шкалам MFIS и mFARS.

Второй препарат, омавелоксолон (Skyclarys), который влияет на энергетическую функцию митохондрий посредством воздействия на ядерный фактор 2, также показал хороший эффект у пациентов с болезнью Фридрейха и был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в начале 2023 г. По данным исследования MOXIe, этот препарат в дозе 150 мг показал статистически достоверное улучшение по шкале mFARS по сравнению с группой плацебо.

Обсуждена роль нового ингибитора моноаминоксидазы типа В сафинамида (Xadago, Zambon) у пациентов с болезнью Паркинсона в улучшении функционального статуса в периоды “выключения” при двигательных флуктуациях через влияние на глутаматергическую систему, а также его влияние на немоторные симптомы, в том числе боль и проявления депрессии.

Дополнительно были представлены важные клинические аспекты применения нового ингибитора катехол-О-метилтрансферазы опикапона (Bial) и комбинированного препарата Lecigon – интестинального геля леводопа + карбидопа + опикапон (Britannica).



29 ноября – Всемирный день двигательных расстройств

Вот уже второй год подряд 29 ноября мы отмечаем **Всемирный день двигательных расстройств** (World Movement Disorders Day), идея которого состоит в повышении осведомленности людей об этих тяжелых, социально значимых заболеваниях и улучшении оказания помощи профильным пациентам.

Это совсем новый праздник, который был провозглашен в 2022 г. Международным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. Дата 29 ноября была выбрана в честь дня рождения основоположника современной клинической неврологии – Жана-Мартена Шарко. Великий французский ученый и врач, истинный новатор медицины, Ж.-М. Шарко внес огромный вклад в становление большого числа ключевых разделов неврологии, в том числе двигательных расстройств. Именно он предложил назвать “дрожательный паралич” в честь Джеймса Паркинсона, оценив масштаб и значение классического описания этой болезни, сделанного его британским коллегой. Шарко первым продемонстрировал лечебный эффект

белладонны при болезни Паркинсона, обосновал принципиальное различие паркинсонического и эссенциального (семейного) тремора, описал интенционный тремор при рассеянном склерозе, дал детальный анализ истерических двигательных расстройств, создал первую в истории модель тремографа. Многочисленные ученики Ж.-М. Шарко описали ряд двигательных расстройств и феноменов, которые впоследствии получили их имена (синдром Туретта, синдром Мейджа, асинергия Бабинского, синдром Русси–Леви, болезнь Пьера Мари и др.). Конечно, не все предложенные ими более 100 лет назад термины и понятия прошли строгую проверку временем, но это никак не умаляет выдающейся роли Шарко, его блестящей научной школы и его альма-матер – знаменитой больницы Сальпетриер в Париже – в развитии учения о двигательных расстройствах.

Ведущие российские специалисты в области экстрапирамидной патологии, члены Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений в преддверии **Всемирного дня двигательных расстройств** записали ряд коротких роликов, рассказывающих о сегодняшнем дне этой сложнейшей области неврологии, о наиболее значимых прорывах и нерешенных проблемах, которые стоят перед нами. Познакомиться с роликами можно по адресу:

<https://www.youtube.com/playlist?list=PLIW09XPMavvNqXqPtp9f5O9G5ZBPeLFnQ>

Отрадно, что целый ряд социальных сетей и порталов поддержали нашу инициативу и разместили информацию об этом дне и различных вопросах, связанных с изучением расстройств движений.

Поздравляем всех коллег с праздником и призываем сделать его заметным событием в нашем неврологическом календаре!



Жан-Мартен Шарко (29.11.1825–16.08.1893).

Юбилейная научно-практическая конференция “Исторические и современные аспекты функциональной нейрохирургии”, приуроченная к 100-летию со дня рождения Э.И. Канделя

29 ноября 2023 г. в Научном центре неврологии состоялась научно-практическая конференция “Исторические и современные аспекты функциональной нейрохирургии”, посвященная 100-летию со дня рождения выдающегося отечественного нейрохирурга **Эдуарда Израилевича Канделя**.

Глубоко символично, что эта конференция прошла во Всемирный день двигательных расстройств. Лауреат Государственной премии СССР, профессор Э.И. Кандель – основоположник функциональных нейрохирургических вмешательств на головном мозге в нашей стране, нейрохирург с мировым именем, впервые в Советском Союзе выполнивший стереотаксическим способом селективную деструкцию подкорковых структур для лечения паркинсонизма, дистонии и других расстройств движений. С 1965 г. Эдуард Израилевич работал в Институте неврологии АМН СССР (ныне ФГБНУ НЦН), организовывал и возглавив нейрохирургическое отделение, которое в дальнейшем на долгие годы стало флагманом функциональной и стереотаксической нейрохирургии в стране и в мире.

В конференц-зале собрались сотрудники Центра, в том числе ученики Э.И. Канделя, многочисленные гости из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Уфы и других городов, родные и близкие Эдуарда Израилевича. Почтить память классика нейрохирургии пришли ведущие ученые-нейрохирурги России – члены Российской академии

наук, заведующие кафедрами и отделениями крупнейших клиник.

Программа конференции была весьма насыщенной и включала следующие основные темы:

- хирургическое лечение расстройств движений;
- перспективы функциональной нейрохирургии;
- хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии;
- фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении неврологических расстройств;
- хирургическое лечение болевых синдромов;



Э.И. Кандель (1923–1990).



Открытие конференции. В первом ряду (слева направо): главный нейрохирург Минздрава России академик В.В. Крылов, вице-президент РАН, директор Научного центра неврологии академик М.А. Пирадов.



С воспоминаниями о своем учителе и друге выступает почетный президент НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко академик А.Н. Коновалов.

- инновации в функциональной нейрохирургии;
- хирургическое лечение спастичности.

Профессор Э.И. Кандель внес большой вклад в развитие многих из указанных разделов современной функциональной нейрохирургии, он был истинным новатором, определявшим новые пути в науке. Не случайно многолетний президент Американского общества стереотаксической и функциональной нейрохирургии и нынешний вице-президент Всемирного общества стереотаксической



Вдова Э.И. Канделя Гелена Михайловна с дочерью.

и функциональной нейрохирургии, заведующий кафедрой стереотаксической и функциональной нейрохирургии в Иллинойском университете в Чикаго (США) профессор К.В. Славин свой доклад, посвященный наследию Э.И. Канделя и представленный в формате видео-конференц-связи, назвал так: **“Впереди планеты всей. Вклад Э.И. Канделя в современную стереотаксическую и функциональную нейрохирургию”**. Действительно, на протяжении всей своей жизни Э.И. Кандель изобретал новые конструкции стереотаксических аппаратов, неустанно пропагандировал уникальный опыт хирургии разнообразных двигательных расстройств, писал классические монографии и руководства, воспитывал школу функциональных нейрохирургов. Его капитальный труд **“Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия”** (**“Functional and Stereotactic Neurosurgery”**), переведенный на английский язык и вышедший в 1989 г. в издательстве Springer, стал событием для нейрохирургов во всем мире. Им и его учениками выполнены пионерские исследования по стереотаксическому выключению аневризм головного мозга, удалению внутримозговых



В зале во время заседаний.



Заккрытие конференции.

гематом с использованием “винта Архимеда”, криохирургии опухолей головного мозга, болевых синдромов, внедрению математических методов в диагностику и прогнозирование течения геморрагических инсультов. Эдуард Израилевич умел зажечь новыми идеями самых разных людей, делая их своими единомышленниками.

Практически все докладчики отмечали прямое или косвенное влияние Э.И. Канделя на их профессиональную карьеру, на формирование их интереса к функциональной нейрохирургии и научному творчеству. Такое искреннее уважение и восхищение коллег – лучшая память об этом удивительном человеке.

Резолюция Совета экспертов “Организация помощи неврологическим пациентам с сиалореей” (Москва, 24 мая 2023 г.)

В работе Совета, посвященного неврологическим аспектам сиалореи, приняли участие ведущие специалисты нашей страны – эксперты в области нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний, нейрореабилитации, нейростоматологии, нейропедиатрии и других разделов клинической медицины, опытные организаторы здравоохранения, представители крупных научных центров и профильных кафедр медицинских университетов.

По итогам состоявшегося обсуждения был принят ряд важных **решений и практических рекомендаций**, которые имеют большое медико-социальное значение и будут определять развитие данного значимого направления в российских клиниках на ближайшие годы.

Основные положения

1. Сиалорея является достаточно частым и одним из наиболее инвалидизирующих неврологических симптомов при различной патологии детского и взрослого возраста, негативно влияющим на состояние здоровья пациента, качество жизни, а также увеличивающим нагрузку на ухаживающих за пациентами лиц.

2. Сиалорея представляет собой значимую и часто недооцененную клиническую и медико-социальную проблему, требующую комплексного подхода к решению, который включает в себя своевременное выявление, адекватное и эффективное лечение, а также обеспечение качественного и комплексного ухода за этой категорией пациентов.

3. Для выявления сиалореи необходимо проводить активный опрос пациентов и их родственников при помощи специализированных опросников.

4. Для оценки тяжести сиалореи и оценки терапевтического эффекта в динамике целесообразно использовать комбинацию субъективных и объективных методов оценки с применением опросников и шкал.

5. Необходимо создать рабочие группы для инициации процесса валидации шкал оценки выраженности сиалореи и результатов терапии с целью применения в рутинной практике у пациентов детского и взрослого возраста.

6. Для купирования сиалореи рекомендуется применять доказанно эффективные и безопасные немедикаментозные и медикаментозные методы. В качестве медикаментозных средств коррекции целесообразно использовать инъекционное введение слюнных желез препаратами ботулинического токсина типа А ввиду установленной эффективности и безопасности метода с наивысшим классом доказательности. Рекомендуется применение ультразвуковой навигации для повышения точности и эффективности инъектирования.

7. Среди препаратов ботулинического токсина типа А рекомендуется использовать инкоботулоксин А (Ксеомин, ООО “Мерц Фарма”), учитывая уникальный регистрационный статус на территории РФ показания к применению препарата для лечения хронической сиалореи у детей и взрослых.

8. Маршрутизация пациентов с сиалореей должна осуществляться по принципу выявления и оценки выраженности симптома профильными и мультидисциплинарными специалистами и своевременного направления к ботулинотерапевту в рамках лечебного учреждения или кабинетов ботулинотерапии.

9. Целесообразно создание базы специалистов-ботулинотерапевтов, специализирую-

щихся на применении метода у детей и взрослых с неврологической и иной патологией, на федеральном и региональных уровнях для повышения эффективности маршрутизации пациентов с сиалореей.

10. Активное применение ботулинотерапии при сиалорее у детей и взрослых по программе обязательного медицинского страхования в рамках клинико-статистических групп для этой категории пациентов расширяет доступ к такому виду лечения и требует проактивного информирования пациентов и специалистов о возможности применения ботулинотерапии за счет средств обязательного медицинского страхования.

11. Необходимо расширить доступ к ботулинотерапии при сиалорее у детей и взрослых по программе “Обеспечение необходимыми лекарственными средствами” (ОНЛС) для данной категории пациентов, что требует проактивного информирования МЗ РФ и МЗ субъектов о возможности применения ботулинотерапии за счет средств обязательного медицинского страхования.

12. В целях повышения доступности оказания помощи по коррекции сиалорее с помощью препаратов ботулинического нейротоксина типа А внести предложения в ФФОМС о расширении перечня условий оказания данного вида помощи в условиях не только круглосуточного, но и дневного стационара.

13. Необходимо проводить подготовку специалистов в области ботулинотерапии в виде организации профильных мастер-классов с целью получения теоретических знаний о проблеме сиалорее и освоения практических навыков инъекирования.

14. Актуальной представляется подготовка методических рекомендаций/консенсуса специалистов по проблеме сиалорее с позиций мультидисциплинарного подхода с созданием рабочей группы и назначением ответственных за подготовку и систематизацию материала в соответствующие разделы методических рекомендаций/консенсуса специалистов.

15. Целесообразно включение сиалорее с представлением данных по диагностике и

лечению с позиций доказательной медицины в национальные клинические рекомендации по профильным нозологиям, сопровождающимся этим симптомом.

16. Для актуализации проблемы сиалорее целесообразно проведение тематических школ для пациентов и родственников, подготовка материалов в виде информационных брошюр для пациентов с сиалореей, их родственников и ухаживающих лиц.

17. Значимым представляется актуализация проблемы сиалорее и внедрение современных подходов к диагностике и лечению этого социально значимого инвалидизирующего состояния через профильные отечественные профессиональные врачебные ассоциации и организации (Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, Союз реабилитологов России, Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии).

Вышеуказанные положения применимы для большого числа социально значимых неврологических заболеваний, в том числе для такой распространенной нейродегенеративной патологии, как болезнь Паркинсона (БП). Сиалореей, представляющей собой весьма характерное немоторное проявление БП, страдают около 60% пациентов, чаще мужчины. В ранней стадии БП факторами, ассоциированными с риском прогрессирования сиалорее, являются тяжесть моторных нарушений, избыточная дневная сонливость, нарушение качества сна, галлюцинации, констипация, тогда как в развернутой стадии сиалорее ассоциирована с более высокой вероятностью развития нарушений речи и дисфагии, а также с большей тяжестью депрессии и тревоги.

У пациентов с БП сиалорее развивается в силу дисбаланса между процессами слюноотделения и элиминации слюны из полости рта. Это является результатом комбинированного действия ряда взаимосвязанных центральных и периферических механизмов, к которым относятся: повышение скорости слюварной секреции в ответ на дискретные стимулы

(вследствие накопления α -синуклеина в ткани слюнных желез); нарушение слюварного клиренса (вследствие гипокинезии и ригидности языка, орофарингеальной дисфагии, нарушения мобильности верхней части пищевода); невозможность удержания слюны в полости рта (вследствие гипомимии, согбенной позы, “свисающей” головы); нарушение когнитивных функций; действие периферических факторов (леводопаиндуцированная полиневропатия); побочные эффекты некоторых принимаемых пациентами противопаркинсонических препаратов.

Следует помнить, что БП представляет собой “модельное” заболевание, многие механизмы которого могут иметь значение и в реализации клинических проявлений других патологий с синдромом паркинсонизма (мультисистемная атрофия, прогрессирую-

щий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви, кортикобазальный синдром, различные варианты вторичного паркинсонизма). При ведении пациентов с БП и сходными экстрапирамидными заболеваниями важно обращать внимание на явные и скрытые проявления сиалореи, применяя в числе прочих инструментов оценки соответствующие валидированные шкалы и опросники (см. ниже).

У пациентов с БП и сходными экстрапирамидными заболеваниями наибольшей доказательностью в плане достигаемых позитивных результатов лечения сиалореи обладает инъекционное введение ткани слюнных желез препаратами ботулинического токсина типа А, среди которых общепризнанным препаратом выбора можно считать инкоботулотоксин А (Ксеомин, ООО “Мерц Фарма”).

Шкалы, рекомендуемые для оценки степени тяжести сиалореи у пациентов с болезнью Паркинсона

Модифицированная шкала Университета Радбода для оценки моторики оральной мускулатуры при болезни Паркинсона (modified Radboud oral motor inventory for Parkinson’s disease, mROMP)

Раздел “Слюнотечение”	
1	Испытываете ли вы слюнотечение на протяжении дня?
2	Как часто вы ощущаете избыток слюны в полости рта или испытываете слюнотечение?
3	Есть ли у вас слюнотечение ночью?
4	Ваше слюнотечение мешает вам есть и пить?
5	Ваше слюнотечение ухудшает вашу речь?
6	Что нужно сделать, чтобы убрать последствия слюнотечения?
7	Ограничивает ли вас слюнотечение в контактах с окружающими?
8	Ограничивает ли вас слюнотечение в выполнении действий внутри или вне дома (работа, хобби)?
9	Насколько вас беспокоит ваше слюнотечение?

Оригинальный опросник ROMP разработан Медицинским центром Университета Радбода в Неймегене, Нидерланды, и затем модифицирован с целью внесения небольших изменений в формулировку (для возможности использования шкалы пациентами с сиалореей в целом, включая случаи, когда она обусловлена инсультом или черепно-мозговой травмой) в результате опроса пациентов во время лингвистической валидации опросника для американского варианта английского языка. mROMP представляет собой шкалу, состоящую из 24 пунктов, в которой домены нарушений речи, глотания и слюноотделения оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта.

Клиническая шкала оценки слюнотечения при болезни Паркинсона (Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson's Disease, SCS-PD)

Общая оценка – общее количество баллов по каждому пункту (А–Ж).

Пожалуйста, прочтите следующие вопросы и попытайтесь ответить на них, основываясь на том, что вы чувствовали на прошлой неделе.

А. Когда вы чувствуете в течение дня, что у вас во рту больше слюны, чем обычно?

- 0 = Никогда.
- 1 = Во время еды.
- 2 = В течение дня, без связи с приемом пищи.
- 3 = Всё время, даже когда я сплю.

Б. Оцените слюнотечение во время сна.

- 0 = Я не замечаю увеличения слюноотделения.
- 1 = Я замечаю повышенное количество слюны во рту, но моя подушка не намокает.
- 2 = Моя подушка становится мокрой.
- 3 = Моя подушка и другое постельное белье намокают.

В. Оцените слюнотечение во время бодрствования.

- 0 = У меня нормальное слюноотделение.
- 1 = Мои губы смачивает слюна.
- 2 = На моих губах скапливается слюна, но нет истечения слюны из полости рта.
- 3 = Из полости рта вытекает слюна.

Г. Влияет ли скопление слюны во рту на вашу речь?

- 0 = Нет.
- 1 = Я должен часто глотать, чтобы избежать трудностей с речью.
- 2 = Мне трудно говорить.
- 3 = Я вообще не могу говорить.

Д. Влияет ли скопление слюны во рту на вашу способность принимать пищу?

- 0 = Нет.
- 1 = Я должен часто глотать, чтобы избежать трудностей в приеме пищи.
- 2 = У меня проблемы с едой.
- 3 = Я вообще не могу есть.

Е. Как часто у вас вытекает слюна из полости рта в течение дня?

- 0 = Никогда.
- 1 = Не более 3 раз.
- 2 = Часто. Мне приходится всё время носить с собой носовой платок.
- 3 = Постоянно.

Ж. Беспокоит ли вас скопление слюны в полости рта, когда вы выходите на улицу или идете в общественные места?

- 0 = Нет.
- 1 = Я замечаю скопление слюны, но меня это не беспокоит.
- 2 = Я понимаю, что другие люди замечают избыток слюны у меня, но я могу контролировать ситуацию (например, с помощью носового платка).
- 3 = Я перестал посещать общественные места.

Шкала выраженности и частоты слюнотечения (Drooling Severity and Frequency Scale, DSFS)

Выраженность слюнотечения	Баллы	Частота	Баллы
Сухо (никогда нет слюнотечения)	1	Никогда не бывает слюнотечения	1
Легкое (только влажные губы)	2	Слюна течет время от времени	2
Умеренное (влажные губы и подбородок)	3	Частое слюнотечение	3
Выраженное (одежда становится влажной)	4	Постоянное слюнотечение	4
Обильное (одежда, руки, лоток становятся влажными)	5		



Рефераты

GFAP в плазме крови при болезни Паркинсона с когнитивными нарушениями и его потенциал для прогнозирования перехода в деменцию

Когнитивные нарушения, включая легкие когнитивные расстройства и деменцию, являются распространенным немоторным симптомом болезни Паркинсона (БП). Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – это мономерный промежуточный filamentный белок, который является основным структурным компонентом астроцитов и одним из наиболее распространенных маркеров реактивного астроглиоза. Предыдущие исследования позволили раскрыть ряд механизмов астроглиоза в прогрессировании БП, однако их роль в патофизиологии изучена не до конца. В обзорном исследовании оценивали уровень GFAP в плазме крови у пациентов с БП с нормальным когнитивным статусом ($n = 60$), легкими когнитивными нарушениями ($n = 63$) и деменцией ($n = 24$), а также у здоровых лиц контрольной группы ($n = 15$). По сравнению со здоровыми лицами уровни GFAP в плазме крови были повышены у пациентов с деменцией ($p < 0,001$) и легкими когнитивными нарушениями при БП ($p = 0,013$). Также у пациентов с БП была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем GFAP в плазме крови и суммой баллов по MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса). Дополнительно изучали связь между GFAP плазмы крови и 3 другими плазменными биомар-

керами, такими как легкие цепи нейрофиламентов (NfL), общий тау-белок (Tau) и фосфорилированный тау-белок 181 (pTau181). Была выявлена умеренная положительная корреляция между уровнями GFAP и NfL ($r = 0,585$; $p < 0,001$) и pTau181 ($r = 0,413$; $p < 0,001$) в плазме крови у всех пациентов с БП. Подгруппа пациентов с легкими когнитивными нарушениями ($n = 31$) находилась под динамическим наблюдением исследователей в течение $4,1 \pm 2,3$ года: у 21 из них сохранялся стабильный когнитивный статус в течение всего периода наблюдения, в то время как у 10 пациентов легкие когнитивные нарушения прогрессировали до стадии деменции. В этой группе было изучено прогностическое значение плазменных биомаркеров GFAP, NfL, Tau и pTau181: исходный плазменный уровень GFAP позволял с высокой точностью идентифицировать больных БП (чувствительность 90% и специфичность 81%) со стабильным течением и конверсией в деменцию (AUC = 0,90) за период наблюдения, тогда как остальные 3 биомаркера показали более низкую эффективность в дифференцировании указанных групп пациентов. Таким образом, GFAP предложен исследователями как потенциальный биомаркер в плазме крови для прогнозирования конверсии легких когнитивных нарушений в деменцию при БП.

Tang Y. et al. Plasma GFAP in Parkinson's disease with cognitive impairment and its potential to predict conversion to dementia. NPJ Parkinsons Dis. 2023;9(1):23.

Связь между локусами LRP1B и APOE и развитием деменции при болезни Паркинсона

Несмотря на то что болезнь Паркинсона (БП) в основном рассматривается как двигательное расстройство, развитие деменции при этом заболевании является важным фактором, определяющим заболеваемость, смертность и потребность в социальной поддержке. К основным клиническим предикторам прогрессирования когнитивных нарушений до стадии деменции относят тяжесть и продолжительность заболевания, однако темпы этого прогрессирования существенно различаются у разных людей. Сообщалось, что несколько генетических факторов увеличивают риск и скорость развития деменции: наиболее широко известным из них является носительство аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE*. Ген *LRP1B* кодирует белок 1В, связанный с рецептором липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); он представляет собой рецептор липопротеинов, переносимых аполипопротеином Е (ApoE), и активно экспрессируется в мозге взрослого человека. Как и другие рецепторы ЛПНП, этот белок участвует во внутриклеточной обработке белка-предшественника амилоида (APP). С целью изучения генетических факторов, связанных с повышенным риском прогрессирования когнитивных нарушений до деменции, исследователи провели геномный мета-анализ у 3923 пациентов с клинически диагностированной БП из 4 продольных когорт. За период проведения исследования деменция развилась у 6,7% пациентов с БП в среднем через $4,4 \pm 2,4$ года с

момента диагностики заболевания. Носительство аллеля $\epsilon 4$ в гене *APOE* определено исследователями в качестве основного фактора риска конверсии когнитивных нарушений в деменцию при БП (отношение рисков 2,41 (1,94–3,00); $p = 2,32 \times 10^{-15}$). Второй значимый генетический локус в масштабах всего генома был ассоциирован с геном *LRP1B* (отношение рисков 3,23 (2,17–4,81); $p = 7,07 \times 10^{-09}$). Учитывая роль как ApoE, так и LRP1B в метаболизме APP, в когорте программы Accelerating Medicines Partnership: Parkinson's Disease ($n = 1357$) была дополнительно исследована связь когнитивных нарушений с уровнем биомаркеров болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: в случаях с деменцией при БП отмечалось статистически значимое снижение уровня $A\beta_{42}$ (медиана \pm межквартильный размах 581 ± 493 против 867 ± 478 пг/мл; $p < 0,0012$), что может свидетельствовать о вовлечении амилоидогенного пути в развитие деменции при БП. Таким образом, в результате обозреваемого исследования выявлен новый ген-кандидат, ассоциированный с более быстрым переходом когнитивных нарушений в деменцию у пациентов с БП. В исследовании представлены дополнительные доказательства того, что β -амилоидный метаболизм может играть большую роль в патофизиологии деменции при БП. Это имеет важное значение, поскольку разрабатываемые стратегии по патогенетической терапии болезни Альцгеймера могут также оказаться эффективными и у пациентов с БП, подверженных риску деменции.

Real R. et al. Association between the LRP1B and APOE loci and the development of Parkinson's disease dementia. Brain. 2023;146(5):1873–87.

Крупномасштабное тестирование редких вариантов болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) имеет большой наследственный компонент, и исследования полногеномных ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) позволили выявить более 90 локусов, связанных с развитием заболевания, включая распространенные варианты в непосредственной близости от генов *SNCA*, *TMEM175* и *MAPT*. Большинство аллелей риска, обнаруженных с помощью GWAS, имеют частоту более 5% в популяции, часто находятся в некодирующих областях генома и обычно обладают небольшим эффектом. Одним из аспектов, представляющих особый интерес в генетике БП, является большое количество плейотропных генов, в которых присутствуют множественные варианты с различной частотой аллелей и широким диапазоном эффекта: например, распространенные варианты с умеренными эффектами вблизи локусов *GBA1*, *GCH1*, *LRKK2*, *SNCA* и *VPS13C*. В отличие от распространенных вариантов не проводилось крупных исследований по изучению роли редких вариантов в развитии БП в масштабе всего генома. В обозреваемом исследовании оценивали редкий генетический компонент БП с частотой минорных аллелей $< 1\%$, при этом были использованы данные секвенирования всего генома и всего экзона в 7184 случаях БП и в 6701 косвенном случае (наличие родителя или сибса с БП), а также данные секвенирования 51650 здоровых лиц (контроль). Проведен метаанализ тестов на нагрузку на небольших инсерционно-делеционных и однонуклеотидных полиморфизмов, изменяющих белок, с расстановкой приоритетов на основании их прогнозируемого функцио-

нального воздействия. В результате было выявлено несколько перспективных генов. Для двух из них, *GBA1* и *LRKK2*, ранее уже были установлены ассоциации с БП, причем обнаружено, что некоторые варианты в *LRKK2* приводят к моногенным формам заболевания. Также были выявлены потенциальные новые ассоциации для “вариантов риска” в генах *B3GNT3*, *AUNIP*, *ADH5*, *TUBA1B*, *ORIG1*, *CAPN10* и *TREML1*, но эти ассоциации не удалось воспроизвести в независимых наборах данных. Из них гены *B3GNT3* и *TREML1* могли бы предоставить новые доказательства роли нейровоспаления при БП. Подавляющее большинство генов, для которых ранее были установлены ассоциации с БП, включая *PINK1* и *PRKN* (*PARK2*), являющиеся наиболее распространенной генетической причиной БП с ранним началом, не были описаны в данном анализе. Это до некоторой степени было ожидаемо, поскольку алгоритмы нагрузочного тестирования являются наиболее эффективными для обнаружения доминантных вариантов и вариантов высокого риска, но при этом они менее чувствительны к рецессивным и ультраредким мутациям. Также важно отметить, что пациенты с БП, являющиеся носителями мутаций *PRKN* и *PINK1*, часто имеют несколько иной фенотип БП (например, более ранний дебют) по сравнению с общей популяцией больных БП, а поскольку в этом исследовании большую часть составляли пациенты со средним возрастом дебюта БП около 60 лет, вероятность того, что у них будут патогенные мутации *PRKN*, была низкой. Таким образом, на сегодняшний день данное исследование представляет собой самый масштабный анализ редких генетических вариантов при БП.

Makarious M.B. et al. Large-scale rare variant burden testing in Parkinson's disease. Brain. 2023;146:4622–32.



Внеклеточные везикулы, полученные из цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Паркинсона, вызывают паркинсоноподобные нарушения у здоровых мышей

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется постепенным появлением внутриклеточных нейрональных включений, которые состоят в основном из неправильно свернутого белка α -синуклеина и обладают цитотоксичностью, способствуя гибели нейронов. Недавние исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что неправильно свернутый α -синуклеин может распространяться от клетки к клетке, подобно приону, через секрецию внеклеточных везикул (ВВ), индуцируя образование патологических агрегатов в здоровых нейронах. Ранее было установлено, что ВВ, полученные из лизатов головного мозга и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с БП, способствуют агрегации α -синуклеина в здоровых клетках. Руководствуясь гипотезой Браака о том, что обонятельная луковица является одним из основных мест распространения БП, основной целью обозреваемого исследования было изучение роли ВВ в распространении α -синуклеина через обонятельную систему и в прогрессировании БП. Двадцать пять здоровых 3-месячных мышей-самцов были случайным образом распределены в 2 экспериментальные группы: 13 мышей получали ВВ, выделенные из ЦСЖ пациентов с диагнозом БП, и 12 мышей получали ВВ из ЦСЖ пациентов с другими неврологическими заболеваниями, не связанными с синуклеинопатией. Внеклеточные везикулы вводили интраназально здоровым мышам 1 раз в день в течение

4 дней. Через 3 мес мышей подвергли двигательным и немоторным тестам. Морфологические нарушения были выявлены с помощью гистохимического анализа структур среднего мозга, имеющих отношение к патологии БП, через 8 мес после введения ВВ. У мышей, получавших ВВ от пациентов с БП, наблюдались множественные симптомы, соответствующие продромальной и клинической фазам БП, такие как гипосмия, нарушения двигательного поведения и высокий уровень тревоги. Кроме того, у них в среднем мозге наблюдались широко распространенные агрегаты α -синуклеина, дофаминергическая нейродегенерация, нейровоспаление и измененная активность аутофагии. В дополнение у мышей были выявлены несколько неклассических изменений, таких как агрегация α -синуклеина в красном ядре, астроглиоз и преждевременный рост седых волос. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что вводимые интраназально ВВ, полученные из ЦСЖ пациентов с БП, могут распространять агрегацию α -синуклеина *in vivo* и вызывать симптомы и патологические изменения, подобные БП, у здоровых мышей. Это исследование является первым наблюдением за индукцией двигательных и немоторных продромальных симптомов БП в модели *in vivo* с использованием интраназально вводимых ВВ, полученных из ЦСЖ пациентов с БП.

Herman S. et al. CSF-derived extracellular vesicles from patients with Parkinson's disease induce symptoms and pathology. Brain. 2023;146(1):209-24.

Рандомизированное исследование фазы 3, сравнивающее новый комбинированный препарат P2B001 и оптимизированные дозы прамипексола с пролонгированным высвобождением при ранней стадии болезни Паркинсона

Несмотря на наличие эффективных методов лечения двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП), до сих пор не решен вопрос относительно оптимального способа инициации терапии для получения удовлетворительного эффекта с минимальным количеством побочных явлений. Леводопа является наиболее эффективным средством лечения из всего спектра противопаркинсонической терапии, но длительная терапия связана с развитием двигательных осложнений: у 20% пациентов они развиваются в течение 9 мес лечения, у 75% — в течение 3 лет и практически у 100% — в течение всего заболевания. Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) в настоящее время часто используются в качестве стартовой терапии, поскольку они снижают риск двигательных осложнений, однако эти препараты менее эффективны, чем леводопа, и ассоциированы с развитием нежелательных явлений, которые включают дневную сонливость и компульсивное поведение. Кроме того, АДР требуют медленного титрования дозы, которое может занять несколько недель до достижения эффективной дозы. Ингибиторы моноаминоксидазы типа В блокируют окислительный метаболизм дофамина, повышая уровень синаптического дофамина, и являются еще одним средством для начальной терапии БП. Эти препараты имеют хороший про-

филь безопасности и не вызывают двигательных осложнений, однако они не обладают сопоставимой с леводопой и АДР эффективностью. Исследуемый препарат P2B001 представляет собой фиксированную комбинацию прамипексола пролонгированного действия (ПД) 0,6 мг и разагилина с пролонгированным высвобождением 0,75 мг. Выбранные дозы ниже тех, которые в настоящее время одобрены в качестве монотерапии при БП, а разагилин при этом включен в виде новой формы с пролонгированным высвобождением. Целью исследования было определить, обладает ли P2B001 большей эффективностью по сравнению с каждым из его компонентов, а также сравнить безопасность и эффективность использования P2B001 с лечением стандартными дозами прамипексола ПД, титрованными для достижения оптимальной пользы. Было проведено 12-недельное двойное слепое исследование: 544 нелеченых пациента с БП были рандомизированы (2 : 2 : 2 : 1) в группы лечения P2B001, его отдельными компонентами (прамипексол ПД 0,6 мг или разагилин с пролонгированным высвобождением 0,75 мг) или коммерческими дозами прамипексола ПД, титрованными до оптимальных (1,5–4,5 мг). Первичной конечной точкой было изменение на 12-й неделе относительно исходного уровня показателей по II и III частям унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Ключевой вторичной конечной точкой была оценка изменений относительно исходного уровня показателей по шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) для P2B001 по сравнению с титрованной дозой прамипексола ПД. P2B001 продемонстрировал хорошую эффективность по сравне-

нию с каждым из его компонентов: в результате лечения средние различия по II и III частям шкалы UPDRS составили $-2,66$ (95% доверительный интервал (ДИ) $-4,33 \dots -1,00$) по сравнению с прамипексолом ПД в дозе 0,6 мг ($p = 0,0018$) и $-3,30$ (95% ДИ $-4,96 \dots -1,63$) по сравнению с разагилином пролонгированного высвобождения 0,75 мг ($p < 0,0001$). P2B001 имел сопоставимую эффективность с титрованной дозой прамипексола ПД (в среднем 3,2 мг), но значительно меньше вызывал сонливость в дневное время (разница по ESS на фоне лечения $-2,66$ (95% ДИ $-3,50 \dots -1,81$); $p < 0,0001$). P2B001 хорошо переносился и имел меньше связанных со сном и дофаминергических нежелательных явлений, чем титрованные дозы прамипексола ПД. Таким образом, назначение P2B001 представляет собой новый и простой в использовании терапевтический подход к лечению больных БП на ранних стадиях, который может быть весьма интересен как пациентам, так и специалистам.

Olanow C.W. et al. A randomized phase 3 study comparing P2B001 to its components (low-dose extended-release rasagiline and pramipexole) and to optimized doses of marketed extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. Mov. Disord. 2023 Oct 27. doi: 10.1002/mds.29642. Epub ahead of print.

Результаты таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии при синдроме тремора

Таламотомия с использованием фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) стала популярным неинвазивным хирургическим методом для пациентов с рефрактерным к медикаментозному лечению тремором.

Цель обозреваемого исследования состояла в том, чтобы сообщить об исходах лечения различных синдромов тремора посредством односторонней МР-ФУЗ-таламотомии. В исследование было включено 63 пациента: 30 пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ), 24 пациента с дистоническим тремором (ДТ) и 9 пациентов с тремором при болезни Паркинсона (БП-Т). Всем пациентам было проведено клиническое обследование, включая оценку по шкале тремора рук (Hand Tremor Score, HTS) и по опроснику качества жизни при эссенциальном треморе (Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire, QUEST), исходно (до операции), а также в динамике на фоне лечения с заранее заданными интервалами до 36 мес. У пациентов с БП-Т производилась дополнительная оценка с помощью PDQ-39 (Parkinson's Disease Questionnaire – опросник по болезни Паркинсона), а оценка по шкале дистонии Берка–Фана–Марсдена (Burke–Fahn–Marsden) была ретроспективно проведена у всех пациентов из исходных предоперационных видео. Средний срок наблюдения составил $18,3 \pm 11,3$ мес, средний возраст участников – $72,8 \pm 8,6$ года, средняя продолжительность заболевания на момент лечения – $24,7 \pm 17,3$ года. Большинство пациентов были мужского пола ($n = 47$; 75%); в среднем перед операцией пациенты опробовали $2,5 \pm 1,3$ препарата для лечения тремора. Результаты проведенного оперативного лечения были следующими: через 1 мес оценка тремора по HTS улучшилась на 67% у пациентов с ЭТ ($\delta -14,1$; 95% доверительный интервал (ДИ) $-16,8 \dots -11,5$; $p < 0,001$), на 72% у пациентов с ДТ ($\delta -14,5$; 95% ДИ $-17,7 \dots -11,3$; $p < 0,001$) и на 84% у пациентов с БП-Т ($\delta -8,8$; 95% ДИ $-12,3 \dots -5,3$; $p < 0,001$). Улучшение в оценке по HTS по сравне-



нию с исходным уровнем, отмеченное через 1 мес, сохранялось на всех этапах наблюдения у пациентов с ЭТ: через 24 мес отмечалось улучшение по HTS на 61% ($\delta -13,0$; 95% ДИ $-15,8 \dots -10,3$; $p < 0,001$). У пациентов с ДТ, как и у пациентов с ЭТ, улучшение по сравнению с исходным уровнем оставалось постоянным: через 24 мес у них сохранялось улучшение по HTS на 61% ($\delta -12,2$; 95% ДИ $-15,6 \dots -8,9$; $p < 0,001$). Полученные в группах с ЭТ и ДТ результаты значительно контрастировали с таковыми у пациентов с БП-Т, у которых улучшение, отмечавшееся через 1 мес, уменьшалось при каждом последующем наблюдении, а статистически значимая польза не сохранялась через 24 мес. Показатель качества жизни по QUEST улучшился через 1 мес на 69% у пациентов с ЭТ ($\delta -30,2$; 95% ДИ $-41,2 \dots -19,1$; $p < 0,001$), на 75% у пациентов с ДТ ($\delta -39,3$; 95% ДИ $-53,4 \dots -25,2$; $p < 0,001$) и на 72% у пациентов с БП-Т ($\delta -31,4$; 95% ДИ $-52,4 \dots -10,4$; $p < 0,005$). Это улучшение по сравнению с исходным уровнем сохранялось на всех этапах наблюдения у пациентов с ЭТ, а у пациентов с ДТ среднее улучшение показателя по QUEST по сравнению с исходным уровнем медленно снижалось со временем, с потерей улучшения через 36 мес. У пациентов с БП-Т улучшение по QUEST наблюдалось только через 1 и 6 мес. Полученные в исследовании результаты подтверждают эффективность использования односторонней МР-ФУЗ-таламотомии для лечения пациентов с ЭТ и с ДТ, однако метод имеет ограниченную эффективность у пациентов с БП-Т, что следует принимать во внимание при планировании оперативного лечения.

Peters J. et al. Outcomes of focused ultrasound thalamotomy in tremor syndromes. Mov. Disord. 2023 Nov 14. doi: 10.1002/mds.29658. Epub ahead of print.

Снижение возрастного накопления нейромеланина *in vivo* смягчает проявления болезни Паркинсона

С возрастом у людей накапливается темно-коричневый пигмент нейромеланин внутри определенных групп нервных клеток. Нейроны с самым высоким уровнем нейромеланина, к которым относятся дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции (SNpc), особенно восприимчивы к дегенерации при болезни Паркинсона (БП), а их потеря приводит к развитию характерных моторных симптомов БП. В отличие от человека, нейромеланин не появляется спонтанно у большинства животных, включая грызунов, в связи с чем БП является заболеванием, характерным исключительно для человека. Синтез нейромеланина осуществляется непосредственно из катехоламинов — L-дофа (предшественника дофамина) с помощью тирозингидроксилазы и триптофандекарбоксилазы. Существует также альтернативный путь: синаптические пузырьки и эндосомы накапливают цитозольный дофамин, который посредством везикулярного моноаминного транспортера 2 (VMAT2) доставляется в митохондрии, где метаболизируется моноаминоксидазой, а излишки дофамина и дофа окисляются железосодержащими ферментами до хинонов и семихинонов, а затем фагоцитируются и запасаются в форме нейромеланина. Недавно была разработана первая экспериментальная модель на грызунах, демонстрирующая возрастное производство и накопление нейромеланина в уязвимых для БП nigralных дофаминергических нейронах. Эта модель основана на вирусной векторной экспрессии меланинпродуцирующих ферментов тирозиназы на крысиных SNpc. Используя эту гуманизиро-

ванную модель животных, производящих нейромеланин, исследователи обнаружили, что возрастное прогрессирующее внутриклеточное его накопление при достижении определенного патогенного порога в итоге приводит к нарушению функции и жизнеспособности клеток. Как следствие, у животных возникают основные проявления, характерные для БП, включая двигательный дефицит, накопление телец Леви, нигростриатную нейродегенерацию и нейровоспалительные изменения. Эти результаты указывают на то, что чрезмерная продукция нейромеланина в нейронах может вызывать характерную БП-патологию. В обозреваемом исследовании оценивали возможность замедления внутриклеточного накопления нейромеланина *in vivo* для предотвращения или уменьшения симптомов БП. Авторы осуществляли усиление везикулярной инкапсуляции дофамина в SNpc крыс, продуцирующих нейромеланин, с помощью вирусной векторной опосредованной сверхэкспрессии VMAT2. Эта стратегия позволила снизить образование потенциально токсичных видов окисленного дофамина, которые могут преобразовываться в нейромеланин, благодаря чему стало возможным поддерживать внутриклеточный уровень нейромеланина ниже патогенного порога. Было установлено, что снижение продукции нейромеланина связано с уменьшением формирования телец Леви, долгосрочным сохранением гомеостаза дофамина, нигростриальной нейронной целостности и двигательной функции у этих животных. Таким образом, авторы продемонстрировали возможность и терапевтический потенциал модуляции возрастзависимой внутриклеточной продукции нейромеланина *in vivo*, тем самым

открывая совершенно новый путь для лечения БП.

Gonzalez-Sepulveda M. et al. In vivo reduction of age-dependent neuromelanin accumulation mitigates features of Parkinson's disease. Brain. 2023;146(3):1040-52.

Острое влияние леводопы на ортостатическую гипотензию и связь с двигательной активностью при болезни Паркинсона: результаты провокационного теста с леводопой

Ортостатическая гипотензия (ОГ) — один из распространенных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Ранее выполненное постмортальное исследование с проведением клинико-морфологических сопоставлений подтвердило, что до 78% пациентов с БП при жизни страдали ОГ. Выявление ОГ у пациентов с БП необходимо в связи с высоким риском внезапных падений, нарушения мозгового кровообращения и случайных травм. Развитие ОГ связано с вегетативной дисфункцией при БП, однако может быть и побочным эффектом дофаминергических препаратов. Леводоба представляет собой ключевой препарат для лечения двигательных нарушений при БП. Известно, что леводоба обладает гипотензивным действием и может самостоятельно вызывать или усугублять уже имеющуюся ОГ у пациентов с БП. Наряду с двигательными симптомами немоторные проявления заболевания (боль, нарушения настроения и др.) также реагируют на леводобу, и их выраженность колеблется в зависимости от уровня леводопы в плазме крови, что рассматривается в рамках присущего БП спектра немоторных колебаний. Понимание механизмов развития острой ОГ после приема леводопы

(ООГПЛ) важно для рационального использования лекарств у пациентов с БП, в связи с чем основная цель обозреваемого исследования заключалась в изучении частоты ООГПЛ при данном заболевании. Общая выборка в исследовании состояла из 490 пациентов (286 мужчин, 204 женщины) с клинически установленной БП, средний возраст которых составил $62,99 \pm 9,81$ года (диапазон 27–80 лет). Включенные в исследование пациенты имели различную степень тяжести БП (средний балл по III части MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale — унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, пересмотр Общества двигательных расстройств) $40,94 \pm 18,33$ (диапазон 4–112 баллов)). Всем пациентам был проведен тест с острой провокацией леводопой: наличие ОГ оценивалось 4 раза, в том числе перед приемом леводопы и каждый час после приема в течение 3 ч. Пациенты были разделены на 2 группы: ООГПЛ ($n = 241$; 49,2%) и не-ООГПЛ ($n = 249$; 50,8%). Пациенты с БП, у которых был лучший ответ на леводобу, вероятно, имели более низкое среднее артериальное давление (АД) в положении стоя и более выраженное снижение систолического АД после приема леводопы. Артериальное давление повышалось при ухудшении двигательной активности, и наоборот. Благоприятный ответ на леводобу был отмечен как фактор риска развития ООГПЛ (отношение шансов 1,624; $p = 0,017$). Исследователи сделали предположение, что наблюдение за уровнем норадреналина или леводопы в плазме крови пациентов, их двигательной реакцией и снижением АД позволит лучше выяснить патофизиологическое значение полученных результатов. Таким образом, в исследовании

была подтверждена высокая распространенность ОГ у пациентов с БП. Эти результаты указывают на необходимость тщательного контроля изменений гемодинамических показателей во избежание ООГПЛ после введения или увеличения дозы леводопы.

Liu Z. et al. Acute effect of levodopa on orthostatic hypotension and its association with motor responsiveness in Parkinson's disease: results of acute levodopa challenge test. Parkinsonism Relat. Disord. 2023;115:105860.

Биомаркер А+Т—: это болезнь Альцгеймера или нет? Комбинированное исследование патологии и цереброспинальной жидкости

Биологическое определение болезни Альцгеймера (БА) с использованием биомаркеров цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) требует обнаружения аномальных уровней как амилоида (А), так и тау (Т). Однако эти биомаркеры и соответствующие им пороговые значения не всегда могут в полной мере отражать наличие или отсутствие патологии. В более ранних немногочисленных исследованиях было показано, что до 32% лиц с БА, подтвержденной по данным аутопсии, имели нормальный уровень фосфорилированного тау-белка (p-tau) в ЦСЖ *in vivo*. В обозреваемой публикации исследовали частоту наличия патологии БА по данным вскрытия у пациентов с прижизненно низким уровнем β -амилоида (А β) и нормальным уровнем p-tau (т.е. статусом А+Т—) в ЦСЖ. Всего в исследование было включено 215 человек из 3 независимых когорт: Амстердамской когорты деменции (Amsterdam Dementia Cohort, ADC) ($n = 80$; у 37 (46%) БА подтверждена данными аутопсии, срок между сбором ЦСЖ и смертью $4,5 \pm 2,9$ года), Антверпенской когорты деменции



(Antwerp Dementia Cohort, DEM) ($n = 92$; у 84 (91%) БА подтверждена данными аутопсии, срок между сбором ЦСЖ и смертью $1,7 \pm 2,3$ года) и Инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) ($n = 43$; у 31 (72%) БА подтверждена данными аутопсии, срок между сбором ЦСЖ и смертью $5,1 \pm 2,5$ года). В общей сложности при аутопсии у 50–73% лиц с профилем А+Т– (ADC – 7/14 (50%), DEM – 19/26 (73%) и ADNI – 5/8 (63%)) была выявлена БА. Во всех случаях с профилем А+Т+ подтверждена БА при вскрытии ($n = 27$ в ADC, $n = 60$ в DEM, $n = 23$ в ADNI). Уровень Аβ в ЦСЖ показал высокую точность для выявления БА, подтвержденной аутопсией (точность, чувствительность и специфичность в ADC – 88, 92 и 84% соответственно; в DEM – 87, 94 и 12% соответственно; в ADNI – 86, 90 и 75% соответственно), а комбинация Аβ и p-tau не повысила точность диагноза. Одним из возможных объяснений отрицательных тау-маркеров у людей с патологически подтвержденной БА может быть вариабельность диагностических значений p-tau в ЦСЖ в зависимости от клинической стадии БА. В когорте пациентов с БА при повторных измерениях концентрации биомаркеров в ЦСЖ уровень Аβ оставался стабильным в течение периода наблюдения, также ни у одного из пациентов нормальный уровень p-tau не стал патологическим; однако у 4 пациентов (44%) в когорте DEM и у 2 пациентов (7%) в когорте ADNI статус p-tau со временем изменился с патологического на нормальный, и у всех из них на аутопсии была подтверждена БА. Полученные результаты подразумевают, что профиль А+Т– (патологический уровень Аβ и нормальный уровень p-tau в ЦСЖ) не исключает наличия БА,

что необходимо принимать во внимание как при проведении исследований, так и в клинической практике.

Vromen E.M. et al. Biomarker A+T–: is this Alzheimer's disease or not? A combined CSF and pathology study. Brain. 2023;146(3):1166–74.

Генетический и фенотипический спектр наследственно обусловленных лейкоэнцефалопатий взрослых в когорте из 309 пациентов

Генетические лейкоэнцефалопатии (ГЛЭ) – крайне неоднородная группа редких наследственно обусловленных нарушений, которые поражают преимущественно белое вещество центральной нервной системы и встречаются у лиц любого возраста. Генетические лейкоэнцефалопатии могут быть вызваны дефектами любых структурных компонентов белого вещества (миелин, астроциты, микроглия, аксоны и кровеносные сосуды), что проявляется широким спектром клинических симптомов, включая когнитивные нарушения, психиатрические симптомы, задержку развития, нарушения мозгового кровообращения, атаксию, пирамидные знаки, двигательные нарушения, судороги, периферическую невропатию и экстраневральные симптомы. В последние годы обнаружение всё возрастающего числа новых генов способствовало постоянному изменению генетического спектра ГЛЭ. В отличие от относительно многочисленных исследований ГЛЭ у детей в настоящее время опубликовано лишь несколько работ, которые описывают спектр взрослых форм ГЛЭ. В обозреваемом исследовании представлен генетический и фенотипический спектр взрослых форм ГЛЭ на основе большой

китайской когорты и обобщены клинические и радиологические характеристики различных патологических типов. В исследовании была включена последовательная серия из 309 взрослых пациентов с клиническим подозрением на наличие ГЛЭ, каждому из которых было проведено полноэкзомное секвенирование; у ряда пациентов в связи с особенностями клинической картины было дополнительно выполнено секвенирование митохондриальной ДНК ($n = 12$), также проводился анализ на наличие патологической экспансии повторов в генах *NOTCH2NLC*, *FMRI* ($n = 41$), *DMPK* и *ZNF9* ($n = 3$). В общей сложности у 201 пациента (65%) генетически был установлен диагноз ГЛЭ, в то время как 108 случаев (35%) остались недиагностированными. Следует отметить, что среди пациентов с генетически подтвержденным диагнозом большая часть случаев ($n = 156$) были диагностированы по данным полноэкзомного секвенирования. Наиболее частыми заболеваниями были лейкоэнцефалопатии, связанные с генами *NOTCH3* (25%), *NOTCH2NLC* (19%), *ABCD1* (9%), *CSF1R* (7%) и *HTRA1* (5%). Все ГЛЭ были классифицированы на основании патологических изменений и первичного участия компонентов белого вещества (исходя из обнаруженных вариантов в соответствующих генах), при этом структура нарушений в исследованной когорте оказалась следующей: лейковазулоаксонопатии (35%), лейкоаксонопатии (31%), миелिनные расстройства (21%), микроглиопатии (7%), астроцитопатии (6%). Случаи с мутациями *NOTCH3* составляли 70% лейковазулопатий, за ними следовали *HTRA1* (13%) и *COL4A1/2* (9%). Лейкоаксонопатии содержали самое богатое разнообразие ассоциированных генов, из которых *NOTCH2NLC* составлял 62%.

Среди миелиновых расстройств большинство составляли демиелинизирующие лейкоэнцефалопатии (61%) – в основном адренолейкоидистрофия и болезнь Краббе, в то время как гипомиелинизирующие лейкоэнцефалопатии были редкими (2%). *CSFIR* был единственным мутировавшим геном, обнаруженным у пациентов с микроглиопатией. Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, обусловленная мутациями в гене *EIF2B2-5*, составила половину астроцитопатий. Исследование предоставило полезные данные, которые могут быть использованы в клинической практике для планирования объема генетического обследования у взрослых пациентов с ГЛЭ.

Wu C. et al. The genetic and phenotypic spectra of adult genetic leukoencephalopathies in a cohort of 309 patients. Brain. 2023;146(6):2364–76.

Нейродегенерация с нарушением накопления железа в головном мозге и нервно-сосудистая структура сетчатки

Нейродегенерация с накоплением железа в мозге (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA) относится к гетерогенной группе редких наследственных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний. Отложение железа является объединяющим, хотя и непостоянным эпифеноменом в этой группе расстройств. Клинические проявления могут включать различные двигательные, когнитивные, поведенческие и психиатрические расстройства, судорожные синдромы и зрительные нарушения с различным дебютом заболевания – от младенчества до взрослого возраста. Основными типами NBIA, составляющими до 75% всех случаев, являются: нейродегенерация, ассоциированная с пантотенаткиназой (PKAN), при

мутации в гене *PANK2*; нейродегенерация, ассоциированная с β-пропеллерным белком (BPN), при мутации в гене *WDR45*; фосфолипаза A₂-ассоциированная нейродегенерация (PLAN) с мутацией в гене *PLA2G6*; нейродегенерация, ассоциированная с белками митохондриальной мембраны (MPAN), с мутацией в гене *C19orf12*. Сетчатка является уникальной нервно-сосудистой структурой, а с учетом эмбрионального происхождения и структурного сходства с веществом мозга, ее изменения могут отражать нейродегенеративные процессы в головном мозге, что делает сетчатку привлекательной мишенью для изучения. Механизмы атрофии слоев сетчатки и поражения ее сосудов при нейродегенеративных заболеваниях до конца не изучены. К возможным объяснениям в литературе относят механизмы нейровоспаления, патологической агрегации белков, нарушения нейротрансмиттерной регуляции и окислительного стресса. Целью обзора является описание исследований являлось описание нейрососудистых характеристик сетчатки у пациентов с NBIA. Это перекрестное исследование включало пациентов с генетически подтвержденной NBIA (n = 37; 74 обследованных глаза) и лиц контрольной группы (n = 40; 80 обследованных глаз); средний возраст пациентов в группе NBIA составил 28,5 ± 6,6 года. Генетическая структура NBIA в исследовании была представлена следующим образом: 23 пациента (62%) с PKAN, 7 пациентов (18%) с синдромом Куфора–Ракеба (Kufor–Rakeb syndrome, KRS), 2 пациента (5,4%) с синдромом Вудхауса–Сакати, 2 пациента (5,4%) с верифицированной MPAN, 1 пациент (2,7%) с нейродегенерацией, ассоциированной с гидроксилазой жирных кислот, 1 пациент (2,7%) с CoASY-белок-ассоцииро-

ванной нейродегенерацией, 1 пациент (2,7%) с PLAN. Всем пациентам был проведен неврологический осмотр с оценкой по шкале PKAN-DRS (Pantothenate-Kinase Associated Neurodegeneration-Disease Rating Scale – шкала оценки нейродегенерации и заболевания, ассоциированных с пантотенаткиназой): средний балл составил 51,7 ± 24,7 (диапазон от 14 до 99 баллов). У всех пациентов острота зрения была значительно снижена по сравнению с контрольной группой. У 1/3 пациентов были обнаружены патологические изменения при исследовании зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), и почти у половины пациентов была выявлена дисфункция сетчатки, оцененная с помощью электроретинографии (ЭРГ). У всех пациентов было обнаружено значительное истончение всех слоев сетчатки, за исключением внутреннего и внешнего зернистых слоев. Однако при сравнении только пациентов с PKAN с контрольной группой было отмечено, что у пациентов внешний зернистый слой был значительно тоньше, что может быть специфичным именно для этой формы NBIA. Снижение плотности сосудов также коррелировало с истончением слоев нервных волокон и ганглиозных клеток, что может указывать на роль сосудистых нарушений в дегенерации слоев сетчатки. Хориоидит отчетливо выявлялся только в группе пациентов с KRS. Результаты этого исследования предоставляют убедительные доказательства снижения плотности сосудов и изменений толщины сетчатки у пациентов с NBIA. У значительной части пациентов наблюдались признаки дисфункции сетчатки, подтверждаемые отклонениями в результатах ЗВП и ЭРГ. Полученные данные поддерживают гипотезу о влиянии NBIA на зрительные функции и характе-

ристики сетчатки, подчеркивая необходимость дальнейших исследований для выяснения основных механизмов и определения дифференциальных биомаркеров при различных подтипах NBIA.

Amini E. et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation disorders and retinal neurovascular structure. Mov Disord. 2023 Nov 10. doi: 10.1002/mds.29644. Epub ahead of print.

Клиническое значение вестибулоокулярного рефлекса в дифференциальной диагностике спиноцеребеллярных атаксий

Спиноцеребеллярные атаксии (СЦА) – это гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим нарушением координации движений вследствие дегенерации мозжечка и его связей. Поскольку существует значительное перекрытие между клиническими фенотипами различных форм СЦА, “золотым стандартом” в диагностике является проведение генетического тестирования. Хотя выявление мутации в определенном гене высокоспецифично и позволяет надежно идентифицировать конкретную форму СЦА, такое исследование всё еще ограничено в рутинной клинической практике, так как оно является дорогостоящим и трудоемким. Разработка клинических дифференцирующих признаков имеет большое значение для сужения диагностического поиска до того момента, как та или иная форма СЦА будет подтверждена молекулярно-генетическим методом. Предыдущие исследования показали, что вестибулоокулярный рефлекс (ВОР) нарушается при нескольких типах СЦА, и обнаружение дефицита ВОР может быть полезным клиническим показателем. Обозреваемое исследование было направлено на

количественную оценку ВОР у пациентов с 4 аутосомно-доминантными формами СЦА (СЦА2, СЦА3, СЦА6, СЦА7) с помощью видеотеста импульсного движения головы (vНIT), а глазодвигательные нарушения исследовали с помощью видеоокулографии (ВОГ). В общей сложности в исследование было включено 33 пациента, в том числе 8 пациентов с СЦА2, 6 пациентов с СЦА3, 10 пациентов с СЦА6 и 9 пациентов с СЦА7; средний возраст составил $45,9 \pm 14,5$ года. Для определения нормативных параметров в качестве контроля была набрана группа из 36 здоровых добровольцев без семейного анамнеза СЦА и данных в пользу вестибулярных, слуховых и глазодвигательных расстройств. Прирост коэффициента ВОР определяется как изменение угла зрения, деленное на изменение угла головы при ее повороте. В идеальных условиях коэффициент усиления вращательного ВОР равен 1,0, что означает наличие компенсирующей скорости глаза, равной скорости головы и направленной в противоположном направлении. По сравнению с контрольной группой прирост коэффициента ВОР при СЦА3 был заметно снижен для всех 6 каналов. Прирост коэффициента ВОР, как правило, был незначительным в подгруппе СЦА2, но был значительно снижен для задних каналов при СЦА6, а для обоих вертикальных каналов он был снижен при СЦА7. Корригирующие саккады при ВОГ были распространены у пациентов с СЦА3 и СЦА6, редки при СЦА7 и отсутствовали при СЦА2. Спонтанный, вызванный встряхиванием головы и позиционный нистагм были зафиксированы только при СЦА6. При СЦА3 и СЦА6 был выявлен характерный горизонтальный взориндуцированный нистагм, а при СЦА2 и СЦА7 – характерное саккадическое замед-

ление без нистагма. Таким образом, нарушения ВОР распространены при СЦА, но их закономерности варьируются в зависимости от формы болезни. Оценка ВОР с использованием vНIT и в сочетании с подробным отоневрологическим и нейроофтальмологическим обследованием оправдана у пациентов с мозжечковой атаксией и может помочь в дифференциальной диагностике СЦА до этапа молекулярно-генетического обследования.

Kim J.M. et al. Clinical value of vestibulo-ocular reflex in the differentiation of spinocerebellar ataxias. Sci. Rep. 2023;13:14783.

Эффективность и безопасность неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов в качестве дополнения к леводопе у пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона: сетевой метаанализ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой 2-е по распространенности (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративное заболевание. Лечение БП, несмотря на социальную значимость данной проблемы и большое число проводимых в мире клинических и фундаментальных исследований, остается лишь симптоматическим. При этом основные сложности ведения пациентов возникают у развернутой стадии БП в связи с развитием леводопаминдуцированных двигательных флуктуаций, разнообразных дискинезий, а также нарастающими функциональными нарушениями и их негативным влиянием на повседневную активность, самообслуживание и качество жизни пациентов. Поэтому совершенствование существующих схем лечения БП с добавлением к препаратам леводопы (остающейся “золотым стан-

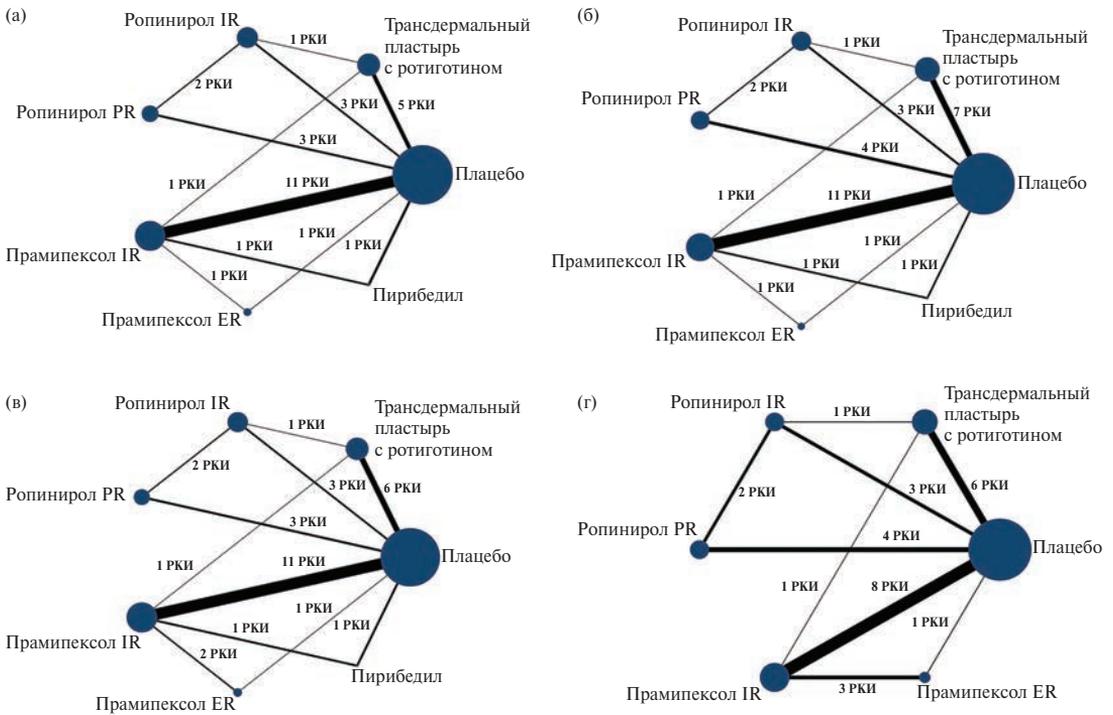


Рис. 1. Сетевой график включенных исследований: а – UPDRS, часть II (UPDRS-II); б – UPDRS-III; в – UPDRS-II + III; г – сокращение периода “выключения”. Каждый узел представляет собой тот или иной вид терапии БП. Узлы “взвешиваются” по количеству исследований; ширина ребер “взвешивается” по стандартным ошибкам; сплошная линия представляет прямое сравнение между двумя препаратами; число между двумя узлами – количество исследований, участвующих в прямом сравнении.

дартром” терапии данного заболевания) дополнительных противопаркинсонических средств и различных корректоров выходит сегодня на первый план. Оптимизация терапии БП особенно актуальна у пациентов пожилого возраста в связи с полиморбидностью и более высоким риском разнообразных нежелательных явлений и побочных эффектов. На протяжении длительного времени в качестве дополнительной (по отношению к леводопе) терапии у пациентов с развернутой стадией БП применяются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) незерголинового ряда. Они не являются производными спорыньи и, следовательно, обладают большей безопасностью по сравнению с эрголиновыми АДР

I поколения. Важная роль незерголиновых АДР в настоящее время не вызывает сомнений и отражена во всех международных клинических рекомендациях. Однако до сих пор нет убедительных доказательств в пользу преимущественной эффективности одного или другого препарата данного класса у пациентов с развернутой стадией БП. Чтобы сравнить и ранжировать эффективность, переносимость и безопасность 6 широко используемых незерголиновых АДР (включая стандартные и пролонгированные формы) в качестве дополнения к леводопе в развернутой стадии БП, авторами обозреваемой статьи был проведен сетевой метаанализ. Термином “сетевой метаанализ” определяется особая методология

непрямого сопоставления – статистическая модель, объединяющая данные прямых и непрямых сравнений в сеть доказательств (отображаемую сетевым графиком сравнений), с тем чтобы сделать вывод об относительной эффективности и безопасности нескольких вмешательств (в том числе воздействия нескольких лекарственных препаратов). В работе был проведен детальный скрининг с поиском информации по следующим базам данных: MEDLINE, Embase, Кокрейновский центральный регистр контролируемых исследований, Китайская национальная инфраструктура знаний, база данных Wanfang. Были проверены публикации с января 1996 г. по июнь 2022 г. для соответствующих ран-

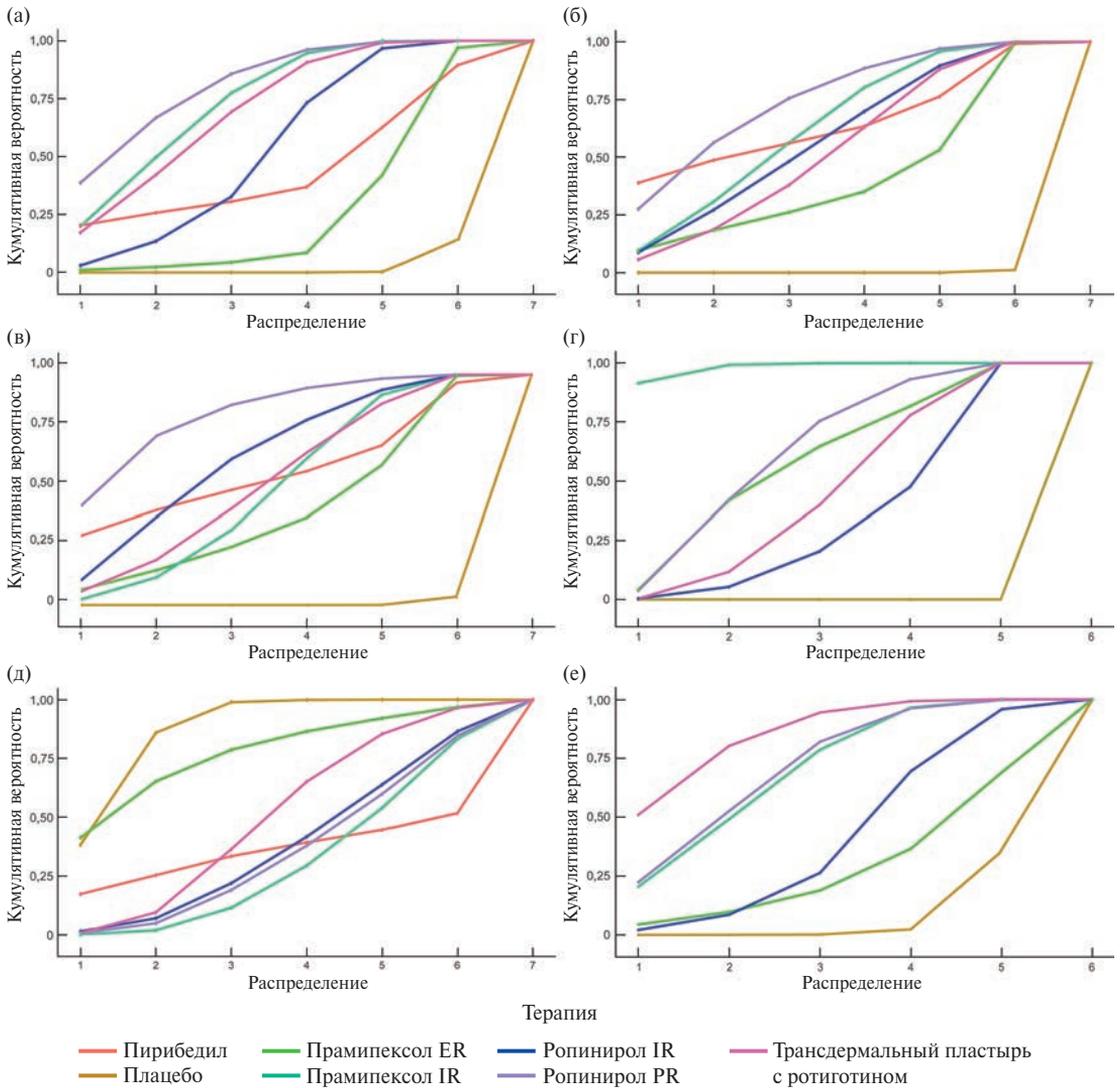


Рис. 2. Поверхность под кумулятивной ранжирующей кривой для анализируемых конкурирующих вмешательств (лекарственных препаратов) по основным результатам лечения: а – UPDRS-II; б – UPDRS-III; в – UPDRS-II + III; г – сокращение периода “выключения”; д – общее число случаев прекращения терапии; е – ≥ 1 неблагоприятного явления на фоне терапии.

доминированных контролируемых исследований (РКИ). Сравнение в рамках сетевого метаанализа было проведено для 6 неэрогиновых АДР, в том числе трансдермального пластыря с ротигогином, ропинирола немедленного высвобождения (IR), ропинирола пролонгированного высвобождения (PR),

прамипексола IR, прамипексола пролонгированного действия (ER) и пирибедила.

Суммарно в обозреваемое исследование было включено 34 РКИ (общее число пациентов – 7868). Общий сетевой график включенных в анализ РКИ представлен на рис. 1.

Статистический анализ ранжирующей кумулятивной кривой (рис. 2) показал, что препарат ропинирол PR был ассоциирован с более значительным улучшением по следующим подшкалам унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS):

подшкале UPDRS-II (активность в повседневной жизни), подшкале UPDRS-III (двигательные нарушения) и сумме подшкал UPDRS-II + III (ранги 0,811; 0,742 и 0,827 соответственно). Отметим, что именно эти показатели в наибольшей степени определяют функциональные возможности пациентов с БП.

При оценке сокращения суточного общего периода “выключения” прамипексол IR занял 1-е место (0,979). В то же время ропинирил PR занял 1-е место (0,927) по такому клинически важному для пациентов с БП показателю, как ответ на препарат в режиме “выключения” (этот показатель определялся как доля пациентов с клиническим улучшением $\geq 20\%$).

По данным проведенной оценки переносимости проводимого лечения прамипексол ER занял 1-е место по общему числу отказов от продолжения терапии, а трансдермальный пластырь с ротиготином — 1-е место по частоте выявления тех или иных нежелательных явлений (≥ 1 нежелательного явления). Препарат ропинирил PR по результатам этого анализа показал более высокую переносимость. Таким образом, проведенный сетевой метаанализ в целом подтвердил высокую эффективность всех 6 современных неэрголиновых АДР в качестве дополнения к базовой терапии леводопой у пациентов с развернутой стадией БП. При всестороннем рассмотрении всех вариантов симптоматического лечения лекарственная форма ропинирил PR может быть лучшим выбором, чем другие неэрголиновые АДР, для данной достаточно тяжелой и осложненной стадии нейродегенеративного процесса при БП. Сопоставляемые препараты продемонстрировали разные спектры нежелательных явлений в развернутой стадии БП, при этом ропинирил PR характе-

ризовался достаточно благоприятным профилем безопасности.

Chen X.-T. et al. Efficacy and safety of non-ergot dopamine-receptor agonists as an adjunct to levodopa in advanced Parkinson's disease: a network meta-analysis. Eur. J. Neurol. 2023;30:762-73.

Агонисты 5-НТ_{1А}-рецепторов в лечении леводопаиндуцированных дискинезий при болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой актуальную проблему современной клинической неврологии. В связи с тем, что основные двигательные проявления БП (гипокинезия, мышечная ригидность и тремор покоя) обусловлены гибелью дофаминпродуцирующих нейронов черной субстанции и дегенерацией дофаминергического nigrostriatalного пути, ведущим методом лечения данного нейродегенеративного заболевания в настоящее время является воздействие на моноаминовые нейротрансмиттерные системы головного мозга.

Наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом для симптоматического лечения БП является биологический предшественник дофамина — леводопа. Однако длительное применение данного соединения на фоне продолжающейся гибели нигралных нейронов и дестабилизации всей сети базальных ганглиев приводит через 3—5 лет к серьезным осложнениям, в том числе к развитию лекарственных дискинезий (дискинезия пика дозы, двухфазная дискинезия и др.). В механизмах развития дискинезий большое значение придается нарушению чувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов, извращению профиля активности пресинаптического рецепторного комплекса (контролирующего

уровень дофамина в синаптической щели), нарушению физиологического баланса моноаминергических систем мозга (дофамина, серотонина, норадреналина). В ряде случаев проявления дискинезии могут носить чрезвычайно мучительный, инвалидизирующий характер, что значительно ограничивает возможности дальнейшего повышения дозы леводопы (и, следовательно, снижает эффективность терапии в целом), а также резко снижает качество жизни.

Лечение лекарственных дискинезий при БП остается весьма непростой задачей, а имеющиеся в распоряжении врача терапевтические возможности крайне ограничены. Традиционно для борьбы с дискинезиями применяются амантадины, формы леводопы с контролируемым высвобождением, комбинация леводопы с агонистами дофаминовых рецепторов (что позволяет снизить дозу леводопы), разнообразные корректоры (клоназепам, антиконвульсанты и др.), нейрохирургические подходы (глубинная стимуляция мозга). Новым перспективным направлением, с учетом молекулярного патогенеза лекарственных дискинезий при БП, является использование агонистов серотониновых рецепторов типа 1A (5-НТ_{1А}). Основанием для их применения в клинической практике явились результаты экспериментальных работ, показавшие, что агонисты 5-НТ_{1А}-рецепторов облегчают дискинезию в доклинических моделях БП. Анализу данного направления в нейрофармакологии и посвящен настоящий обзор. Клинические испытания агонистов 5-НТ_{1А}-рецепторов дали противоречивые результаты с точки зрения облегчения дискинезий. Более того, даже при наличии антидискинетического эффекта у того или иного препарата одновременно могло иметь место неблагоприятное воздействие на другие



аспекты двигательной функции. Всё это затрудняет ведение таких пациентов и осложняет итоговую оценку результатов терапии.

Одним из перспективных лекарственных средств из группы агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов для лечения дискинезий у пациентов с БП является **буспирон**. Влияние буспирона на дискинезии оценивалось в 8 клинических исследованиях, включая 6 исследований 2-й фазы, 1 исследование 1-й фазы и 1 исследование 3-й фазы. Всеми авторами отмечена хорошая переносимость буспирона у данной категории больных. Показано, в частности, что буспирон при его применении в анксиолитических дозах (<40 мг/сут) в целом обычно не ухудшал симптомы паркинсонизма у пациентов с БП (описаны лишь единичные случаи усугубления расстройств походки или усиления тремора). Более разнородными оказались данные о влиянии буспирона на леводопайндуцированные дискинезии – от отсутствия видимого клинического эффекта в нескольких исследованиях до отчетливого антидискинетического действия, показанного рядом авторов. Так, в работе V. Kleedorfer et al. (1991) было установлено, что при инвалидизирующих непроизвольных движениях назначение буспирона сопровождалось средним снижением выраженности дискинезий на 20%, которое в той или иной степени испытывали все пациенты с БП. Важно подчеркнуть, что последующее прекращение приема препарата на 2 дня приводило к

возобновлению дискинезий. Аналогичные результаты были получены в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании у 10 пациентов с БП, осложненной лекарственными дискинезиями (Bonifati V. et al., 1994). В исследовании оценивались эффекты 3-недельного лечения буспироном в дозе 20 мг ежедневно по сравнению с плацебо. Значительное уменьшение дискинезии было достигнуто у 5 (71%) из 7 пациентов, завершивших исследование, и антидискинетический эффект был особенно заметным у больных с тяжелыми дискинезиями. По окончании исследования 5 пациентов продолжили прием буспирона; через 10 мес лечения один из них прекратил прием препарата, после чего у него наблюдалось усиление дискинезий. Сходные данные представлены в более поздних публикациях. Интересно, что даже в тех исследованиях, в которых авторам не удалось выявить антидискинетическое действие буспирона, при назначении данного препарата, как правило, отмечалось его отчетливое противотревожное и/или антидепрессивное действие, что имеет важное значение у пациентов с БП.

В клинических исследованиях различных фаз оценивался также антидискинетический эффект других представителей класса агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов – аripипразола, элтопразина, пардопрунокса, саритозана, тандоспирона и др. Практически во всех работах результат был отрицатель-

ным. Даже если авторы выявляли определенное антидискинетическое действие исследуемых соединений (например, тандоспирона), одновременно с этим имелись признаки ухудшения симптомов паркинсонизма или других нежелательных явлений. Предполагается, что такие неоднозначные результаты в значительной степени связаны с множественностью мишеней воздействия для исследуемых соединений и их влиянием (нередко разнонаправленным) на несколько нейротрансмиттерных систем.

Интересным выглядит продолжающееся в настоящее время клиническое исследование 2-й фазы нового препарата бефиродола – наиболее селективного полного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов. Результаты применения данного препарата у пациентов с БП, имеющих леводопайндуцированные дискинезии, ожидаются с большим интересом и будут иметь важное значение для дальнейшего развития данного направления. Таким образом, потребность в эффективных препаратах из группы агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов актуальна как для неврологических, так и для психоневрологических заболеваний. Следует помнить, что помимо своего значения в терапии дискинезий при БП 5-HT_{1A}-рецепторы также служат терапевтическими мишенями при клинической депрессии, боли и когнитивных нарушениях.

Al-Kassmy J. et al. 5-HT_{1A} agonists for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Neurodegener. Dis. Manag. 2023;13(2):101-12.

Мервин Пик: чувствительный, редкий и грустный

Г.В. Ходасевич

ООО “Издательское предприятие “Атмосфера” (Москва)

Мервин Лоуренс Пик родился в 1911 г. в Китае в семье британского врача, трудившегося в миссионерском братстве. Первые 12 лет жизни Мервин был заточен в огороженном пространстве миссии, за пределами которого бушевала революция и рушилась империя. Строгие порядки сохранились и после возвращения семьи в Лондон: Мервин был отдан в школу для детей миссионеров. Мальчик совмещал любовь к литературе и талант к рисованию с полным отвращением к точным наукам. Не получив школьного аттестата, он тем не менее легко поступил в Кройдонскую художественную школу, а затем в училище при Королевской академии художеств, получив 5-летнюю стипендию. В 1931 г. он стал обладателем премии Артура Хакера. Его стихи стали печататься в журналах, также он создал костюмы и декорации к пьесе братьев Чапек “Жизнь насекомых”.

На 4-м году обучения интерес Мервина к учебе пропал. Он перестал посещать занятия и провалил экзамены. В это время бывший учитель Пика Эрик

Дрейк организовал на острове Сарк колонию художников, к которой Мервин и

присоединился. Он помогал строить галерею и участвовал в групповых выставках



Мервин Пик. Автопортрет. 1933 г.



Мервин Пик на острове Сарк. 1940-е годы.



Мервин Пик. Эскиз костюма к пьесе “Жизнь насекомых”. 1936 г.



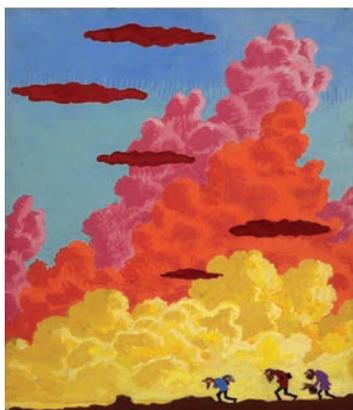
Мервин Пик. Клоун. Около 1950 г.



Мервин Пик. Стеклодув. 1944 г.



Мервин Пик в Германии. 1945 г.



Мервин Пик. Иллюстрация к стихотворению «Чувствительный, редкий и грустный» из сборника «Рифмы без причины» (1944).



Мервин Пик. Без названия. Из альбома «Рисунки Мервина Пика» (1949).

художников, перебравшихся на остров. На одной из выставок работы Пика высоко оценил директор Вестминстерской школы искусств, и художник переехал в Лондон, чтобы преподавать в этой школе рисование с натуры.

Но он нежно полюбил остров Сарк и после Второй мировой войны вернулся на остров вместе с семьей. Семья, кстати, вскоре появилась. Мервин без памяти влюбился в студентку Вестминстерской школы искусств

Мэйв Гилмор и в 1937 г. женился на ней.

В сентябре 1937 г., сразу после начала войны, Мервин попытался стать военным художником, но не встретил заинтересованности в своих услугах. Школа искусств закрылась, и Пики переехали в деревушку Берфам в Западном Сассексе. Вскоре вышел в свет написанный и ярко проиллюстрированный Пиком пиратский рассказ для детей «Капитан Тесак бросает якорь», а в начале 1940 г. родился его первенец Себастьян. В середине 1940 г. Мервина призвали в армию и стали обучать на артиллерииста. В качестве терапии Пик начал писать роман «Титус Гроан». Также в 1940 и 1941 годах вышли в свет прекрасно иллюстрированные Пиком сборник стихов для детей «Поездка на петухе» и поэма «Охота на Снарка» Льюиса Кэррола. В конце 1941 г. был выпущен первый поэтический сборник Пика «Образы и звуки».

После окончания армейского обучения и перевода в полк у Мервина случился нервный срыв, и чуть ли не полгода он провел в клинике. За это время он почти дописал «Титуса Гроана». Покинув клинику и находясь в отпуске по болезни, он наконец получил в министерстве информации вакансию военного художника. Вскоре его направили на фабрику в Бирмингеме, производившую электронно-лучевые трубки для

радаров. Результатом этой командировки стали многочисленные картины и рисунки, изображающие стеклодувов, а также посвященная им поэма.

Вскоре Пик по состоянию здоровья был уволен из армии. В 1944 г. вышел в свет его сборник стихов “Рифмы без причины”, который был богато иллюстрирован автором. Эта книга открыла читателям абсурдистскую сторону поэтического и графического таланта Пика. В 1945 г. по поручению журнала *Picture Post* Пик посетил Германию и Францию, став одним из первых гражданских лиц, побывавших в концлагере Бельзен вскоре после его освобождения. Биограф Пика писал: “В течение многих лет он рисовал странные миры. Теперь он увидел в реальности чудовишный мир, более ужасный, чем он мог себе представить...” [1].

В 1946 г. был издан роман “Титус Гроан”, а в 1950 г. вышла вторая часть саги о Титусе — “Горменгаст”. За поэму “Стеклодувы” и роман “Горменгаст” Пик получил премию Лондонского королевского литературного общества. Тогда же он вновь стал преподавать рисование с натуры, теперь в Центральной школе искусств в Лондоне.

В 1956 г. вышел в свет сборник “Когда-нибудь, никогда”, в состав которого вошли три произведения, специально написанные для этой книги Уильямом Голдингом,



Мервин Пик с женой и детьми. 1949 г.

Джоном Уиндемом и Мервином Пиком. Последний был представлен повестью “Мальчик во мгле”, примыкающей к повествованию о Титусе Гроане. Этот сборник выиграл премию научно-фантастического журнала *Infinity*.

Первые признаки дегенеративного расстройства проявились у Пика в середине 1950-х годов. Прогрессировавшие симптомы, сопровождавшиеся депрессией, включали снижение когнитивных функций, тремор рук и ног, внезапные падения, вызванные потерей равновесия, выраженные трудности с вниманием и зрительно-пространственными способностями, психотические эпизоды, слуховые и зрительные галлюцинации; при этом в течении заболевания периодически возникали ремиссии. Пытаясь добиться ком-

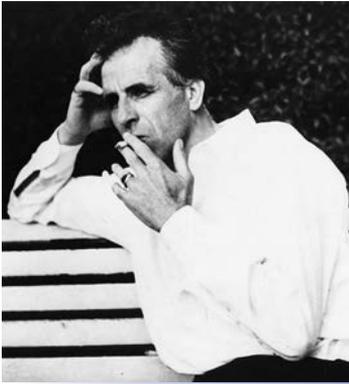


Мервин Пик в деревне Смарден в графстве Кент. 1950-е годы.

мерческого успеха, Пик стал писать пьесы для театра и для радио. Он очень надеялся на успех фарса “Умение свататься”, поставленного в Вест-Энде, но пьеса провалилась. Эта неудача привела к нервному срыву и значительному ухудшению его состояния. Не менее 5 его пьес остались незавершенными.



Мервин Пик. Чахоточный, Бельзен. 1945 г.



Мервин Пик. 1960-е годы.

В 1959 г. Пик с большим трудом завершил третью часть саги – “Титус один”, но она была воспринята прохладно. К 1960 г. концентрация внимания у Мервина стала настолько короткой, что только с помощью жены он мог заниматься иллюстрированием художественных произведений. Высказывались предположения о болезни Паркинсона, Альцгеймера, постэнцефалитическом паркинсонизме. В итоге ему был поставлен диагноз паркинсонизма и “преждевременного старения”. Для

облегчения симптомов Пик подвергся нейрохирургическому лечению, но оно не принесло облегчения. Последние годы жизни он провел в специализированных учреждениях, где получал нейролептики и электросудорожную терапию вплоть до его смерти в 1968 г. в возрасте 57 лет.

В 2003 г. D.J. Sahlas высказал предположение, что болезнью, сделавшей невозможным творчество и драматически ухудшившей последнее десятилетие жизни Пика, была деменция с тельцами Леви – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, при котором в нейронах различных отделов головного мозга образуются особые внутриклеточные включения – тельца Леви [2]. Болезнь проявляется нарастающими когнитивными нарушениями, сопровождающимися психотическими, экстрапирамидными и вегетативными расстройствами. Дифференциально-диагно-

стические критерии, разработанные I.G. McKeith, позволяют достаточно уверенно (хотя и не с абсолютной точностью) отличить деменцию с тельцами Леви от болезни Альцгеймера. В то же время для болезни Паркинсона, также связанной с формированием в головном мозге телец Леви, такие критерии являются более размытыми. В настоящее время принято диагностировать, если деменция проявляется несколько раньше паркинсонизма или одновременно с ним (“правило одного года”), а болезнь Паркинсона с деменцией диагностируется в том случае, если деменция возникает на фоне развернутой картины болезни Паркинсона. Следует отметить, что некоторые авторы считают деменцию с тельцами Леви особым клиническим вариантом болезни Паркинсона.

По воспоминаниям близких и врачей, прием нейролептиков лишь усугублял тремор Пика. Его жене казалось, что “лекарство делало ему только хуже” [1, 3, 4]. И действительно, усиление спутанности сознания и утяжеление симптомов паркинсонизма вследствие приема нейролептиков характерны для деменции с тельцами Леви.

Необходимо отметить, что задолго до первых проявлений недуга Пик создавал причудливейшие образы. Недаром большинство кри-



Мервин Пик. Иллюстрации к “Озорным рассказам” Оноре де Бальзака. Начало 1960-х годов.

тиков отмечали охватывающий всё творчество Пика гротеск, а некоторые даже задумывались об его уместности в детских произведениях. Энтони Берджесс высоко оценивал фантазии Пика и настаивал на значимом месте “Титуса Гроана” в литературной иерархии: “Книга эта остается, по существу, творением герметичного воображения, в котором мир, параллельный нашему, предстает перед нами в почти параноидальном сгущении подробностей. Но безумие этого мира иллюзорно, ибо способность властвовать над ним не изменяет автору никогда. Если угодно, перед нами — обладающее тонким букетом вино фантазии, охлажденное интеллектом как раз до нужной температуры. В сущности, у этой книги близких родственников во всей нашей прозе нет. Блеск ее уникален, и мы совершенно правы, причисляя ее к современной классике” [5].

В произведениях Пика важнейшее значение имеют цвета, запахи и звуки, а большинство его изломанных персонажей с нарочито нелепыми фамилиями вызывают симпатию вне зависимости от того, герои они или подлецы. Естественно, что поля его рукописей испещрены многочисленными изображениями персонажей. Вот описание доктора Альфреда Прюнскваллора: “Каковы его основные недостатки? Невыносимо высокий голос, его

сводящий с ума смех, его манерные, аффектированные движения. Его основное достоинство? Неповрежденный мозг”.

Бегство от действительности в заумь или в чертоги замка Горменгаст позволяло Пикуну справляться с тяжестью и неустроенностью существования. Напомним, что наиболее плодотворный период его творчества выпал на 1940-е годы — время Второй мировой войны. И несмотря на высокую оценку “Титуса Гроана” критикой, долгое время Пик был писателем для избранных. Из воспоминаний родственников ясно, что всю жизнь Пикуну приходилось думать о заработке. Так, чтобы оплатить операцию на мозге, он с огромным трудом выполнил иллюстрации к “Озорным рассказам” Бальзака. После неудачи этой операции Пик был вынужден отказаться от преподавания. Запоздалому массовому успеху его трилогии способствовал бум, поднятый вокруг произведений Толкиена. Поиск авторов в жанре фэн-



Мервин Пик. Доктор Альфред Прюнскваллор. 1940-е годы.

тези привел издателей к трилогии Пика, хотя его проза имеет весьма отдаленное отношение к фэнтези. В предшественники Пика можно записать готический роман, Свифта, Диккенса, Кафку. Сильно упрощая, можно даже назвать сагу Пика “анти-Замком”, ведь герой Кафки изо всех сил старался попасть в Замок, а герой Пика, наоборот, стремится вырваться за его пределы, но, когда ему это удастся,



Мервин Пик. Без названия. Около 1960 г.



Мервин Пик. Фантазматория. Около 1960 г.



Скарлетт Тирни. Иллюстрация к нонсенсу Мервина Пика “Тетушка Фло”: “В день, когда тетушка Фло // Прикрутила воронье крыло, // Она жить напросилась на верхушке осины; // Где она и песочит // С зари до полночи // Труды по орнитоло...” (вольный перевод Г.Х.).

понимает, что Горменгаст находится у него внутри. Основой повествования Пика стала борьба между традицией и свободой.

В поздних иллюстрациях Пика G.P. Winnington заметил “бесчувственность, отсутствие симпатии к людям, которых он изображает” [6]. К концу 1950-х годов рисунки Пика стали более карика-

турными и позже приобрели “геометрический, а затем почти абстрактный характер”, что свидетельствовало об ухудшении его зрительно-пространственных функций.

При жизни автора было издано примерно 2/3 написанных им стихов. Так, например, только в 1972 г. вышла в свет “Книга нонсенса” с иллюстрациями Пика.

В 1950-х годах на основе трилогии собирався написать оперу Бенджамин Бриттен, но этот замысел не был осуществлен. И только в 1998 г. Ирмин Шмидт, один из основателей культовой группы Can, создал рок-оперу “Горменгаст”, найдя, по словам одного из критиков, “новую и уникальную форму музыкального искусства”.

В 2011 г. вышла в свет еще одна часть саги – “Пробуждение Титуса”, которую написала по заметкам мужа (но так и не решилась издать при жизни) Мэйв Гилмор.

С 2002 г. Британское общество по борьбе с болезнью Паркинсона ежегодно вручает премию Мервина Пика для творческих людей с болезнью Паркинсона. Сперва премия насчитывала 3 категории – искусство, поэзию и фотогра-

фию, позже к ним добавили прозу, а также короткометражные фильмы и музыку.

Список литературы

1. Watney J. Mervyn Peake. London: Michael Joseph; 1976. 255 p.
2. Sahlas DJ. Dementia with Lewy bodies and the neurobehavioral decline of Mervyn Peake. Archives of Neurology 2003 Jun;60(6):889-92.
3. Gilmore M. A World Away: A Memoir of Mervyn Peake. 2nd ed. London: Methuen Publishing Ltd; 1983. 176 p.
4. Peake C. A writer's moving account of her father's illness and decline. Daily Mail 11 Jun 2011. Available from: <https://www.dailymail.co.uk/home/you/article-2000365/Clare-Peake-Her-moving-account-fathers-illness-decline.html> Accessed 2023 Dec 14.
5. Пик М. Титус Гроанский. Главы из романа. Пер. с англ. С. Ильина. Вступление Э. Берджесса. Иностранная литература 2002;3. Доступно по: <https://magazines.gorky.media/inostran/2002/3/titus-groanskij.html> Ссылка активна на 14.12.2023.
6. Winnington GP. Vast Alchemies: The Life and Work of Mervyn Peake. London: Peter Owen Publishers; 2000. 270 p.