

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

*На правах рукописи*

**МОСКАЛЕНКО АННА НИКОЛАЕВНА**

**ИЗМЕНЕНИЯ ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ  
ПАРКИНСОНА: КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ**

3.1.24. – Неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

академик РАН,

доктор медицинских наук,

профессор

**С.Н. Иллариошкин**

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Болезнь Паркинсона: общие сведения .....	11
1.2. Болезнь Паркинсона: этиология и патогенез .....	12
1.3. Черная субстанция: строение, взаимодействие железа, дофамина и нейромеланина .....	15
1.4. Болезнь Паркинсона: стадии нейродегенеративного процесса, диагностические критерии .....	19
1.5. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике болезни Паркинсона .....	21
1.5.1. Визуализация дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности (визуализация нигросомы-1; симптом «ласточкина хвоста»).....	21
1.5.2. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография .....	26
1.6. Болезнь Паркинсона: дифференциальная диагностика .....	31
1.7. Применение МРТ-маркеров в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и фенотипически сходных заболеваний ЦНС .....	33
1.7.1. Визуализация дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности .....	33
1.7.2. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография .....	35
1.8. Ограничения нейровизуализационных маркеров.....	36
1.8.1 Ограничение методики визуализации дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности .....	36
1.8.2. Ограничение нейромеланин-чувствительной МРТ.....	38
1.9. Роль транскраниальной сонографии в диагностике болезни Паркинсона ..	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1. Общие критерии отбора участников .....	40
2.2. Общая характеристика основной группы, группы сравнения и группы контроля .....	41
2.3. Дизайн исследования .....	42
2.3.1. Клиническое обследование.....	42
2.3.2. Инструментальное обследование.....	44
2.3.2.1. Визуализация нигросомы-1 .....	46
2.3.2.2. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография ..	48
2.3.2.3. Транскраниальная сонография.....	50
2.4. Статистический анализ.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53

3.1. Клинико-демографические характеристики участников исследования .....	53
3.2. Клинико-нейровизуализационный анализ .....	59
3.2.1. Визуализация нигросомы-1 .....	59
3.2.2. Сопоставление клинических данных с данными визуализации нигросомы-1 .....	64
3.2.3. Расчет площади ЧС по данным НМ-МРТ .....	71
3.2.4. Сопоставление клинических данных с размерами площади ЧС .....	79
3.2.5. Транскраниальная сонография .....	89
3.3. Сопоставление данных, полученных при визуализации нигросом и нейромеланина у пациентов из основной группы. ....	91
3.5. Сопоставление данных, полученных при визуализации нейромеланина и гиперэхогенности черной субстанции у пациентов из основной группы. ....	94
3.6. Клинические наблюдения .....	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	107
4.1. Межэкспертная и аппаратная воспроизводимость нейровизуализационных методик.....	107
4.2. Визуализация нигросомы-1.....	108
4.3. Сопоставление клинических данных с данными визуализации нигросом ...	115
4.4. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография.....	117
4.5. Сопоставление клинических данных с размерами площади ЧС.....	119
4.6. Транскраниальная сонография .....	122
4.7. Сопоставление данных, полученных при помощи визуализации нигросом, нейромеланин-чувствительной МРТ и транскраниальной сонографии.....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
ВЫВОДЫ .....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее часто встречающихся хронических нейродегенеративных заболеваний и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, ведущим к инвалидизации больных [Balestrino R. et al., 2020].

Распространенность БП оценивается ориентировочной цифрой 0,3% среди населения в целом, заболеваемость составляет 8-18 случаев на 100 000 населения ежегодно [Erkkinen M.G. et al., 2018]. Важно отметить, что заболеваемость БП увеличивается с возрастом и заметно возрастает к 65 годам. Помимо возраста, определенную роль в развитии БП отводят воздействию окружающей среды и образу жизни [Marras C. et al., 2019]. В связи с постарением населения в развитых странах, растущей индустриализацией мира отмечается беспрецедентный рост числа людей, страдающих БП. Прогнозируется, что к 2040 году количество больных БП во всем мире превысит 12 миллионов, что, в свою очередь, увеличивает социально-экономическое бремя заболевания и превращает БП в серьезную проблему для системы общественного здравоохранения [GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018].

Диагноз БП выставляется на основании клинических критериев, в связи с чем достоверность диагноза зачастую зависит от опыта клинициста. Наряду с этим, точность диагностики во многом зависит от продолжительности заболевания, поскольку на ранних стадиях клинические проявления могут быть незначительными, что затрудняет верификацию БП даже для специалистов в области двигательных расстройств.

Своевременная диагностика БП имеет фундаментальное значение, поскольку несмотря на изучение множества перспективных методов лечения, включая использование факторов роста, лигандов ионных каналов, иммунной и генной терапии, их применение будет оправдано в первую очередь на ранних стадиях болезни, до того, как большая часть нейронов дегенерирует [Sulzer D. et al., 2018].

Также, ввиду клинической гетерогенности БП, возможной вариабельности реакции на дофаминергические препараты, определенные трудности возникают и при дифференцировании БП с фенотипически сходными заболеваниями, в первую

очередь, с заболеваниями из группы атипичного паркинсонизма (мультисистемной атрофией, прогрессирующим надъядерным параличом и т.д.) и эссенциальным тремором [Zesiewicz T.A., 2019].

Таким образом, разработка и внедрение в практику высокоинформативных маркеров, улучшающих диагностику БП, является важной задачей неврологии. Принимая во внимание, что ключевой структурой, вовлекаемой в патологический процесс при БП, является черная субстанция (ЧС), неинвазивные методы ее оценки и выявляемые при этом феномены рассматриваются в настоящее время в числе наиболее перспективных маркеров БП. Поскольку в ЧС наблюдаются два взаимосвязанных процесса – повышенное отложение железа и разрушение пигмента нейромеланина (НМ), были предложены различные нейровизуализационные методики, позволяющие косвенно оценить содержание данных элементов в составе ЧС: две из них базируются на магнитно-резонансной томографии (МРТ) – МРТ-визуализация нигросомы-1 и нейромеланин-чувствительная МРТ (НМ-МРТ), а одна – на транскраниальной сонографии (ТКС) с оценкой эхогенности ЧС.

В отличие от ТКС, вышеперечисленные МРТ-методики разработаны сравнительно недавно. Гетерогенность полученных при их использовании результатов, а также недостаточное на настоящий момент количество исследований для определения дифференциально-диагностической ценности этих методик ограничивают их применение в качестве надежных биомаркеров для повышения чувствительности и специфичности клинического диагноза.

Исходя из вышеуказанного, была сформулирована цель настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Клинико-нейровизуализационный анализ структурных изменений ЧС, выявляемых при использовании новых режимов высокоразрешающей МРТ головного мозга и ТКС у пациентов с БП и фенотипически сходными нейродегенеративными заболеваниями.

### **Задачи исследования**

1. Определить характерный нейровизуализационный паттерн, определяющий изменения ЧС при БП, в сопоставлении с контрольной группой.

2. Определить специфичность и чувствительность нейровизуализационных изменений ЧС, полученных с помощью методик МРТ и ТКС, с целью их использования в клинической практике в качестве диагностических маркеров БП.
3. Исследовать взаимосвязь выявленных при нейровизуализации изменений ЧС с клиническими особенностями БП (выраженностью моторных и немоторных симптомов, возрастом дебюта, темпом прогрессирования, латерализацией симптомов и др.).
4. Сравнить нейровизуализационные паттерны поражения ЧС у пациентов с БП и фенотипически сходными заболеваниями – эссенциальным тремором, мультисистемной атрофией и прогрессирующем надъядерным параличом.
5. Провести сопоставление нейровизуализационных изменений ЧС, полученных с помощью различных методик (визуализация нигросомы-1, НМ-МРТ, ТКС), и косвенно оценить характер патологических событий, сопровождающих нейродегенеративный процесс в среднем мозге при БП.

#### **Научная новизна**

Впервые у пациентов с БП выявлены взаимосвязи между нейровизуализационными изменениями ЧС, полученными при помощи трех различных методик - визуализации дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности (нигросомы-1), нейромеланин-зависимого контраста и гиперэхогенного ультразвукового сигнала от ЧС.

Впервые с использованием новых режимов высокоразрешающей МРТ на российской выборке больных детально изучены характерные паттерны изменений ЧС при БП, мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе и эссенциальном треморе. Проведено сопоставление клинической картины у пациентов с БП (возраста начала, темпа прогрессирования, особенностей клинического синдрома, латерализации симптомов) с качественными изменениями нигросомы-1 и количественными изменениями ЧС при проведении НМ-МРТ, что позволило оценить прогностическую и диагностическую роль указанных нейромаркеров. Изучена дифференциально-диагностическая роль нейровизуализационных изменений ЧС при сопоставлении БП с фенотипически схожими заболеваниями. Проанализирована воспроизводимость указанных нейровизуализационных маркеров нейродегенеративного процесса для оценки возможности их более широкого применения на практике.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическое значение работы заключается в установлении конкретных нейровизуализационных паттернов поражения ЧС при БП и фенотипически сходных заболеваниях (мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе и эссенциальном треморе), их динамики на фоне течения заболевания, а также корреляции с клиническими проявлениями БП.

Практическое значение работы заключается в уточнении диагностической роли и внедрении в клиническую практику информативных нейровизуализационных биомаркеров БП, позволяющих повысить чувствительность и специфичность клинического диагноза, объективизировать патологический процесс в различных стадиях заболевания и улучшить дифференцирование БП с фенотипически сходными клиническими формами.

## **Методология и методы исследования**

Объектом исследования в настоящей работе являлись 90 пациентов с клинически достоверной БП, в том числе 5 пациентов с наследственными моногенными формами заболевания; 40 пациентов с атипичным паркинсонизмом: 20 пациентов с мультисистемной атрофией паркинсонического типа и 20 пациентов с классическим вариантом прогрессирующего надъядерного паралича (с синдромом Ричардсона); 42 пациента с эссенциальным тремором, в том числе 5 пациентов с диагнозом «эссенциальный тремор плюс»; 60 здоровых добровольцев, не имеющих клинические и нейровизуализационные признаки патологии головного мозга.

На первом этапе у всех пациентов проводились сбор анамнестических данных, оценка общесоматического и неврологического статусов, когнитивных и аффективных нарушений по стандартизированным международным шкалам. У пациентов с БП дополнительно оценивались выраженность двигательных и немоторных нарушений, качество жизни.

На втором этапе всем пациентам проведено МРТ-исследование головного мозга на высокопольных МР-томографах: Siemens Magnetom Verio (n=147) и Siemens Magnetom Prisma (n=85). Для качественного анализа нигросомы-1 использовалась импульсная последовательность SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Для оценки сигнальной гиперинтенсивности ЧС и расчета ее площади использовалась импульсная последовательность T1,

чувствительная к нейромеланину. У невыборочной серии больных БП (n=40) и субъектов из группы контроля (n=20) была проведена ТКС для сравнения диагностического потенциала представленных методик. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере iU 22 (Philips, Нидерланды).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для пациентов с БП определены следующие специфические нейровизуализационные изменения ЧС: отсутствие визуализации дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности (нигросомы-1) и уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста от ЧС по данным НМ-МРТ. Показаны определенные соответствия между площадью ЧС и наличием или отсутствием визуализации нигросомы-1.

2. Оба указанных биомаркера позволяют с высокой точностью дифференцировать БП от нормы: отсутствие визуализации нигросомы-1 – с чувствительностью и специфичностью 88,9% и 95%, соответственно, а уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста от ЧС – с чувствительностью и специфичностью 93,3% и 77,8%, соответственно.

3. Установлена информативность нейровизуализационных маркеров в прогнозировании и мониторинге клинического течения БП, что подтверждается выявляемой взаимосвязью между состоянием нигросомы-1, площадью нигрального нейромеланин-зависимого контраста и стадией заболевания по функциональной шкале Хен–Яра, тяжестью моторных/немоторных нарушений, развитием осложнений леводопа-терапии.

4. У 92,9% пациентов с эссенциальным тремором нигросома-1 визуализируется с двух сторон, а медиана площади ЧС по данным НМ-МРТ была сопоставима с таковой в контроле. Оба биомаркера позволяют с высокой чувствительностью (до 88,9%) и специфичностью (до 92,9%) дифференцировать БП и эссенциальный тремор.

5. Нейровизуализационные характеристики ЧС у пациентов с мультисистемной атрофией и прогрессирующим надъядерным параличом сопоставимы с таковыми при БП, что не позволяет использовать изученные методики для дифференциальной диагностики первичного и атипичного паркинсонизма.



### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, разработке и выполнении протокола исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автор принял непосредственное участие в оптимизации протокола для нейромеланин-чувствительной МРТ, провел набор пациентов по исследуемым нозологиям, выполнил сбор анамнестических сведений, провел клиничко-неврологический осмотр, тестирование по международным стандартизированным шкалам, выполнил структуризацию, обработку и статистический анализ полученных результатов. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством обследованных пациентов, строгим соблюдением критериев включения/невключения пациентов в исследование, а также критериев исключения пациентов из исследования, использованием современных методов обследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, клинической нейрофизиологии, многопрофильного клиничко-диагностического центра ФГБНУ НЦН (протокол №2 от 31.03.2023).

Материалы диссертации представлены в виде устных докладов на следующих конференциях: Онлайн-конференция ФГБНУ НЦН «Болезнь Паркинсона: инновации и перспективы» (21 сентября 2020 г.), конференция «Адаптивная физическая культура и спорт для людей с диагнозом болезнь Паркинсона» (г. Люберцы, Россия, 20 мая 2022 г.), Нейрофорум-2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (г. Москва, Россия, 23-24 июня 2022 г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в работу неврологических отделений и отдела лучевой диагностики, используются в

учебном процессе для подготовки ординаторов, аспирантов, врачей-неврологов и рентгенологов, создании обучающих циклов повышения квалификации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 5 статей в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 28 рисунков. Работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 7 отечественных и 208 зарубежных источников литературы, а также 5 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Болезнь Паркинсона: общие сведения

Болезнь Паркинсона (БП) является общеизвестным и одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, клиническая картина которого представлена классической триадой моторных симптомов, составляющих синдром паркинсонизма, а также широким спектром немоторных проявлений, которые часто предшествуют расстройствам двигательной сферы на годы или даже десятилетия [Stoker T.V. et al., 2018].

Считается, что существует тесная связь между генетической предрасположенностью, влиянием внешней среды и физиологическим старением в инициации БП. Следует отметить, что в большинстве случаев БП носит спорадический идиопатический характер, однако у 5–10% пациентов с БП была подтверждена значимость генетического компонента в развитии данного заболевания [Lunati A. et al., 2018]. В настоящее время идентифицированы мутации в более чем 20 генах, связанных с возникновением БП, большинство из которых обладают высокой пенетрантностью и ассоциированы с ранним началом и/или атипичными симптомами заболевания [Blauwendraat C. et al., 2020]. К основным генам, мутации в которых приводят к аутосомно-доминантной форме БП, относят *SNCA*, *LRRK2* и *VPS35*; к аутосомно-рецессивной форме БП – гены *PRKN* (*PARK2*, *Parkin*), *PINK1* и *DJ1* (*PARK7*) [Jia F. et al., 2022]. Предполагается, что взаимодействие между генетической предрасположенностью и факторами внешней среды является одним из наиболее важных пусковых механизмов БП. Так, к внешним факторам, которые могут быть потенциально связаны с данным заболеванием, относят взаимодействие с пестицидами, тяжелыми металлами, употребление психостимулирующих препаратов и т.д. [Ball N. et al., 2019].

Наряду с этим, существуют также общепризнанные факторы риска развития БП, включающие мужской пол (приблизительное соотношение мужчин и женщин с БП 3:2) и пожилой возраст [Kalia L.V. et al., 2015]. Несмотря на то, что БП является возрастной патологией, заболеваемость и распространенность которой неуклонно увеличиваются по мере старения населения, следует отбросить ошибочное представление о том, что БП поражает исключительно пожилых людей. Возраст

манифестации заболевания почти у 25% больных составляет менее 65 лет, а у 5–10% менее 50 лет. В ряде случаев заболевание дебютирует в возрасте от 21 до 40 лет (БП с ранним началом) или до 20 лет (ювенильная форма заболевания) [Bloem V.R. et al, 2021].

Как упоминалось ранее, клинической отличительной чертой БП является синдром паркинсонизма, включающий в себя брадикинезию, тремор покоя и мышечную ригидностью [Tolosa E. et al., 2021]. На более поздних стадиях болезни у пациентов наблюдается нарушение осанки, походки и постуральная неустойчивость [Скрипкина Н.А. и др., 2015]. Двигательные расстройства приводят к нарушению повседневной жизнедеятельности и инвалидизации больных. Хотя классические моторные симптомы являются основой диагностических критериев БП, практически у всех пациентов они сопровождаются разнообразными немоторными симптомами: гипосмией, констипацией, нейрогенными нарушениями мочеиспускания, ортостатической гипотензией, нарушением когнитивных функций, аффективными расстройствами и др. [Greenland J.C. et al., 2018; Нодель М.Р. и др., 2017; Алексеева Н.С. и др., 2012]. Немоторные симптомы часто встречаются на ранних стадиях БП, и, как правило, выражены незначительно, однако их тяжесть увеличивается по мере прогрессирования заболевания, что приводит к значимому снижению качества жизни больных [Pont-Sunyer C. et al., 2015; Zis P. et al., 2015].

## **1.2. Болезнь Паркинсона: этиология и патогенез**

Прошло более 200 лет с момента первой публикации Джеймса Паркинсона о заболевании, впоследствии получившее его имя. В своем «Эссе о дрожательном параличе» ученый обратил внимание на медленное, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, детально описал двигательные проявления болезни и указал на несколько сопутствующих немоторных симптомов (нарушение сна, дисфункция желудочно-кишечного тракта) [McDonald C. et al., 2018].

Прогресс в понимании полного клинического спектра данного заболевания, его этиологии и патогенеза происходил поэтапно. В 1895 г. французским неврологом Э. Бриссо было высказано предположение, что в развитии БП ключевая роль принадлежит поражению черной субстанции (ЧС) – ядра экстрапирамидной системы, расположенного в среднем мозге. Данная гипотеза основывалась на

сообщении П. Блока и Г. Маринеску, опубликованном двумя годами ранее, о туберкулеме в области ЧС у пациента с гемипаркинсонизмом [Parent M., 2010].

Огромный вклад в изучение патоморфологии БП внес К.Н. Третьяков, который в 1919 году опубликовал свою докторскую диссертацию, посвященную гистологическим изменениям ЧС у пациентов с различными неврологическими заболеваниями, в том числе с идиопатической БП. У последних были выявлены специфические паттерны изменения ЧС, включающие в себя значительную потерю нейронов, содержащих пигмент нейромеланин (НМ). В нейронах ЧС пациентов с БП он также наблюдал образование цитоплазматических включений, чем подтвердил более ранние наблюдения Ф.Г. Леви, в 1912 году описавшего данные изменения в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, базальном ядре Мейнерта, бледном шаре и ядрах таламуса при дегенеративной патологии головного мозга. Вышеуказанные включения, расположенные в телах и отростках нейронов, получили название телец и нейритов Леви соответственно [Holdorff V., 2019].

Следующим шагом в изучении патогенеза БП являлось открытие А. Карлссона и его коллег, в 1957 году продемонстрировавших способность аминокислоты L-диоксифенилаланина (L-ДОФА), являющейся предшественником дофамина, обращать резерпин-индуцированный паркинсонизм у лабораторных животных. После разработки метода количественного анализа дофамина было показано его региональное распределение в головном мозге у людей и сделано предположение о прямой связи между дефицитом данного нейротрансмиттера и возникновением двигательных нарушений при БП. В 1960 году О. Хорникевич и Г. Эрингер на основании проведенных постмортальных биохимико-патологических исследований подтвердили значимое снижение концентрации дофамина в стриатонигральной системе у пациентов с БП [Lees A.J., 2015]. В дальнейшем, было показано, что двигательные симптомы при данном заболевании в значительной степени обусловлены дегенерацией дофаминергических нейронов ЧС, приводящей к дефициту дофамина, что, в свою очередь, вызывает нарушение регуляции активности базальных ганглиев [Иллариошкин С.Н., 2015].

Впоследствии усилия многих ученых были направлены на выявление пускового механизма дегенерации НМ-содержащих дофаминергических нейронов ЧС. В 1997 году обнаружена первая патогенная мутация в гене *SNCA*, кодирующем

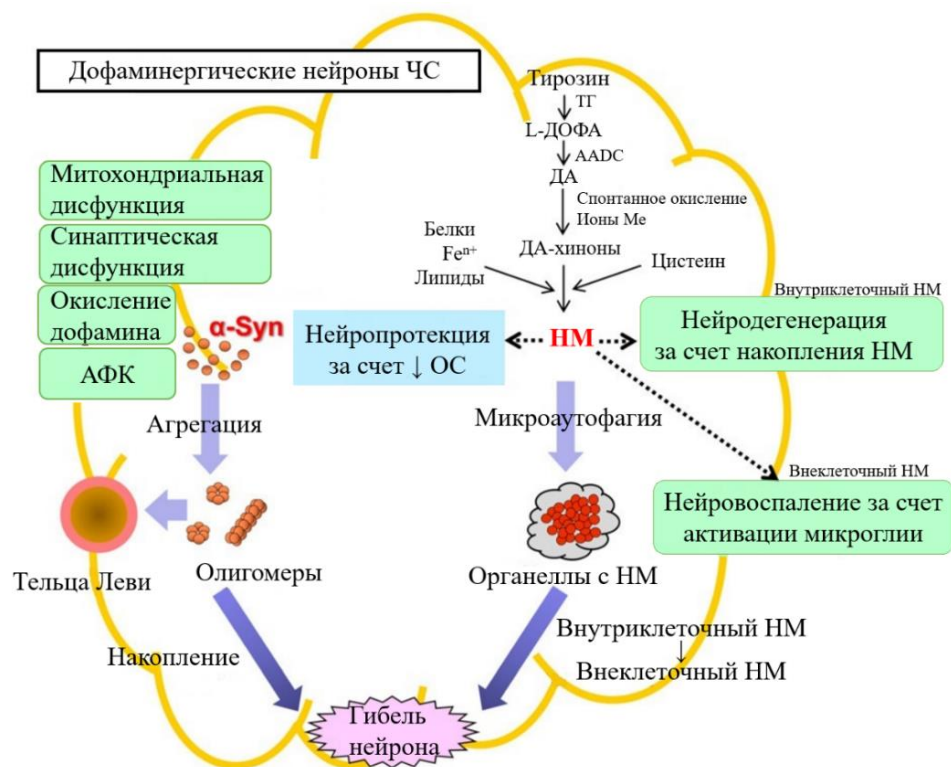
белок  $\alpha$ -синуклеин, приводящая к развитию аутосомно-доминантной формы БП [Oliveira L., et al., 2021]. Достижения в области гистохимических и биохимических методов привели к идентификации  $\alpha$ -синуклеина в качестве основного белкового компонента телец и нейритов Леви у пациентов как с идиопатической БП, так и с большинством наследственных форм БП [Henderson M.X. et al., 2019]. В норме белок  $\alpha$ -синуклеин экспрессируется в достаточном количестве в пресинаптических окончаниях нейронов центральной нервной системы (ЦНС), и предположительно участвует в высвобождении нейромедиаторов в синаптическую щель и играет определенную роль в формировании синаптической пластичности [Melki R. 2018; Gómez-Benito M., et al., 2020].

При БП и других синуклеинопатиях (деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии) он приобретает амилоидоподобную нитевидную структуру, аномально фосфорилируется и агрегируется. В свою очередь, данные агрегаты  $\alpha$ -синуклеина способны вызывать нейрональную токсичность, приводящую к гибели нейронов по множеству механизмов, включая митохондриальную и синаптическую дисфункцию, лизосомальные нарушения, нарушение эндоплазматического ретикулума, окисление дофамина с образованием токсичных форм кислорода с последующим развитием окислительного стресса и нейровоспаления и т.д. [Fields C.R., et al., 2019; Ganguly U. et al., 2021; Nagatsu T. et al., 2022].

Следует отметить, что несмотря на большое количество проведенных исследований, выявляющих различные потенциально токсичные свойства  $\alpha$ -синуклеина, до настоящего времени так и не выработан единый механизм, объясняющий опосредованное этим белком нейродегенеративное повреждение дофаминергических нейронов. Также, по-прежнему остается нерешенным вопрос о ключевой роли агрегации  $\alpha$ -синуклеина в инициации и прогрессировании заболевания. Например, было показано, что у пациентов с БП, ассоциированной с мутациями в гене *PARK2* и некоторыми мутациями в гене *LRRK2*, отмечалась характерная для заболевания дегенерация дофаминергических нейронов, однако ожидаемого образования телец Леви не наблюдалось [Gaig C. et al., 2009; Johansen K.K. et al., 2018].

Дальнейшее изучение патогенеза БП позволило разработать альтернативную

модель клеточной гибели дофаминовых рецепторов, основанную на одном из кардинальных гистопатологических признаках БП: накопление внутри- и внеклеточного НМ (рисунок 1) [Nagatsu T. et al., 2022]. Роль данного пигмента в патогенезе БП, его взаимодействие с железом и дофамином будут рассмотрены ниже.



**Рисунок 1. Модели клеточной гибели дофаминовых рецепторов** ([Nagatsu T. et al., 2022] с изменениями). Примечание: АФК – активные формы кислорода;  $\alpha$ -Syn – альфа-синуклеин; ОС – окислительный стресс; ТГ – тирозингидроксилаза; L-ДОФА – L-диоксифенилаланин; ДА – дофамин; АADC – декарбоксилаза ароматических аминокислот; Me – металлы; ДА-хиноны – дофамин-хиноны; НМ – нейромеланин.

### 1.3. Черная субстанция: строение, взаимодействие железа, дофамина и нейромеланина

ЧС, расположенная на границе между основанием мозжечка и покрышкой среднего мозга, может быть функционально и морфологически разделена на две части: компактную часть (*pars compacta*), содержащую дофаминергические нейроны, и ретикулярную часть (*pars reticulata*), содержащую ГАМКергические (ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота) нейроны [Sonne J. et al., 2021]. На макроскопических срезах ЧС представлена в виде области насыщенно темного цвета за счет большого содержания в нейронах пигмента НМ [Vila M. et al., 2019].

Тот факт, что в нейродегенеративный процесс при БП первоочередно и в большей степени вовлекаются структуры с наибольшим количеством НМ-содержащих нейронов (ЧС и голубое пятно), послужил основанием для формирования альтернативной гипотезы о патогенезе БП, основополагающая роль в которой принадлежит взаимодействию железа, дофамина и НМ.

**Железо**, являясь кофактором многих ферментов, участвует в транспорте/хранении кислорода в виде гема, митохондриальном дыхании, синтезе дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), регуляции синтеза миелиновой оболочки, в росте и регенерации дендритных шипов в гиппокампе. Наряду с этим, железо необходимо для синтеза и метаболизма таких моноаминовых нейротрансмиттеров, как дофамин, норадреналин, адреналин и серотонин [Zucca F.A. et al., 2017]. Окислительно-восстановительный цикл, в котором двухвалентное железо ( $Fe^{2+}$ ) окисляется до трехвалентного железа ( $Fe^{3+}$ ), с последующим восстановлением до первоначального двухвалентного состояния, позволяет катализировать множество повторяющихся реакций при относительно низких концентрациях железа. Однако реакционная способность данного элемента обладает и нейротоксичным эффектом: так в реакции Фентона, являющейся частью реакции Габера–Вейса,  $Fe^{2+}$  инициирует разложение перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) с образованием гидроксильных радикалов ( $OH\cdot$ ), разрушающих белки, нуклеиновые кислоты и мембранные фосфолипиды [Foley P.V. et al., 2022]. Кроме того, было продемонстрировано, что в присутствии двухвалентного железа наблюдается усиление активности тирозингидроксилазы, которая в свою очередь увеличивает концентрацию **дофамина** [Rausch W.D. et al., 1988]. Избыток свободного цитозольного дофамина, который не был поглощен синаптическим везикулярным транспортером моноаминов 2 (VMAT2), подвергается железо-опосредованному окислению с образованием высоких уровней активных форм кислорода (супероксиданион-радикалов ( $O_2^{\cdot-}$ ),  $OH\cdot$  и  $H_2O_2$ ) и нейротоксичных соединений (ортохинонов, 6-гидроксидофамина, тетрагидроизихинолинов и 5-цистеинил-дофамина) [Jansen van Rensburg Z. et al., 2021].

В норме, общее распределение железа в головном мозге неоднородно: в базальных ганглиях (скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро) отмечается высокая концентрация данного металла, тогда как в коре и белом веществе обоих полушарий головного мозга, среднем мозге и мозжечке его концентрация сравнительно



невысока. Наряду с этим было отмечено, что отложение железа в структурах головного мозга постепенно увеличивается с возрастом [Raj K. et al., 2021]. У пациентов же с БП наблюдается значительное повышение концентрации данного микроэлемента в ЧС, по сравнению со здоровыми субъектами такой же возрастной категории, что неоднократно подтверждалось многочисленными патоморфологическими исследованиями ЧС [Genoud S. et al., 2020]. По данным количественного анализа содержания железа в ЧС с помощью мессбауэровской спектроскопии, атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопии у пациентов с БП отмечается количественный сдвиг соотношения  $Fe^{3+}/Fe^{2+}$  с 2:1, регистрируемого в норме, до 1:2. Такой переход к более токсичной форме железа может привести к образованию реактивных гидроксильных радикалов в результате реакции Фентона и способствовать нейродегенерации при БП [Tian Y. et al., 2022].

Предполагается, что повышение уровня железа у пациентов с БП может быть результатом нарушения его гомеостаза, для поддержания которого в головном мозге существует сложная сеть регуляторных белков и органических высокомолекулярных соединений, контролирующих внутриклеточную концентрацию несвязанного железа.

В дофаминергических нейронах ЧС реактивное железо депонируется в *НМ*, с образованием стабильного комплекса *НМ*–железо ( $НМ-Fe^{3+}$ ), что ограничивает окислительно-восстановительные свойства данного микроэлемента. *НМ* представляет собой темный, нерастворимый пигмент, синтез которого опосредован железом/медью зависимым окислением свободных цитозольных катехоламинов – дофамина в нейронах ЧС и норадреналина в нейронах голубого пятна, и последующей реакцией с различными белками, липидами и металлами [Zussa F.A. et al., 2022]. Таким образом, помимо железосвязывающих свойств *НМ*, сам его синтез может рассматриваться как защитный антиоксидантный механизм: потенциально токсичные побочные продукты окисления свободных цитозольных катехоламинов удаляются путем превращения в *НМ*. Наряду с железом, *НМ* хелатирует другие переходные металлы (медь, цинк, марганец, хром, кобальт, ртуть, свинец и кадмий), блокируя их возможное повреждающее действие на нейроны ЧС, а также обладает высоким сродством к различным нейротоксичным соединениям: пестицидам (паракват, ротенон), специфическим нейротоксинам

катехоламинергических нейронов (МФТП [1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин], 6-ГДА [6-гидроксидофамин]), лекарственным препаратам (галоперидол, хлорпромазин, имипрамин),  $\beta$ -карболинам и хинолинам [Carucciati A. et al., 2021]. Согласно проведенным гистопатологическим исследованиям, у здоровых субъектов НМ начинает накапливаться внутри нейронов в виде специализированных органелл, окруженных двойной мембраной, в раннем возрасте (приблизительно с 3 лет) и неуклонно увеличивается по мере взросления, тогда как у пациентов с БП отмечается значительное снижение его концентрации [Halliday G.M. et al., 2006; Zecca L. et al., 2002; Zecca L. et al., 2008].

Предполагается, что одним из возможных звеньев патогенеза БП является ослабление хелатирующих свойств НМ в условиях перегрузки нейронов реактивным железом, что приводит к еще большему увеличению его концентрации за счет высвобождения из комплекса НМ–железо. Следовательно, такое изменение уровня свободного железа приводит к избыточному образованию окислительных свободных радикалов, развитию окислительного стресса и повреждению нейронов ЧС [Gerlach M. et al., 2003; Сальков В.Н. и др., 2020]. Другой патогенетический механизм развития БП основан на избыточной внутриклеточной продукции НМ в сочетании с отсутствием в нейронах механизмов для его элиминации. Данное предположение возникло благодаря недавно проведенному исследованию, согласно которому накопление НМ, достигающее пороговых значений в дофаминергических нейронах у лабораторных животных, приводит к дисфункции и последующей гибели нейронов с развитием фенотипа БП [Carballo-Carbajal I. et al., 2019]. В свою очередь, в условиях дегенерации дофаминергических нейронов высвобождается большое количество НМ в комплексе с металлами и различными органическими соединениями. Данные комплексы фагоцитируются микроглиальными клетками и теряют свою стабильность под воздействием свободных радикалов. В конечном счете наблюдается разрушение НМ и значительное высвобождение нейротоксинов, реактивных форм железа и других микроэлементов, приводящих к окислительному стрессу, активации микроглии с продукцией провоспалительных молекул, активных форм кислорода и азота, которые вызывают дальнейшую гибель нейронов и еще большее высвобождение НМ, тем самым создавая порочный круг нейровоспаления и нейродегенерации [Zhang W. et al., 2013; Mochizuki H. et al., 2020]. Таким образом,

в зависимости от клеточного контекста и условий, НМ выполняет защитную или токсическую функцию.

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что повышенное отложение железа и снижение НМ в ЧС взаимосвязаны и играют важную роль в патогенезе БП. Уточнение и изучение предложенных моделей нейродегенеративного процесса необходимы для разработки различных биомаркеров, повышающих эффективность существующих клинических диагностических критериев, а также позволяющих верифицировать БП на более ранних стадиях.

#### **1.4. Болезнь Паркинсона: стадии нейродегенеративного процесса, диагностические критерии**

Течение нейродегенеративного процесса при БП принято делить на три стадии: доклиническую стадию, когда нейродегенеративный процесс уже инициирован и наблюдается гибель дофаминергических нейронов ЦНС, однако клинические проявления у пациента отсутствуют; продромальную стадию, во время которой имеющиеся признаки заболевания неочевидны или их недостаточно для верификации диагноза, и стадию клинических проявлений БП, для распознавания которой существуют специальные клинические критерии диагностики [He R. et al., 2018]. До 2015 года для постановки «возможного» диагноза БП повсеместно использовались критерии Банка головного мозга общества по изучению БП Великобритании [Hughes A.J. et al., 1992]. В 2015 году советом экспертов Международного общества по изучению расстройств движений были разработаны новые диагностические критерии БП (критерии MDS), обладающие четырехступенчатым подходом. Первоочередно, у пациента определяется наличие синдрома паркинсонизма – брадикинезии в сочетании с тремором покоя и/или мышечной ригидностью. Далее оценивается наличие «абсолютных критериев исключения» (различных альтернативных причин паркинсонизма, а также симптомов и признаков, наличие которых опровергает диагноз БП), «красных флажков» (симптомов, нетипичных для БП) и «поддерживающих критериев» (симптомов и признаков, характерных для БП), после чего специалист может диагностировать у пациента либо клинически достоверную БП (отсутствие

«красных флажков», наличие 2 и более «поддерживающих критериев»), либо клинически возможную БП (наличие не более 2 «красных флажков» и наличие 1, 2 и более «поддерживающих критериев») [Postuma R.V. et al., 2015]. Позднее было показано, что по сравнению с критериями Банка головного мозга новые критерии MDS обладают более высокими чувствительностью и специфичностью, учитывают некоторые немоторные аспекты БП и не используют нарушение осанки и равновесия в качестве основного признака заболевания, поскольку данные симптомы встречаются у пациентов преимущественно на поздних стадиях нейродегенеративного процесса [Postuma R.V. et al., 2018; Pirtošek Z. et al., 2020].

Однако, следует отметить, что несмотря на информативность и практическую значимость клинических критериев MDS, хорошую осведомленность клиницистов о данном заболевании, частота диагностических ошибок по-прежнему остается высокой [Cova I. et al., 2018]. Кроме того, значительный интерес представляет диагностика БП не на стадии клинических проявлений, когда уже потеряно около 30–50% дофаминергических нейронов ЧС, а на начальных этапах нейродегенеративного процесса [Gordíán-Vélez W.J. et al., 2021]. Для идентификации пациентов с высоким риском БП, в 2019 году были предложены обновленные диагностические критерии продромальной стадии данного заболевания, включающие комбинацию различных маркеров, таких как: легкие нарушения в двигательной сфере; снижение дофамина обмена по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и/или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); различные немоторные симптомы – расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), нарушение обоняния, чрезмерная дневная сонливость, хронический запор, эректильная дисфункция, депрессия и т.д. [Heinzel S. et al., 2019]. Верификация диагноза БП у таких пациентов позволит более детально изучить естественное течение патологического процесса для дальнейшей разработки превентивной нейропротективной терапии.

Таким образом, для повышения диагностической значимости имеющихся клинических критериев БП и улучшения распознавания данного заболевания на более ранних стадиях в настоящее время активно ведутся поиски высокоинформативных биомаркеров БП, среди которых особого внимания заслуживают современные методы нейровизуализации ЧС.

## **1.5. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике болезни Паркинсона**

До недавнего времени применение методов структурной нейровизуализации в диагностике БП и оценке динамики ее прогрессирования считалось малоинформативным. Необходимость проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) возникала при наличии у пациента атипичных признаков заболевания или для исключения других причин паркинсонизма (например, нормотензивной гидроцефалии, болезни Вильсона–Коновалова, сосудистого паркинсонизма, рассеянного склероза и т.д.). Внедрение в клиническую практику высокопольных томографов и новых протоколов сканирования, позволило разработать перспективные нейровизуализационные маркеры БП, к числу которых относятся визуализация нигросомы-1 и НМ-зависимого контраста от ЧС.

### ***1.5.1. Визуализация дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности (визуализация нигросомы-1; симптом «ласточкина хвоста»)***

В конце XX века была уточнена структурная организация ЧС: в ходе проведения иммуногистохимической реакции на кальбиндин оказалось, что значительное количество дофаминергических нейронов компактной части ЧС располагается не диффузно, а образует небольшие кальбиндиниммунонегативные кластеры, которые впоследствии получили название *нигросом*. Всего было идентифицировано пять нигросом, содержащих около 40% дофаминергических нейронов компактной части ЧС. Самой крупной нигросоме овоидной формы, расположенной в каудальной части ЧС, был присвоен первый номер – нигросома-1. Кроме того, было установлено, что по сравнению с другими субрегионами ЧС, наиболее высокая гибель дофаминергических нейронов при БП наблюдалась именно в нигросомах, с максимальной выраженностью (дегенерация до 98% нейронов) в нигросоме-1 [Damier P. et al., 1999].

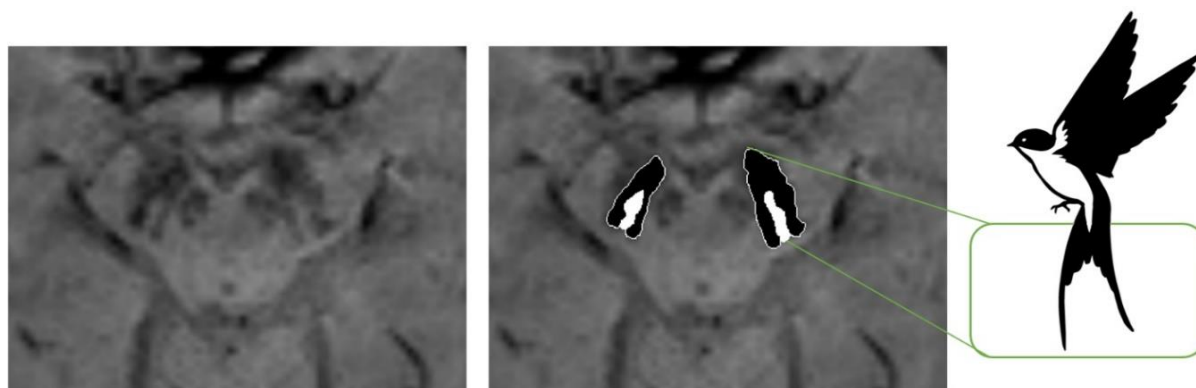
До момента внедрения в клиническую практику высокопольных томографов, детальная визуализация ЧС была затруднена. На стандартных T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), полученных на МР-томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла (1,5 Тл), ЧС была представлена в виде диффузно гипоинтенсивной зоны вследствие высокого содержания железа, однако из-за низкого пространственного разрешения более точная структурная визуализация

данной области была невозможна [Lehéricy S. et al., 2014]. В 2012 году Kwon D.H. и соавторы использовали режим T2\* (импульсная последовательность на основе градиентного эха, чувствительная к локальным неоднородностям магнитного поля) на МР-томографе с величиной магнитной индукции 7 Тл для визуализации ЧС *in vivo*. У здоровых добровольцев они наблюдали повышение МР-сигнала от каудальной части ЧС с обеих сторон, тогда как у пациентов с БП данные зоны не визуализировались, и ЧС выглядела как однородная гипоинтенсивная структура [Kwon D.H. et al., 2012]. В ходе проведения комплексного МРТ-патоморфологического исследования ЧС выяснилось, что овальная область слабо повышенной интенсивности МР-сигнала соответствует анатомическому расположению наиболее крупной нигросомы – нигросомы-1. Примечательно, что все пять нигросом были идентифицированы при помощи МР-томографа с напряженностью магнитного поля 7 Тл, однако, даже несмотря на высокое разрешение сканирования, среди всех нигросом наиболее отчетливо визуализируется только нигросома-1 [Schwarz S.T. et al., 2018].

Наряду с этим, было показано, что в норме в нигросомах, помимо высокой концентрации НМ-содержащих дофаминергических нейронов, отмечалась наименьшая концентрация железа. Таким образом, сделано предположение, что отсутствие повышения МР-сигнала от нигросомы-1 у пациентов с БП связано с гибелью дофаминергических нейронов и потерей НМ и/или повышенным отложением свободного железа в данной области [Blazejewska A.I. et al., 2013; Cosottini M. et al., 2014].

В 2014 году группа ученых под руководством Stefan T. Schwarz воспроизвела этот специфический нейровизуализационный паттерн, обследуя пациентов (19 больных БП и 90 контрольных субъектов) на более доступном для клинической практики МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тл. Как и в предыдущих исследованиях нигросома-1 на нормальных МР-изображениях была представлена зоной повышенного сигнала в окружении тканей с низкой интенсивностью сигнала (медиально волокнами медиальной петли, а спереди и латерально компактной частью ЧС). Поскольку внешний вид нигросомы-1 и окружающих ее структур на аксиальном срезе напоминали хвост ласточки (рисунок 2), авторы предложили использовать термин «ласточкин хвост» применительно к

нигросоме-1, визуализируемой на МР-изображениях [Schwarz S.T. et al., 2014].



**Рисунок 2. Симптом «ласточкина хвоста» (визуализация нигросомы-1).** Примечание: представлены МР-снимки здорового добровольца (женщины, 45 лет), полученные на 3 Тл МРТ в режиме SWI.

Следует отметить, что в зарубежной литературе термин «нигросома» традиционно является гистопатологическим, тогда как в нейровизуализационной практике предпочтение отдают термину дорсолатеральная нигральная гиперинтенсивность (ДНГ) [Pavese N. et al., 2018]. В публикациях также довольно часто используется термин, предложенный Schwarz S.T. и коллегами: «swallow-tail» sign, в русскоязычной литературе – симптом «ласточкина хвоста».

Отдельного внимания заслуживает режим SWI (susceptibility weighted imaging или изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), который использовался для визуализации структур ЧС. Впервые он был описан Е.М. Нааске и коллегами в 2004 году [Нааске Е.М. et al., 2004]. В основе SWI лежит импульсная последовательность градиентного эха. Изображения формируются путем умножения магнитудных изображений на фазовую маску, что делает SWI крайне чувствительным к соединениям, обладающим парамагнитными свойствами. Парамагнитные вещества, такие как дезоксигемоглобин, гемосидерин, железо, вызывают положительный фазовый сдвиг, что приводит к выпадению МР-сигнала в режиме SWI. По своей сути данный режим похож на T2\*, но по сравнению с последним SWI обладает более высокой чувствительностью к неоднородностям магнитного поля и высокой разрешающей способностью [Halefoglul A.M. et al., 2014; Haller S. et al., 2021]. Сообщалось, что T2\* до трех раз менее чувствителен к выявлению отложений железа, чем SWI, что делает последний более предпочтительным для визуализации ДНГ [Gramsch C. et al., 2017].

Последующие исследования с использованием 3 Тл МРТ

продемонстрировали высокую диагностическую значимость визуализации нигросомы-1 в дифференциальной диагностике БП от нормы с совокупной чувствительностью и специфичностью в 94,6% (95% ДИ: 85,8–98,0%) и 94,4% (95% ДИ: 87,7–97,5%) соответственно [Mahlknecht P. et al., 2017]. В преобладающем большинстве МРТ-протоколов были использованы режимы SWI и/или T2\*. В недавно опубликованном мета-анализе также сообщается о высокой чувствительности и специфичности данной методики в дифференцировании БП от нормы: 96% (95% ДИ: 91–98%) и 95% (95% ДИ: 92–97%) соответственно [Kim P.H. et al., 2021].

Диагностическая надежность отсутствия визуализации ДНГ в качестве маркера БП подтверждается в комбинированных исследованиях с применением радионуклидных методов нейровизуализации. Так, Y.J. Bae и коллеги обнаружили высокую степень согласованности (86,2%) между отсутствием визуализации нигросомы-1 при 3 Тл МРТ в режиме SWI и наличием нигростриарной дофаминергической дегенерации по данным ОФЭКТ у пациентов с паркинсонизмом, в т.ч. с идиопатической БП [Bae Y.J. et al., 2016]. Н. Kathuria и коллеги в своем исследовании совместили визуализацию ДНГ с оценкой пресинаптической дофаминергической целостности при ПЭТ с <sup>18</sup>F-ДОФА (<sup>18</sup>F-L-флюородигидроксифенилаланином) для диагностики БП. По данным МРТ в режиме SWI только у 6 из 86 пациентов с БП нигросомы были интактными. Среди этих 6 пациентов у 4 отмечалось нормальное билатеральное поглощение лиганда, в результате чего авторы установили у них синдром SWEDD (от англ.: Scans Without Evidence of Dopamine Deficiency — сканы без признаков дофаминового дефицита). В дальнейшем, диагноз был пересмотрен у 2 из вышеуказанных 4 пациентов – у одного был диагностирован дистонический тремор, у другого – шейный и поясничный спондилез (2 других пациента вышли из-под медицинского наблюдения) [Kathuria N. et al., 2020]. В недавно опубликованном исследовании также сообщалось о хорошей согласованности данных МРТ и ПЭТ у пациентов с БП [Michler E. et al., 2021].

В дополнение к диагностической значимости данной методики у пациентов с БП уже на стадии клинических проявлений было показано, что отсутствие ДНГ является потенциальным маркером продромальной стадии синуклеинопатии. В 2016



году группа ученых под руководством R. De Marzi первыми опубликовали данные, полученные в ходе обследования 15 пациентов с РПБДГ: у 2/3 пациентов отмечалось одно- и двустороннее исчезновение нигросомы-1 в режиме SWI на 3 Тл МРТ [De Marzi R. et al., 2016]. В 2018 году Y.J. Bae с коллегами провели комбинированное обследование 18 пациентов с РПБДГ, включающее выполнение 3 Тл МРТ в режиме SWI и ОФЭКТ. У 7 пациентов с интактными нигросомами не выявлялось каких-либо нарушений при ОФЭКТ, тогда как у 9 пациентов с двусторонним исчезновением нигросомы-1 и у 2 пациентов с односторонним исчезновением нигросомы-1 обнаружена двух- и односторонняя нигростриарная дегенерация по данным функциональной визуализации соответственно. В течение последующих 18 месяцев наблюдения среди 9 пациентов с двусторонним исчезновением нигросомы-1 у 4 развилась БП, у 1 – деменция с тельцами Леви (ДТЛ) [Bae Y.J. et al., 2018]. В 2020 году были опубликованы данные об аналогичном комбинированном исследовании пациентов с РПБДГ: в 25% случаев отмечалось отсутствие визуализации нигросомы-1 в режиме SWI. Также авторы отметили, что у пациентов с РПБДГ без симптома «ласточкина хвоста» отмечалась значительно более низкая дофаминергическая активность в скорлупе по данным ОФЭКТ по сравнению с пациентами с РПБДГ с сохранными нигросомами (коэффициенты удельного поглощения радиолиганда 1,89 против 2,33,  $p = 0,002$ ) [Barber T.R. et al., 2020].

В 2019 году Международное общество расстройств движений определило визуализацию ДНГ в список перспективных маркеров продромальной стадии БП. Однако из-за отсутствия проспективных исследований данная методика пока не добавлена в действующие критерии [Heinzel S. et al., 2019].

Относительно клиничко-нейровизуализационных сопоставлений в мировой литературе имеются противоречивые данные. Опубликованы единичные исследования, сообщающие о наличии корреляционной связи между исчезновением нигросомы-1 и тяжестью БП, оцененной посредством функциональной шкалы Хен–Яр и унифицированной шкалы оценки БП Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS). Так, G. Hernadi и соавторы сообщили о более высоком суммарном балле по II и III разделам MDS UPDRS и о наличии более продвинутой стадии заболевания по шкале Хен–Яр у пациентов с одно- и двусторонним исчезновением нигросомы-1, чем у пациентов с сохранными нигросомами. В то же

время, ученые отметили, что длительность заболевания, возраст и пол пациентов не оказывали существенного влияния на ДНГ. Однако важно отметить, что в исследовании использовался режим, отличный от SWI, а количество испытуемых составило 20 пациентов с БП [Hernadi G. et al., 2021]. В противоположность этому, Reiter, E. с коллегами не выявили какую-либо закономерность между стадией заболевания и отсутствием нигросомы-1 [Reiter E. et al., 2015].

Следует отметить, что исчезновение нигросомы-1 в большинстве проведенных исследований рассматривается с позиции качественного признака БП (по принципу «все или ничего»). О продольных изменениях нигросом до сих пор имеется лишь ограниченная информация. Поскольку уже на ранней и/или продромальной стадиях БП у пациентов возможно двустороннее исчезновение ДНГ, данную методику используют для верификации заболевания, но не для оценки его тяжести или прогрессирования [Pavese N. et al., 2018]. В мета-анализе, включающем в себя 19 исследований, авторам не удалось охарактеризовать связь между тяжестью моторных/немоторных проявлений заболевания и исчезновением нигросомы-1, и они пришли к выводу, что для прояснения этого вопроса необходимы дальнейшие проспективные исследования [Kim P.H. et al., 2021].

Несколько больше данных имеется о наличии связи между стороной нейровизуализационных изменений ЧС и стороной более выраженных клинических проявлений БП. В 2015 году Y. Noh с коллегами сообщили, что у 19 из 24 пациентов с БП из их исследования отмечалось наличие более выраженной клинической симптоматики на стороне, противоположной стороне исчезновения нигросомы-1 [Noh Y. et al., 2015]. В исследовании A. Stezin и др., достоверная контралатеральная взаимосвязь между исчезновением ДНГ и асимметрией клинической симптоматики присутствовала у 64,8% пациентов с БП [Stezin A. et al., 2018]. В отличие от предыдущих исследований, H. Kathuria и коллеги сообщили, что среди 86 обследованных пациентов с БП статистически значимой связи между латерализацией клинической симптоматики и ДНГ выявлено не было [Kathuria H. et al., 2020]. Для уточнения данной связи также требуется дальнейшее проведение проспективных исследований.

### ***1.5.2. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография***

Накопленные данные о НМ, полученные в ходе многочисленных

патоморфологических гистохимических исследований ЧС у здоровых субъектов и у пациентов с БП, позволили сделать ключевое предположение о возможности использования данного пигмента в качестве информативного маркера повреждения компактной части ЧС при нейродегенеративном процессе. Основной задачей для многих исследователей являлась разработка методов визуализации НМ *in vivo* для диагностики и мониторинга БП, а также для изучения стадийности нейродегенеративного процесса посредством прямой количественной оценки НМ в ЧС.

Было показано, что НМ в комплексе с некоторыми металлами, в т.ч. железом, обладает парамагнитными свойствами [Tosk J.M. et al., 1992]. В экспериментах *in vitro* продемонстрировано зависимое от концентрации комплекса НМ–железо уменьшение времени T1-релаксации на T1-ВИ. Благодаря этому свойству на МР-изображениях ЧС, богатая пигментированными нейронами с данными комплексами, обладает повышенным МР-сигналом по сравнению с окружающими ее тканями [Epochs W.S. et al., 1997; Trujillo P. et al., 2017].

Первое исследование о применении МРТ для выявления НМ в ЧС и голубом пятне *in vivo* было опубликовано М. Sasaki с коллегами в 2006 году. Ученые обследовали 17 пациентов с БП и 22 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольцев. Всем испытуемым выполнялось сканирование головного мозга на 3 Тл МР-томографе по протоколу, включающему T1-взвешенную последовательность (TR=600 мс, TE=14 мс, толщина среза 2,5 мм с шагом между срезами 1 мм, размер матрицы 512x320, FOV=220 мм). Ученые выявили ожидаемое повышение МР-сигнала от ЧС и голубого пятна у здоровых добровольцев и его значительное снижение у пациентов с БП. Полученные изображения также сопоставили с макроскопическими изменениями ствола головного мозга на уровне среднего мозга и моста у двух субъектов: 80-летнего мужчины без БП и 76-летнего мужчины с гистологически верифицированной БП. В результате, авторы пришли к выводу, что связанный с НМ контраст на МР-изображениях отражает потерю НМ-содержащих нейронов и/или снижение его внутриклеточной концентрации. Данной методике было присвоено название *нейромеланин-чувствительной МРТ* (НМ-МРТ) [Sasaki M. et al., 2006].

Аналогичные выводы о тесной связи между интенсивностью МР-сигнала и

плотностью НМ-содержащих нейронов были получены S. Kitao с коллегами при прямом сопоставлении посмертных МР-изображений компактной части ЧС с ее нейропатологическими изменениями. Наряду с этим, ученые не выявили какой-либо зависимости гиперинтенсивности сигнала при НМ-МРТ от отложения железа [Kitao S. et al., 2013]. Последнее наблюдение было подтверждено в исследовании *in vivo*, в котором НМ-МРТ была объединена с методом T2\*-релаксометрии для количественного анализа железа у пациентов с БП и контрольной группы того же возраста. Значительной корреляции между данными, полученными посредством этих двух методик, обнаружено не было [Reimão S. et al., 2016].

Кроме того, в ряде исследований, посвященных сравнению полученных данных при НМ-МРТ и радионуклидных методах нейровизуализации, потеря НМ положительно коррелировала с дисфункцией дофаминергических терминалей стриатума, что в свою очередь позволяет использовать НМ-МРТ в качестве биомаркера дофаминергической дегенерации [Isaias I.U. et al., 2016; Depierreux F. et al., 2021; Okuzumi A. et al., 2019].

Несмотря на значительные различия в протоколах НМ-МРТ, подходах к анализу изменений ЧС, методах постобработки МР-изображений, многочисленные исследования, последовавшие после публикации Sasaki M., продемонстрировали высокую диагностическую ценность НМ-МРТ в дифференцировании пациентов с БП от здоровых людей [Ogisu K. et al., 2013; Ohtsuka C. et al., 2013; Prasad S. (b) et al., 2018]. Согласно мета-анализу, опубликованному в 2019 году, чувствительность и специфичность данной методики в дифференцировании БП от нормы составили 82% (95% ДИ: 74–87%) и 82% (95% ДИ: 73–89%) соответственно. Следует отметить, что авторы в качестве ограничения своего исследования приводят большую вариабельность данных между разными исследователями. Зачастую это было связано с использованием различных протоколов сканирования и методов обработки полученных данных, а также непосредственно в выборе подхода для оценки ЧС. Так, одни исследователи определяли площадь или объем ЧС, другие – коэффициент интенсивности МР-сигнала от данной структуры [Wang X. et al., 2019].

Позднее был опубликован еще один мета-анализ, демонстрирующий схожую диагностическую значимость НМ-МРТ: чувствительность и специфичность данной методики в дифференцировании БП от нормы составили 89% (95% ДИ: 86–92%) и

83% (95% ДИ: 76–88%) соответственно. В ходе подгруппового и метарегионного анализа авторы выявили, что увеличенная толщина среза (более 2 мм), полуавтоматические или автоматические методы сегментации ЧС, а также оценка ее объема у пациентов с более продолжительным течением БП улучшали диагностическую эффективность НМ-МРТ [Cho S.J. et al., 2021].

Как и в случае визуализации нигросомы-1, НМ-МРТ показала высокую информативность для оценки повреждений ЧС у пациентов на продромальной стадии БП [Pyatigorskaya N. et al., 2017; Gaurav R. et al., 2022; Ben Bashat D. et al., 2022]. Следует отметить, что в обновленных диагностических критериях продромальной стадии БП НМ-МРТ указана в качестве перспективного маркера, но для оценки изменений голубого пятна, а не ЧС [Heinzel S. et al., 2019].

Довольно большой интерес представляет зависимость интенсивности МР-сигнала от возраста испытуемых. Поскольку гистопатологические данные свидетельствовали в пользу линейного увеличения НМ в ЧС с возрастом у субъектов без нейродегенеративных заболеваний ЦНС, некоторые исследователи пытались подтвердить данную связь с помощью НМ-МРТ, обследуя людей из разных возрастных категорий. Y. Xing с коллегами проанализировали НМ-изображения здоровых добровольцев в возрасте от 5 до 83 лет и продемонстрировали возраст-зависимое повышение интенсивности МР-сигнала от ЧС, которое достигало своего пика в среднем возрасте, а затем постепенно снижалось по мере старения [Xing Y. et al., 2018]. Данное наблюдение косвенно подтверждает возрастное уменьшение числа дофаминергических НМ-содержащих нейронов в ЧС в здоровой популяции, которое, однако, не достигает такой выраженности, как у пациентов с нейродегенеративным процессом. Учитывая разногласия имеющихся данных при гистопатологических и нейровизуализационных исследованиях, зависимость НМ от возраста требует дальнейшего уточнения и изучения в проспективных исследованиях.

Результаты, полученные при клинико-нейровизуализационных сравнениях, также неоднородны. Более ранние исследования демонстрируют четкую связь между потерей НМ в ЧС и тяжестью БП. Так, S.T. Schwarz с коллегами сообщили о более выраженном снижении коэффициента контрастности от компактной части ЧС у пациентов с БП на поздних стадиях и с более выраженным моторным дефицитом

(2, 3 стадия по Хен–Яру; количество баллов по III части UPDRS – 26-60), чем у пациентов на ранней стадии без значимым двигательных расстройств (1, 1,5 стадия по Хен–Яру; количество баллов по III части UPDRS – 8-25) [Schwarz S.T. et al., 2011]. В 2017 году группа исследователей под руководством этого же ученого при обследовании 39 пациентов с БП также выявила достоверную корреляцию между уменьшением объема ЧС и тяжестью заболевания [Schwarz S.T. et al., 2017]. Аналогичные результаты были получены К. Kashihara с коллегами, но уже на более крупной выборке пациентов с БП [Kashihara K. et al., 2011]. В противоположность этому, несколько недавно опубликованных исследований не подтверждают наличие связи между потерей НМ и выраженностью клинических проявлений БП [Martín-Bastida A. et al., 2019; Vitali P. et al., 2020; Oshima S. et al., 2021; Sung Y.H. et al., 2021].

Лучшая согласованность результатов наблюдается при оценке связи между изменениями ЧС и продолжительностью БП. Некоторые авторы предлагают применять настоящую методику для регулярного скрининга БП у людей, достигших 40 лет, а также у лиц, подверженных высокому риску развития данного заболевания, для выявления нейродегенеративного процесса на доклинической стадии [Sulzer D. et al., 2018].

В 2022 году были опубликованы результаты продольного многоцентрового исследования, согласно которым на потерю НМ помимо продолжительности заболевания влияли половая принадлежность пациентов и выраженность двигательных нарушений. В ходе статистического анализа авторам удалось продемонстрировать более выраженное уменьшение объема ЧС по данным НМ-МРТ у мужчин как среди пациентов, так и в группе контроля. Кроме того, было показано наличие корреляции между стороной наиболее выраженных клинических проявлений и стороной с большей потерей НМ по данным НМ-МРТ [Xing Y. et al., 2022].

Связь между нейровизуализационными данными и латерализацией клинической симптоматики была также обнаружена в исследовании S. Prasad и соавторов: в 61,36% случаев (у 27 пациентов с БП) отмечалось уменьшение коэффициента контрастности от ЧС на стороне, контрлатеральной стороне с более выраженными клиническими проявлениями [Prasad S. (a) et al., 2018]. В то же время, I.U. Isaias и коллеги продемонстрировали, что средний объем ЧС на стороне,

противоположной стороне с наиболее выраженной симптоматикой, хоть и был меньше, чем объем ЧС на ипсилатеральной стороне, однако эта разница не была статистически значимой [Isaias I.U. et al., 2016]. Таким образом, данные, касающиеся клинико-нейровизуализационных сопоставлений, неоднородны и требуют дальнейшего уточнения в проспективных исследованиях на крупных когортах больных.

### **1.6. Болезнь Паркинсона: дифференциальная диагностика**

Клиническая гетерогенность БП может затруднять её дифференциальную диагностику с заболеваниями, клиническая картина которых также представлена синдромом паркинсонизма. Как правило, наибольшие сложности возникают при дифференцировании БП с различными вариантами атипичного паркинсонизма, такими как, мультисистемная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и т.д. [Saeed U. et al., 2020].

МСА, как и БП, относится к группе синуклеинопатий: в основе ее патогенеза лежит патологическая агрегация белка альфа-синуклеина и его накопление в олигодендроцитах. При МСА поражаются различные структуры ЦНС: базальные ганглии, мост, мозжечок, нижние оливы, боковые рога спинного мозга и ядро Онуфа в крестцовом отделе спинного мозга [Jellinger K.A. et al., 2018]. Клинически данное заболевание характеризуется различной комбинацией симптомов и синдромов, таких как вегетативная недостаточность, паркинсонизм с плохим ответом на препараты леводопы, мозжечковая атаксия и пирамидные знаки. Стриатонигральная дегенерация и оливопонтocerebellарная атрофия являются патологическими вариациями МСА, коррелирующими с клиническими типами заболевания – МСА паркинсонического типа (МСА-П) и МСА мозжечкового типа (МСА-М) [Campese N. et al., 2021; Stankovic I. et al., 2022].

Структурные МР-изображения могут поддержать возможный или вероятный диагноз конкретной формы МСА. Для МСА-П характерны атрофия скорлупы в сочетании с гиперинтенсивным ободком вокруг её латеральных отделов в режимах T2 и FLAIR. Еще одним нейровизуализационным маркером МСА-П является выраженное снижение интенсивности сигнала от дорсолатеральных отделов скорлупы в режиме SWI [Zamora C. et al., 2022]. Следует отметить, что на ранних

стадиях заболевания данные МРТ-признаки могут отсутствовать, что указывает на их низкую чувствительность в диагностике МСА [Pradhan S. et al., 2017]. По мере течения заболевания процент выявления специфичных нейровизуализационных маркеров возрастает. Кроме того, повышение МР-сигнала от скорлупы может встречаться и в норме при выполнении исследования на 3 Тл МР-томографе [Chelban V. et al., 2019].

ПНП представляет собой нейродегенеративное заболевание ЦНС, характеризующееся наличием внутриклеточных отложений тау-белка преимущественно в стволе головного мозга, базальных ганглиях, зубчатых ядрах мозжечка и коре лобных долей [Stamelou M. et al., 2021]. В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют несколько фенотипов ПНП, среди которых наиболее частым является синдром Ричардсона, характеризующийся развитием быстро прогрессирующей постуральной неустойчивости, брадикинезии, речевых и глазодвигательных нарушений. Помимо синдрома Ричардсона, в дифференциальной диагностике с БП значительные трудности могут возникать при наличии у пациента паркинсонического типа ПНП. Для данной формы заболевания характерно наличие акинетико-ригидного синдрома, тремора с асимметричным началом, умеренной реакции на терапию леводопой на ранней стадии и относительно медленного темпа прогрессирования [Höglinger G.U. et al., 2017].

У пациентов с ПНП на структурных МР-изображениях можно наблюдать выраженную атрофию среднего мозга. К нейровизуализационным маркерам данной патологии относят симптом «колибри» (или симптом «пингвина»), описывающий видимые на сагиттальных срединных срезах истончение и уменьшение размеров покрышки среднего мозга, верхняя поверхность которой имеет плоскую или вогнутую форму. Симптом «цветка ипомеи» (или симптом «Микки Мауса»), описывающий видимые на аксиальных срезах вогнутость латеральных краёв ножек среднего мозга и расширение межножковой цистерны [Jalala M. J. et al., 2017; Chougar L. et al., 2020]. Хотя эти маркеры высокоспецифичны для ПНП (специфичность симптома «колибри» и «цветка ипомеи» 99,5 и 97,7% соответственно), они обладают низкой чувствительностью (51,6 и 36,8% соответственно), и могут вовсе отсутствовать на ранних стадиях болезни [Mueller C. et al., 2018].



Также, довольно часто на практике приходится дифференцировать БП с эссенциальным тремором (ЭТ), поскольку эти заболевания могут иметь общие клинические проявления, такие как тремор покоя или постуральный тремор, а также некоторые немоторные симптомы [Jin L. et al., 2019; Amlang C.J. et al., 2020]. Согласно последним опубликованным данным в основе патогенеза ЭТ лежат структурные изменения в клетках Пуркинье мозжечка и ГАМКергическая дисфункция с нарушением регуляции мозжечково-таламо-кортикальной цепи [Pan M.K. et al., 2022; Welton T. et al., 2021]. Применение структурных МР-режимов для диагностики ЭТ малоинформативно, поскольку для данного заболевания, в отличие от МСА и ПНП, не описаны специфичные нейровизуализационные маркеры.

### **1.7. Применение МРТ-маркеров в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и фенотипически сходных заболеваний ЦНС**

В разделе 1.5 проанализирована высокая эффективность МРТ-маркеров в дифференцировании БП от нормы. Однако следует отметить, что в клинической практике наибольшие сложности возникают при дифференцировании БП с заболеваниями из группы атипичного паркинсонизма и другими фенотипически схожими заболеваниями, имеющими отличные от БП прогноз, темп прогрессирования и подход к лечению.

#### ***1.7.1. Визуализация дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности***

В 2015 году Reiter E. с коллегами первыми опубликовали данные, полученные в ходе проведения 3 Тл МРТ в режиме SWI 104 пациентам с БП, 22 пациентам с МСА и 22 пациентам с ПНП. Было показано, что у всех пациентов с атипичным паркинсонизмом отмечалось одно- или двустороннее отсутствие визуализации нигросомы-1, на основании чего авторы пришли к выводу, что данная методика не позволяет отличать вышеуказанные патологии друг от друга [Reiter E. et al., 2015]. Аналогичные результаты были получены F.J. Meijer с коллегами, которые обследовали 60 пациентов с БП и 20 пациентов с атипичным паркинсонизмом [Meijer F.J. et al., 2016]. В 2016 году J.M. Kim с коллегами провели сканирование головного мозга на 7 Тл МР-томографе в режиме T2\* 30 пациентам с БП, 7 пациентам с МСА (2 МСА-П и 5 МСА-М) и 3 пациентам с ПНП. Ученые обнаружили, что у всех пациентов, за исключением одного субъекта с МСА-М,

отмечалась двусторонняя утрата ДНГ. В ходе интерпретации полученных данных авторы, ссылаясь на проведенные ранее гистологические исследования, связали выявленные изменения ЧС на МР-изображениях у пациентов с ПНП и МСА с гибелью НМ-содержащих дофаминергических нейронов и повышенным отложением железа [Kim J.M. et al., 2016]. В нескольких последующих исследованиях с использованием 3 Тл МРТ также не получено каких-либо статистически значимых различий в визуализации ДНГ у пациентов с БП и атипичным паркинсонизмом [Oustwani C.S. et al., 2017; Gupta R. et al., 2022].

Значительно более обнадеживающие результаты получены в ходе применения данной методики в дифференцировании БП от недегенеративного паркинсонизма. В частности, были опубликованы данные, свидетельствующие о высокой информативности визуализации нигросомы-1 при дифференцировании БП от лекарственно-индуцированного и сосудистого паркинсонизма [Sung Y.H. et al., 2016; Zhao X.J. et al., 2019]. В свою очередь, схожие результаты были получены и при дифференцировании БП от фенотипически сходного заболевания – ЭТ. Так, в 2019 году группа ученых под руководством Jin L. проанализировали SWI-взвешенные МР-изображения 68 пациентов с БП и 25 пациентов с ЭТ, обнаружив при этом, что доля пациентов с двусторонним отсутствием визуализации нигросомы-1 была значительно ниже в группе ЭТ, чем в группе БП. Чувствительность и специфичность данного метода составили 79,4% и 92,0% соответственно [Jin L. et al., 2019]. Другая группа ученых, под руководством M. S. Perez Akly, сравнили данные, полученные в ходе обследования 16 пациентов с БП и 16 пациентов с ЭТ на 3 Тл МРТ в режиме SWI. МР-изображения анализировались 2 специалистами лучевой диагностики. Первый специалист не выявил ДНГ у 15 из 16 пациентов с БП и у 2 из 16 пациентов с ЭТ; чувствительность и специфичность данной методики в дифференцировании БП от ЭТ в данном случае составили 93,75% и 87,5% соответственно. Второй специалист обнаружил отсутствие ДНГ у такого же количества пациентов с БП и у 4 пациентов с ЭТ; чувствительность и специфичность методики составили 93,75% и 75% соответственно [Perez Akly M.S. et al., 2019]. Таким образом, авторы независимо друг от друга показали высокую эффективность данного метода в дифференциальной диагностике БП и ЭТ.

### ***1.7.2. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография***

Данная методика также показала свою эффективность в дифференцировании БП и ЭТ. В 2015 году S. Reimão с коллегами, выполнив НМ-МРТ 15 пациентам с ЭТ, 12 пациентам с БП и 10 здоровым субъектам, отметили значимое уменьшение площади ЧС при БП, в отличие от ЭТ и контроля. Показатели НМ-МРТ у пациентов с ЭТ были несколько ниже, чем у здоровых добровольцев, однако существенных различий авторам выявить не удалось. Чувствительность и специфичность методики в дифференцировании БП от ЭТ составили 66,7% и 93,3% соответственно [Reimão S. et al., 2015]. Jin L. с коллегами помимо визуализации нигросомы-1 также использовали НМ-МРТ для разграничения этих двух патологий: чувствительность и специфичность визуализации НМ составили 88,2% и 80,0% соответственно [Jin L. et al., 2019]. Правомерность использования НМ-МРТ в качестве высокоинформативного инструмента для дифференциальной диагностики БП и ЭТ подтверждается и в работе J. Wang и соавторов [Wang J. et al., 2019].

Большой интерес представляет недавно опубликованное исследование K. Matsuura и коллег, проанализировавших МР-изображения большой выборки пациентов с различными заболеваниями. Авторы отметили, что у пациентов с ЭТ, сосудистым и лекарственно-индуцированным паркинсонизмом площадь и коэффициент контрастности ЧС были статистически больше, чем у пациентов с БП. Наряду с этим, ученые наблюдали определенные различия данных метрик среди пациентов с БП и атипичным паркинсонизмом, однако их значения не достигали статистической значимости [Matsuura K. et al., 2021]. В более раннем исследовании, направленном на изучение роли НМ-МРТ в дифференцировании БП от атипичного паркинсонизма, сообщалось о снижении коэффициента контрастности от латеральной области компактной части ЧС у пациентов с БП и МСА-П, по сравнению с таковым у пациентов с ПНП и у здоровых субъектов [Ohtsuka S. et al., 2014]. В работе K. Kashihara и соавторов объем ЧС по данным НМ-МРТ существенно не отличался среди пациентов с БП, ПНП и МСА [Kashihara K. et al., 2011]. Аналогичные результаты были получены Matsusue E. с коллегами в комбинированном исследовании с применением НМ-МРТ и ОФЭКТ [Matsusue E. et al., 2018].

Также было опубликовано несколько сообщений о применении НМ-МРТ для

дифференцирования БП и МСА. К. Matsuura с коллегами при сравнении коэффициента контрастности ЧС не выявили значимых различий между пациентами с данными патологиями [Matsuura K. et al., 2013]. В свою очередь, R. Simões с коллегами продемонстрировали преимущество совместной визуализации нигросом и НМ для дифференцирования БП и МСА. Ученые выявили, что отличительной чертой МСА являлись визуально неизменные площадь и интенсивность МР-сигнала ЧС по данным НМ-МРТ (в 69% случаев), и, как правило, двустороннее исчезновение ДНГ в режиме SWI (в 74% случаев), однако в ходе проведения статистического анализа значимых различий между пациентами выявлено не было [Simões R.M. et al., 2020].

Таким образом, НМ-МРТ показала свою эффективность в дифференциальной диагностике БП и ЭТ, однако данные, полученные при сравнении БП и заболеваний из группы атипичного паркинсонизма, неоднородны, в ряде случаев – противоречивы, и требуют уточнения.

## **1.8. Ограничения нейровизуализационных маркеров**

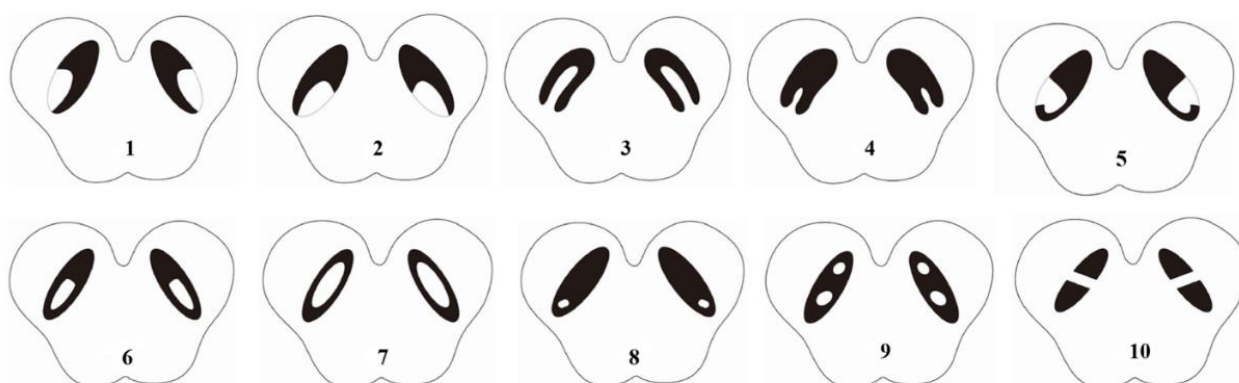
Несмотря на высокие чувствительность и специфичность представленных методик в дифференцировании БП от нормы, а также некоторых фенотипически сходных заболеваний ЦНС, для каждого нейровизуализационного маркера существует ряд факторов, влияющих на его информативность.

### ***1.8.1 Ограничение методики визуализации дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности***

К основным ограничениям визуализации ДНГ относят появление на SWI-изображениях артефактов от движения во время сканирования (например, при наличии у пациента тремора, дискинезий) преимущественно из-за длительного времени сбора данных [Conklin J. et al., 2019]. Еще одним ограничением методики является повышенная чувствительность импульсной последовательности SWI к металлическим имплантам, вызывающим неоднородность магнитного поля, что в свою очередь приводит к появлению артефактов на МР-изображениях, значительно затрудняющих их интерпретацию [Johannsen K.M. et al., 2022]. Наравне с этим, было показано влияние пульсации интракраниальных артерий, расположенных в каудальной области компактной части ЧС, на информативность визуализации

нигросомы-1. Кроме того, при пересечении нигросомы-1 венозным микрососудом, у пациента можно наблюдать ложное отсутствие ДНГ [Kau T. et al., 2018].

Следует отметить, что оценка SWI-изображений на наличие аномальных паттернов визуализации ЧС при БП требует хороших знаний вариантной анатомии среднего мозга. В своем исследовании Z. Cheng с коллегами сообщили о различных форме и расположении нигросомы-1 в ЧС (рисунок 3), что может затруднять анализ МР-изображений и приводить к диагностическим ошибкам [Cheng Z. et al., 2020].



**Рисунок 3. Варианты нигросомы-1** ([Cheng Z. et al., 2020]). Примечание: варианты нигросом 1–4 являются модификациями классического знака «ласточкиного хвоста»; варианты нигросом 5–8 имеют петлеобразную или овоидную форму; варианты нигросом 9–10 представлены в виде кластера или полоски.

Существуют также определенные факторы, препятствующие признанию визуализации ДНГ «золотым стандартом» в диагностике БП. К примеру, отсутствие стандартизированного протокола визуализации нигросомы-1 с четким указанием параметров сканирования, ориентации срезов, времени сбора данных, методов иммобилизации пациентов и т.д., что затрудняет проведение валидационных исследований для оценки данной методики. Еще одним фактором служат существующие разногласия о диагностической ценности ДНГ в верификации БП. Так, у части здоровых добровольцев нигросомы могут быть асимметричными по размеру или вовсе отсутствовать, что снижает специфичность данной методики [Prange S. et al., 2019]. Наряду с этим, отсутствие визуализации нигросомы-1 может наблюдаться не только у пациентов с БП, но и у пациентов с атипичным паркинсонизмом, рассеянным склерозом, боковым амиотрофическим склерозом, что, в свою очередь, уменьшает также и чувствительность методики [Mahlknecht P. et al., 2017; Weber C.E. et al., 2020; Moreno-Gambín M.I. et al., 2022].

### ***1.8.2. Ограничение нейромеланин-чувствительной МРТ***

Основным ограничением данной методики является отсутствие стандартизированного протокола исследования. В опубликованных работах также разнятся подходы к анализу изменений ЧС: измеряется или объем, или площадь, или коэффициент контрастности ЧС, или их сочетание. Кроме того, в более поздних работах показана большая информативность при анализе не всей ЧС, а ее субрегионов [Schwarz S.T. et al., 2017; Wang L. et al., 2021; Biondetti E. et al., 2020]. Не утвержден и единый метод сегментации ЧС: в разных исследованиях данный процесс выполнялся или ручным, или полуавтоматическим методом с помощью определения пороговых значений интенсивности МР-сигнала. Недавно сообщалось о попытках сегментации ЧС в автоматическом режиме. Автоматизированные подходы потенциально могут преодолеть ограничения, связанные с межэкспертными различиями, а также значительно сократить время обработки данных, однако требуются дальнейшие исследования для разработки универсального МР-протокола и алгоритма действий для постобработки и анализа полученных изображений [He N. et al., 2022].

Как и в случае отсутствия ДНГ, уменьшение площади/объема/коэффициента контрастности ЧС при НМ-МРТ не является патогномичным признаком БП. Аналогичные паттерны изменений ЧС описаны для заболеваний из группы атипичного паркинсонизма, о чем подробно изложено в разделе 1.7.2, а также для таких заболеваний, как болезнь Гентингтона [Leitão R. et al., 2020] и спиноцеребеллярная атаксия 3 типа (болезнь Мачадо-Джозефа) [Nakata Y. et al., 2020].

### **1.9. Роль транскраниальной сонографии в диагностике болезни Паркинсона**

Транскраниальная сонография (ТКС) – метод ультразвуковой диагностики, позволяющий визуализировать эхоструктурные изменения ЧС. После первого описания G. Becker и соавторами, продемонстрировавшими повышенную эхогенность ЧС у пациентов с БП, данная методика широко изучалась в различных исследованиях и хорошо зарекомендовала себя в качестве высокоинформативного маркера данного заболевания [Berardelli A. et al., 2013; Becker G. et al., 1995]. Параметры ТКС были стандартизированы, а повышение эхогенности ЧС было

принято считать патологическим при значении площади измененного эхо-сигнала  $\geq 0,2 \text{ см}^2$ . Предполагается, что в основе формирования данного ультразвукового феномена лежит накопление железа и/или активация микроглии [Friedman A. et al., 2011; Berg D. et al., 2010; Zhang S. et al., 2020]. Визуализация гиперэхогенности ЧС (ГЧС) позволяет с высокой эффективностью дифференцировать БП не только от нормы, но и от заболеваний из группы атипичного паркинсонизма и ЭТ [Mei Y.L. et al., 2021; Alonso-Canovas A. et al., 2019; Tao A. et al., 2020; Heim V. et al., 2022].

К преимуществам ТКС относят низкую стоимость технического оборудования, широкую доступность и неинвазивность методики. Основными ограничениями ТКС являются отсутствие височных акустических окон, особенно у пожилых людей, а также тот факт, что эта методика является чрезвычайно оператор-зависимой – для ее выполнения необходим специально обученный врач ультразвуковой диагностики [Tao A. et al., 2019].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) в период с 2019 по 2022 год и состоит из двух частей: клинической и нейровизуализационной. Клиническая часть работы проводилась в 5-м неврологическом и консультативно-диагностическом отделениях ФГБНУ НЦН, нейровизуализационная часть работы – в отделении лучевой диагностики и лаборатории ультразвуковых исследований. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2–5/20 от 18 марта 2020 года). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и разрешение на обработку персональных данных.

### 2.1. Общие критерии отбора участников

*Критерии включения в исследование:*

1. Подписание согласия на обработку персональных данных и подписание информированного согласия на участие в исследовании;
2. Возраст участников старше 18 лет.

*Критерии невключения в исследование:*

1. Возраст участников менее 18 лет;
2. Наличие противопоказаний к проведению МРТ и ТКС;
3. Наличие тяжелой соматической патологии и/или выраженных психических расстройств;
4. Злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем и прием треморогенных препаратов.

*Критерии исключения из исследования:*

1. Отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе;
2. Выявление у пациента структурных повреждений головного мозга (например, опухоли, инфаркта, последствий черепно-мозговой травмы), затрудняющих обработку и интерпретацию нейровизуализационных данных;
3. Наличие различных артефактов на МР-изображениях, затрудняющих обработку и интерпретацию нейровизуализационных данных.



## 2.2. Общая характеристика основной группы, группы сравнения и группы контроля

Первоначально в исследование были включены 246 участника, однако на этапе обработки нейровизуализационных данных были исключены 14 испытуемых (6 пациентов с БП и 8 пациентов с ЭТ) из-за наличия различных артефактов, затрудняющих интерпретацию полученных данных. Таким образом, в настоящей работе представлены результаты, полученные в ходе обследования 232 участников, сформировавших следующие клинические группы:

1) *Основная группа* представлена 90 пациентами с клинически достоверной БП, установленной согласно критериям диагностики БП, разработанным советом экспертов Международного общества по изучению БП и расстройств движений в 2015 году (наличие у пациента синдрома паркинсонизма, двух и более поддерживающих критериев и отсутствие «красных флагов») [Postuma R.V. et al., 2015]. Наряду с этим, в настоящую группу также вошли пациенты с наследственными моногенными формами БП. Несмотря на то, что выявление таких больных в основной группе не являлось задачей данной работы, у 27 участников (30%) ранее была проведена ДНК-диагностика с целью поиска мутаций в основных генах, ассоциированных с развитием БП. Методом мультиплексной пробозависимой лигазной реакции с амплификацией (MLPA) были проанализированы гены *PRKN* (1-12 экзоны), *PINK1* (1-8 экзоны), *SNCA* (2-7 экзоны), *ATP13A2* (2, 9, 14 и 18 экзоны), *DJ-1* (1, 3, 5, 7 экзоны), а также проведен скрининг мажорных мутаций G2019S в гене *LRRK2* и A30P в гене *SNCA*. Среди данных пациентов у 5 (5,6%) были выявлены мутации в генах, ассоциированных с БП: *LRRK2* (n=1), *DJ-1* (n=1) и *PRKN* (n=3). Для информативности расчетов, учитывая небольшой объем выборки, отдельная подгруппа для данных больных не формировалась. Все пациенты получали монотерапию одним из противопаркинсонических препаратов или различные вариации комбинированной терапии, однако доза препаратов или принадлежность к фармакологическим группам не учитывались при дальнейшем клинико-нейровизуализационном анализе.

2) *Группа сравнения* была разделена на три подгруппы, в первую из которых вошли 42 пациента с ЭТ, во вторую – 20 пациентов с МСА-П, в третью – 20 пациентов с классическим вариантом ПНП (синдром Ричардсона). Критерием

включения в группу атипичного паркинсонизма являлось установление вероятного диагноза согласно критериям диагностики для МСА [Gilman S. et al., 2008] и ПНП [Höglinger G.U. et al., 2017]. Диагноз ЭТ устанавливался на основании действующих критериев диагностики ЭТ Международного общества БП и расстройств движения от 2018 года [Bhatia K.P. et al., 2018]. Следует отметить, что среди всех пациентов с ЭТ в 11,9% случаев (n=5) клиническая картина заболевания наряду с постурально-кинетическим дрожанием была представлена также одно/двусторонним тремором покоя верхних конечностей. Основываясь на вышеуказанных критериях, данным пациентам выставлялся диагноз «ЭТ-плюс», однако, как и в случае с наследственными формами БП, учитывая небольшой объем выборки, формирование отдельных подгрупп не проводилось.

3) *Группу контроля* сформировали 60 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой (см. раздел 3.1, таблицу 3). Лица из группы контроля не имели наследственности, отягощенной по БП, ЭТ и различным вариантам атипичного паркинсонизма.

### **2.3. Дизайн исследования**

Настоящее исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проводилось клиническое обследование участников, на втором – инструментальное. Основные этапы исследовательского алгоритма отображены на рисунке 4.

#### ***2.3.1. Клиническое обследование***

Всем участникам исследования проводился сбор общего и семейного анамнеза, общий и неврологический осмотр. У пациентов из основной группы и группы сравнения определялись возраст манифестации и длительность заболевания: у пациентов с БП, ЭТ и ПНП начало заболевания отсчитывалось от момента появления первых моторных симптомов, у пациентов с МСА – от момента появления первых моторных и/или немоторных симптомов. Также учитывалась латерализация моторных проявлений в дебюте заболевания, на основании которой пациенты были подразделены на следующие группы: пациенты с правосторонним дебютом симптоматики, пациенты с левосторонним дебютом симптоматики и пациенты без асимметрии клинической симптоматики.

<b>Этапы исследования</b>	
<b>I этап</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Сбор общего и семейного анамнеза [все группы];</li> <li>○ Проведение общесоматического и неврологического осмотров [все группы];</li> <li>○ Определение возраста дебюта и длительности заболевания, формы/варианта заболевания, латерализации клинической симптоматики [основная группа, группа сравнения];</li> <li>○ Оценка по международным стандартизированным шкалам:               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Унифицированная рейтинговая шкала БП (MDS UPDRS), опросник выраженности немоторных симптомов при БП (NMSQuest), опросник качества жизни при БП (PDQ-39), шкала Хен – Яра [основная группа];</li> <li>ii. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) [все группы].</li> </ul> </li> </ul>
<b>II этап</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ МРТ головного мозга [все группы]:               <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Импульсная последовательность SWI для визуализации нигросомы-1;</li> <li>ii. Импульсная последовательность T1, чувствительная к нейромеланину;</li> </ul> </li> <li>○ ТКС для выявления ГЧС [40 субъектов из основной группы и 20 субъектов из группы контроля].</li> </ul>

**Рисунок 4.** Этапы исследования.

У всех пациентов с БП определялись форма заболевания (акинетико-ригидная, дрожательная и смешанная формы) и стадия нейродегенеративного процесса по функциональной шкале Хен–Яра (М.М. Hoehn, M.D. Yahr; стадии 0–5). Степень выраженности клинических проявлений определялась по ряду разделов MDS UPDRS с субъективной оценкой выраженности немоторных (часть I: немоторные аспекты повседневной жизни; 0–52 балла) и моторных проявлений заболевания (часть II: моторные аспекты повседневной жизни; 0–52 балла), объективной оценкой двигательных нарушений в off-периоде (часть III: исследование двигательных функций; 0–72 балла) и оценкой выраженности моторных флюктуаций и дискинезий (часть IV: моторные осложнения; 0–24 балла). В конце тестирования определялась общая сумма баллов по данной шкале (0–200 баллов). Выраженность немоторных проявлений БП также отдельно рассчитывалась по опроснику количественной оценки немоторных симптомов БП (NMSQuest), согласно которому наличие одного немоторного симптома приравнивается 1 баллу (0–30 баллов). Для оценки состояния качества жизни все пациенты с БП заполняли опросник PDQ-39 (0–156 баллов для пациентов, имеющих супруга(у) или партнера; 0–152 балла для пациентов, не имеющих супруга(и) или партнера).

Всем участникам исследования проводился скрининг на выявление когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств. На момент

исследования ни один из испытуемых не получал специфическую терапию по поводу когнитивных и/или психических расстройств (например, терапия антидепрессантами, анксиолитиками, ингибиторами ацетилхолинэстеразы и др.). Оценка когнитивной сферы проводилась по Монреальской когнитивной шкале (MoCA), по результатам которой были сформированы 2 группы: испытуемые без когнитивных нарушений (26–30 баллов) и испытуемые с нарушением когнитивных функций (менее 26 баллов). Наличие и оценка выраженности тревоги и/или депрессии определялись по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS): клинически выраженная тревога/депрессия верифицировалась у пациентов при сумме баллов, равной 11 и более, субклинически выраженная тревога/депрессия – 8–10 баллам, отсутствие тревоги/депрессии – 0–7 баллам.

### ***2.3.2. Инструментальное обследование***

С целью визуализации нигросомы-1 и определения площади ЧС всем субъектам выполнялась МРТ головного мозга.

В период с января 2020 года по апрель 2021 года исследование проводилось на томографе Magnetom Verio (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием 8-канальной головной катушки. Для визуализации нигросомы-1 использовались изображения в режиме SWI (TR=27 мс, TE=20 мс, толщина среза=1,5 мм, dist. factor=20%, FoV=172×230 мм<sup>2</sup>, время=2 мин 59 сек). Для расчета площади ЧС использовались T1-ВИ на основе турбо спин-эхо (TR=550 мс, TE=14 мс, толщина среза=2,5 мм, dist. factor=0%, FoV=198×199 мм<sup>2</sup>, размер пикселей 0,4×0,6 мм, время=8 мин 36 сек).

Для исключения структурных повреждений вещества головного мозга выполнялись следующие стандартные режимы: T2, T1 MPR, T2 FLAIR, DWI.

На данном аппарате исследование проведено 67 пациентам с БП, 4 из которых были исключены из исследования ввиду наличия артефактов от движения (n=3) и металлических зубных имплантов (n=1), затрудняющих дальнейшую обработку данных. Исследование также проведено 32 пациентам с ЭТ (5 из них были исключены из-за наличия артефактов от движения), 9 пациентам с МСА, 14 пациентам с ПНП и 34 лицам из группы контроля (таблица 1).

В период с июля 2021 года по апрель 2022 года исследование проводилось на

томографе Magnetom Prisma (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием 64-канальной головной катушки. Протокол исследования включал в себя режим SWI (TR=31 мс, TE=20 мс, толщина среза=1.5 мм, dist. factor=20%, FoV=235×260 мм<sup>2</sup>, время=5 мин 37 сек), T1-TSE (TR=550 мс, TE=10 мс, толщина среза=2,5 мм, FoV=220 мм, размер пикселей 0,43x0,69 мм, время=11 мин 06 сек), T2, T1 MPR, T2 FLAIR, DWI.

На данном аппарате исследование проведено 29 пациентам с БП, двое пациентов из которых были исключены из исследования ввиду наличия артефактов от движения, а также 18 пациентам с ЭТ (трое из них были исключены из-за наличия артефактов от движения), 11 пациентам с МСА, 6 пациентам с ПНП и 26 лицам из группы контроля (таблица 1).

**Таблица 1.** Количество обследованных субъектов на двух МР-томографах.

	Magnetom Verio (3 Тл)			Magnetom Prisma (3 Тл)		
	Число обследованных субъектов	Число исключенных субъектов	Включенные в исследование субъекты (% от общего числа участников группы)	Число обследованных субъектов	Число исключенных субъектов	Включенные в исследование субъекты (% от общего числа участников группы)
БП	67	4	63 (70,0)	29	2	27 (30,0)
ЭТ	32	5	27 (64,3)	18	3	15 (35,7)
МСА	9	-	9 (45,0)	11	-	11 (55,0)
ПНП	14	-	14 (70,0)	6	-	6 (30,0)
Контроль	34	-	34 (56,7)	26	-	26 (43,3)

Для определения сопоставимости полученных результатов на двух томографах 25 пациентам из основной группы и 15 субъектам из группы контроля, которым проводилось исследование на МР-томографе Magnetom Verio в период с февраля 2021 года по апрель 2021 года, повторно выполнялось нейровизуализационное исследование на МР-томографе Magnetom Prisma. Временной промежуток между первым и вторым МРТ-исследованием составил не более 6 месяцев, что позволило нивелировать изменение ДНГ у испытуемых из двух групп, а также исключить значимое изменение сигнальных характеристик от ЧС при

НМ-МРТ по мере течения нейродегенеративного процесса у пациентов с БП и увеличения возраста испытуемых из группы контроля. В результате не было выявлено каких-либо различий в визуализации нигросомы-1, а разница в величине площади ЧС по данным НМ-МРТ при первом и втором сканировании была статистически незначимой ( $p=0,990$ ; используемый метод – критерий Вилкоксона). Полученные результаты расчета площади ЧС при НМ-МРТ на двух МР-томографах представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Сравнение величин площади ЧС при НМ-МРТ у пациентов с БП и субъектов из группы контроля, полученных на МР-томографе Magnetom Verio и МР-томографе Magnetom Prisma.

Magnetom Verio Площадь ЧС		Magnetom Prisma Площадь ЧС		p
Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
117 пикселей (n=40)	87–241	118 пикселей (n=40)	89–241	0,990

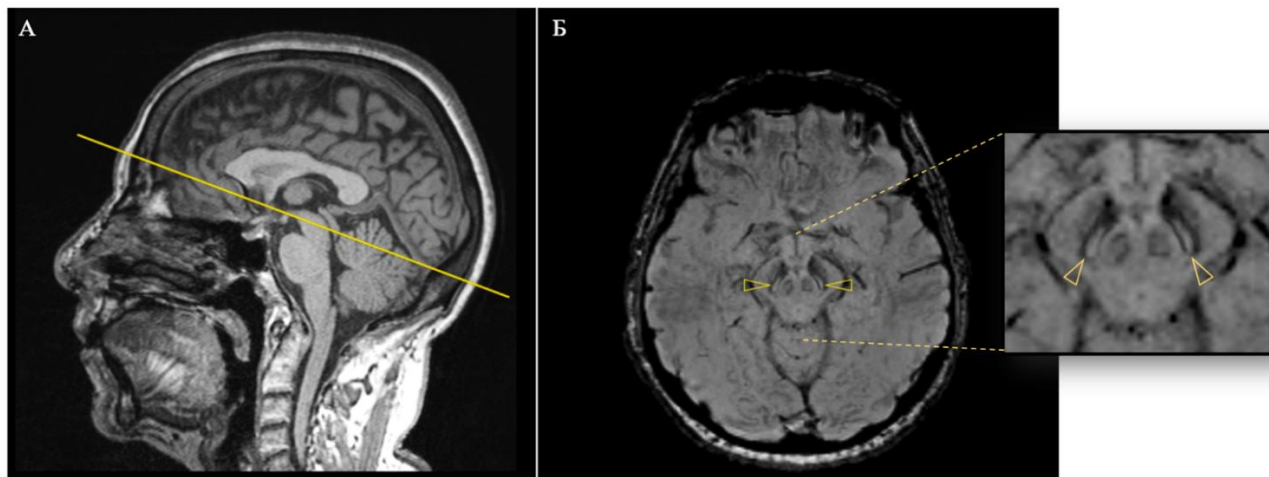
*Примечание:* p – уровень значимости; Me – медиана; Q1—Q3 – верхний и нижний квартили.

Помимо МРТ-исследования, дополнительно была проведена ТКС у невыборочной серии больных БП и субъектов из группы контроля для сравнения диагностического потенциала представленных методик. Всего ТКС выполнена 40 пациентам с БП и 21 здоровому добровольцу, однако из-за отсутствия височного ультразвукового окна с 2-х сторон один испытуемый из группы контроля был исключен. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере iU 22 (Philips, Нидерланды) фазированным секторным датчиком S5-1 в соответствии с рекомендациями по стандартизации проведения ТКС при нейродегенеративных заболеваниях, принятыми специальной международной рабочей группой [Walter U. et al., 2007].

### 2.3.2.1. Визуализация нигросомы-1

Для визуализации нигросомы-1 использовались МР-изображения в режиме SWI в аксиальной плоскости. Наклон срезов устанавливался параллельно линии, соединяющей вершину крыши четвертого желудочка и дно турецкого седла. На полученных аксиальных срезах, уровень которых располагался на уровне ножек

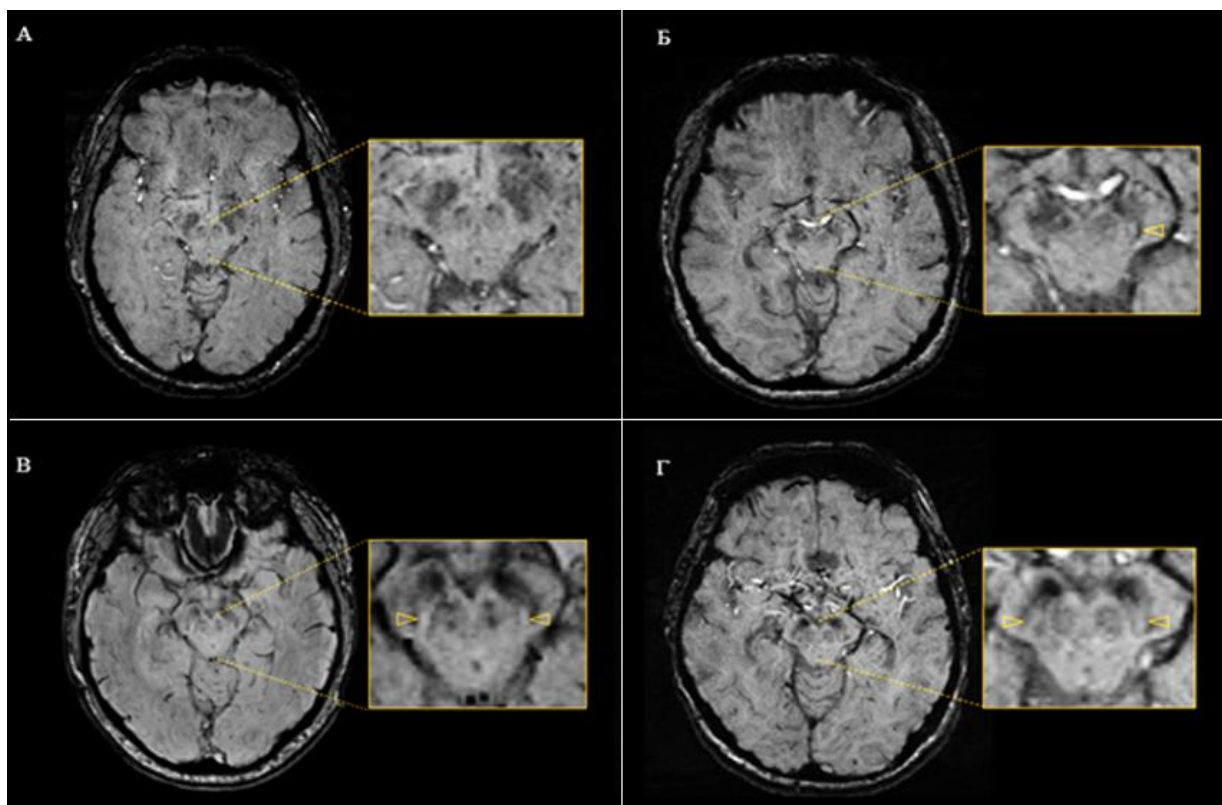
мозга, нигросома-1 представлена в виде участка овальной формы со слабо повышенным МР-сигналом, расположенного в дорсолатеральной части ЧС, которая в отличие от нигросомы-1 имеет пониженную интенсивность МР-сигнала в режиме SWI (рисунок 5).



**Рисунок 5.** МРТ головного мозга испытуемого из группы контроля (женщина, 65 лет), 3 Тл (Magnetom Prisma), методика визуализации нигросомы-1. А: режим Т1 МРR, сагиттальная плоскость, срединный срез. Желтой линией показан уровень и наклон аксиальных срезов для визуализации нигросомы 1. Б: режим SWI, срез проходит через середину ножек мозга; на фоне гипоинтенсивных зон (ЧС) визуализируются гиперинтенсивные структуры – нигросома-1 (желтые стрелки).

Визуализация нигросомы-1 осуществлялась двумя специалистами в области лучевой диагностики с различным стажем работы, независимо друг от друга, без доступа к персональным и медицинским данным испытуемых. Согласованность, с которой различные эксперты оценивали одинаковые изображения, была определена при расчете показателя каппы Коэна. В случае возникновения разногласий между двумя экспертами, окончательное решение принималось в пользу заключения специалиста с большим стажем работы.

По результатам визуального анализа все испытуемые были разделены на группы: испытуемые с одно- или двусторонней потерей нигросомы-1 (варианты патологии), и испытуемые с сохранной нигросомой-1 с двух сторон (норма). Необходимо отметить, что пациенты с асимметричными по размерам нигросомами (n=6) расценивались нами как вариант нормы. На рисунке 6 представлены изображения, демонстрирующие вариации изменений ДНГ.

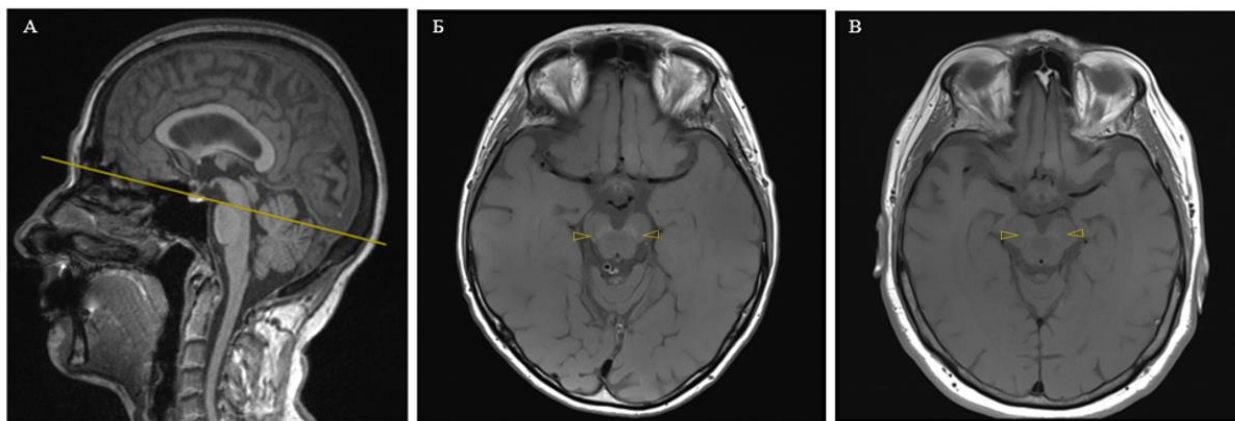


**Рисунок 6.** МРТ головного мозга, 3 Тл (Magnetom Verio); МР-изображения в режиме SWI с акцентом на структуры среднего мозга (желтый прямоугольник), методика визуализации нигросомы-1. А: МРТ головного мозга пациента с БП (мужчина, 59 лет) – нигросома-1 не визуализируется с двух сторон. Б: МРТ головного мозга пациента с БП (женщина, 62 года) – нигросома-1 визуализируется слева (желтая стрелка). В: МРТ головного мозга здорового добровольца (мужчина, 47 лет) – нигросома-1 визуализируется с двух сторон (желтые стрелки), однако отмечается уменьшение объема нигросомы-1 слева (вариант нормы). Г: МРТ головного мозга пациента с ЭТ (женщина, 70 лет) – нигросома-1 визуализируется с двух сторон (желтые стрелки).

#### 2.3.2.2. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография

Для оценки сигнальной гиперинтенсивности ЧС и расчета ее площади использовались T1-взвешенные аксиальные срезы с быстрым спиновым эхо, оптимизированные для аппарата по протоколу, используемому Keita Matsuura в своем исследовании, посвященном НМ-МРТ [Matsuura K. et al., 2016]. На полученных МР-изображениях между компактной частью ЧС и окружающими тканями отмечается видимый контраст, в основе которого лежат парамагнитные свойства комплекса НМ-железо, приводящие к укорочению времени T1-релаксации. Расчет площади ЧС осуществлялся на срезе, проходящем по нижней границе нижних холмиков четверохолмия (граница среднего мозга и варолиева моста). На рисунке 7 представлены НМ-МР-изображения испытуемых из основной группы и группы контроля, ориентация среза для расчета площади ЧС.



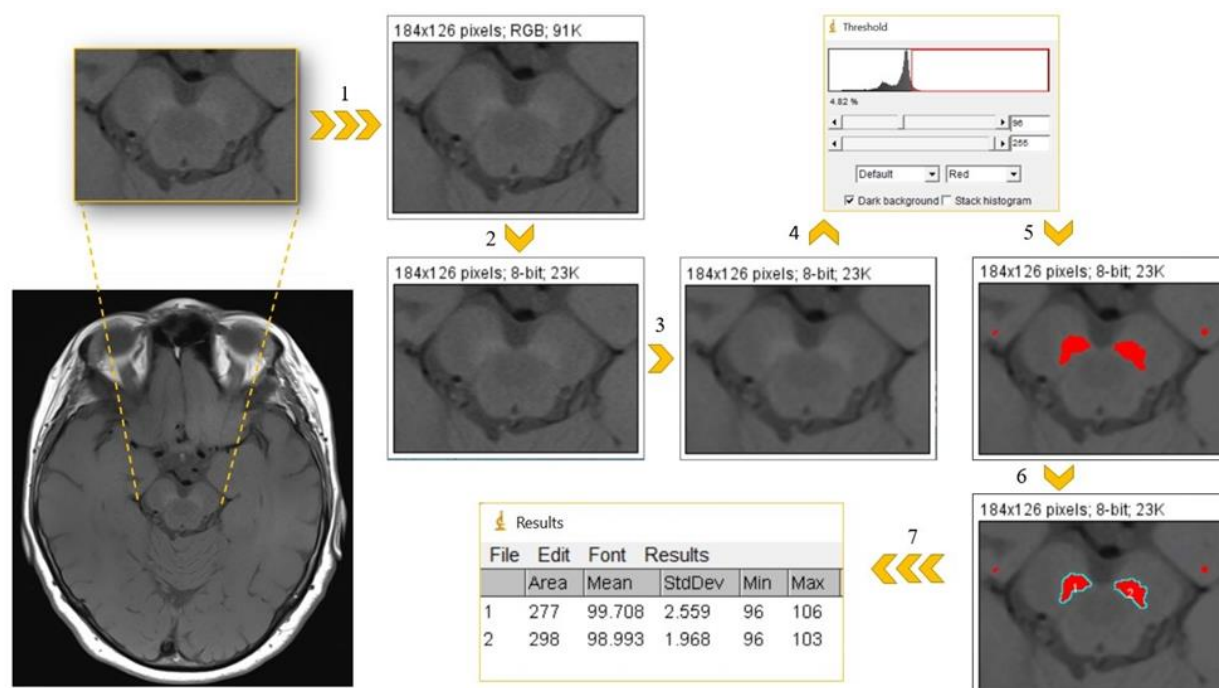


**Рисунок 7.** МРТ 3 Тл (Magnetom Prisma), режим T1-TSE, методика НМ-зависимого контрастирования ЧС. А: расположение среза для расчета площади интенсивного сигнала от ЧС (желтая линия). Б: МРТ головного мозга испытуемого из группы контроля (мужчина, 55 лет); повышение интенсивности МР-сигнала от ЧС (желтые стрелки). В: МРТ головного мозга испытуемого из основной группы (мужчина, 53 года); отмечается уменьшение НМ-зависимого контрастирования ЧС (желтые стрелки).

Площадь ЧС измеряли с помощью программы с открытым исходным кодом для анализа и обработки изображений – ImageJ (Национальные институты здравоохранения, США). ImageJ – общедоступное программное обеспечение (<https://imagej.net/download.html>), позволяющее вычислять площади, статистические показатели пиксельных значений выделенных (вручную или при помощи пороговых функций) областей интереса. Процесс обработки изображений, содержащих НМ-зависимый контраст, поэтапно показан на рисунке 8 (для наглядности использованы МР-изображения субъекта из группы контроля – женщины, 60 лет).

Нативное НМ-МР-изображение, представленное в RGB цветовой модели (аббревиатура английских слов Red, Green, Blue – красный, зелёный, синий; цветовая модель, с помощью которой формируется изображение на экране монитора) импортируется в Image-J (1). Для дальнейшего расчета площади ЧС выполнялась предобработка изображения: RGB-изображение конвертировалось в 8-битное (2), следующим этапом выполнялись сглаживание полученного изображения, позволяющее нивелировать потенциальные искажения сигнала, связанные с несовершенством изображающей системы (3). После предобработки изображений устанавливались пороговые значения интенсивности МР-сигнала с целью исключить шум и оставить гиперинтенсивный сигнал только от ЧС, с возможным дополнительным сигналом от двух небольших областей, располагающихся по бокам от водопровода (4). Области анатомического расположения ЧС, содержащие НМ-зависимый контраст, первоначально

выделенные белым цветом, отображались красным цветом на цветном дисплее компьютера (5). Программа автоматически отображает границы областей (6) и рассчитывает их площадь (area) в пикселях (7). В клинико-нейровизуализационном анализе использовались показатели площади ЧС в правой и левой ножке мозга, а также общая площадь ЧС, полученная путем сложения первых двух показателей.



**Рисунок 8.** Количественная оценка НМ-зависимого контраста. Описание в тексте.

### 2.3.2.3. Транскраниальная сонография

Данное обследование проводилось невыборочной серии пациентов с БП из основной группы (40 испытуемых) и здоровых добровольцев из группы контроля (20 испытуемых). Визуализация ЧС выполнялась через височное ультразвуковое окно с двух сторон в трех стандартных аксиальных плоскостях сканирования (на уровне среднего мозга; на уровне третьего желудочка и таламусов; на уровне центральной части боковых желудочков).

Настройка ультразвукового прибора включала в себя установку глубины сканирования в 140–160 мм (при необходимости данный параметр уменьшался), зоны фокуса на глубине 7–8 см, динамического диапазона в пределах 45–50 dB. Яркость изображения регулировалась вручную по мере необходимости. При аксиальном сканировании ножки среднего мозга визуализировались в виде гипоэхогенной/анэхогенной структуры, по форме напоминающей бабочку,

окруженную со всех сторон базальными цистернами повышенной эхогенности. В случае обнаружения ГЧС эту область обводили курсором вручную с последующим автоматическим расчетом площади. В статистическом анализе учитывались оба значения площади ГЧС (в правой или левой ножке мозга). На рисунке 9 представлены ТКС-изображения на уровне среднего мозга у здорового добровольца и пациента с БП.



**Рисунок 9.** ТКС-изображения среднего мозга в В-режиме (серошкальный режим) у субъекта из группы контроля (А) и у пациента с БП (Б, В). А – в норме ножки среднего мозга имеют гипоэхогенную структуру (обведены по контуру трассировкой). Б – при БП в ножках среднего мозга визуализируется гиперэхогенный сигнал в области анатомического расположения черной субстанции. В – обводка гиперэхогенного сигнала от черной субстанции с автоматическим расчетом ее площади (см<sup>2</sup>).

#### 2.4. Статистический анализ

В настоящей работе для всех статистических тестов использовался двусторонний критический уровень значимости  $p < 0,05$  (значения  $p < 0,05$  в таблицах выделены жирным шрифтом). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО "Статтех", Россия), Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), минимального и максимального значений (min, max); при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча. В случае отсутствия нормального распределения, использовался U-критерия Манна–Уитни и критерий Вилкоксона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий); в ином случае – с помощью критерия Краскела–Уоллиса и критерия Данна с поправкой Холма соответственно.

Для оценки согласованности между двумя категориальными переменными использовался коэффициент каппа Коэна ( $\kappa$ ).

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-демографические характеристики участников исследования

Основные клинические и демографические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 3.

Гендерное распределение в основной группе было сопоставимо с таковым в группе сравнения и контрольной группе ( $p=0,782$ ).

При возрастном анализе групп отмечались статистически значимые различия: возраст пациентов с ПНП был больше (медиана 64,0 лет), чем у пациентов с БП (медиана 59,0 лет) и у испытуемых из группы контроля (медиана 57,0 лет); значимость различий  $p=0,045$  и  $p=0,034$  соответственно. Другие попарные сравнения не показали значимых средневозрастных различий.

При сравнении возраста пациентов на момент дебюта заболевания было отмечено, что ПНП манифестировала в более старшем возрасте (медиана возраста дебюта 62 года), чем БП (медиана возраста дебюта 52,5 лет) или ЭТ (медиана возраста дебюта 53 года); значимость различий  $p=0,005$  в обоих случаях.

При оценке длительности течения каждого заболевания также были выявлены статистически значимые различия: у пациентов с ЭТ медиана продолжительности заболевания составила 7 лет и значительно превышала таковые у пациентов с МСА (медиана 2,5 года), БП (медиана 3 года) и ПНП (медиана 3,5 года); значимость различий  $p<0,001$ .

Для дальнейшего корреляционного анализа учитывалось наличие асимметрии моторных проявлений в начале заболевания. У всех пациентов из основной группы дебют заболевания был односторонним: в 55,6% случаев отмечалось первоначальное вовлечение левых конечностей, в 44,4% – правых. Необходимо отметить, что по мере течения нейродегенеративного процесса наблюдалось сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне. В противоположность БП, при ЭТ у большинства пациентов отмечалось симметричное вовлечение верхних конечностей (76,2%), тогда как левосторонний дебют наблюдался только у 6 пациентов (14,3%), правосторонний – у 4 пациентов (9,5%).

Таблица 3. Характеристики обследованных больных.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Группы					Р	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
		Основная группа	Группа сравнения			Контрольная группа		
			БП (1) n=90	ЭТ (2) n=42	МСА (3) n=20			
Пол, n (%)	Мужской	39 (43,3)	18 (42,9)	8 (40,0)	11 (55,0)	30 (50,0)	0,782	P <sub>1-5</sub> =0,422
	Женский	51 (56,7)	24 (57,1)	12 (60,0)	9 (45,0)	30 (50,0)		
Возраст, Me [Q1–Q3]	Полных лет	59,0 [46,0–66,0]	65,0 [52,0–69,8]	62,0 [55,8–69,5]	64,0 [59,8–68,5]	57,0 [50,2–64,2]	<b>0,010</b>	<b>P<sub>1-4</sub>=0,045</b> <b>P<sub>4-5</sub>=0,034</b> P <sub>1-5</sub> = 0,804
Возраст дебюта заболевания, Me [Q1–Q3]	Полных лет	52,5 [41,2–61,5]	53,0 [40,2–60,0]	59,5 [53,2–68,2]	62,0 [54,8–65,0]	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>P<sub>1-4</sub>=0,005</b> <b>P<sub>2-4</sub>=0,005</b>
Длительность заболевания, Me [Q1–Q3]	Полных лет	3,0 [2,0–7,0]	7,0 [5,0–14,8]	2,5 [2,0–3,0]	3,5 [2,0–5,0]	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>P<sub>1-2</sub>= &lt;0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub>= &lt;0,001</b> <b>P<sub>2-4</sub>=0,001</b>
Латерализация симптомов в дебюте заболевания, n (%)	Правая сторона	40 (44,4)	4 (9,5)	10 (50,0)	5 (25,0)	–	<b>&lt;0,001</b>	–
	Левая сторона	50 (55,6)	6 (14,3)	6 (30,0)	4 (20,0)			
	Латерализация отсутствует	0 (0,0)	32 (76,2)	4 (20,0)	11 (55,0)			

Примечание: p – уровень значимости; Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили.

В случае ЭТ первоначальная асимметрия симптоматики, установленная у 10 пациентов ретроспективно, на момент исследования не отмечалась. Среди пациентов с атипичным паркинсонизмом наблюдался как одно-, так и двусторонний дебют заболевания, без существенных расхождений внутри групп.

Результаты исследования когнитивной и аффективной сфер представлены в таблице 4.

Медиана суммы баллов когнитивных нарушений в основной группе составила 27,0 [25,0–28,0], при этом отмечался довольно широкий разброс суммы баллов – от 15 до 30. Для всех пациентов из группы сравнения медиана суммы баллов когнитивных нарушений составила 26,0, что являлось пороговым значением для констатации нормального когнитивного профиля. Разброс баллов в группе сравнения был относительно невелик: 22–30 баллов у пациентов с ЭТ, 22–29 баллов у пациентов с ПНП и 24–30 баллов у пациентов с МСА. В ходе статистического анализа были выявлены значимые различия для пациентов с БП, ЭТ и атипичным паркинсонизмом при сравнении с субъектами из группы контроля, у которых определялось наибольшее среди всех испытуемых значение медианы суммы баллов по MoCA – 28,0 [27,0–30,0] (разброс баллов – от 24 до 30). При сравнении общего процента субъектов, имеющих когнитивные нарушения, в каждой из трех групп получены статистически значимые различия между пациентами с БП и здоровыми добровольцами.

По данным скрининга аффективной сферы пациенты с МСА занимают лидирующую позицию по величине медианы суммы баллов тревоги – 8,0 [7,0–9,2]. У пациентов с БП и ЭТ показатели выраженности тревоги имели минимальные различия: 6,0 баллов [3,2–9,0] у пациентов с БП против 6,5 баллов [4,0–8,8] у пациентов с ЭТ. Среди всех испытуемых только у пациентов с ПНП не выявлено ни одного случая клинически выраженной тревоги. Также у этих пациентов медиана баллов тревоги была сравнительно невелика – 5,0 баллов [2,0–7,0], и она статистически не отличалась от таковой у здоровых добровольцев.

Схожая картина наблюдалась и при изучении наличия депрессии и степени ее выраженности: так, наибольшая медиана суммы баллов депрессии определялась у пациентов с МСА – 8,5 баллов [5,8–10,2]; значение медиан у пациентов с БП и ЭТ было равнозначным и составило 5,0 баллов с небольшим различием в величинах нижнего и верхнего квартилей (БП – 2,0–8,0; ЭТ – 2,2–8,0).

Таблица 4. Анализ когнитивных и психоэмоциональных нарушений.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Группы					р	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
		Основная группа	Группа сравнения			Контрольная группа		
			БП (1) n=90	ЭТ (2) n=42	МСА (3) n=20			
MoCA, Me [Q1–Q3], разброс (min; max)	Баллы	27,0 [25,0–28,0] (15,0; 30,0)	26,0 [25,0–29,0] (22,0; 30,0)	26,0 [26,0–27,2] (24,0; 30,0)	26,0 [23,8–27,2] (22,0; 29,0)	28,0 [27,0–30,0] (24,0; 30,0)	<b>&lt;0,001</b>	<b>P<sub>5-1</sub>= &lt;0,001</b> <b>P<sub>5-2</sub>=0,011</b> <b>P<sub>5-3</sub>=0,030</b> <b>P<sub>5-4</sub>= &lt;0,001</b>
Когнитивные нарушения по результатам MoCA, n (%)	Норма (26-30 баллов)	57 (63,3)	30 (71,4)	17 (85,0)	13 (65,0)	53 (88,3)	<b>0,008</b>	<b>P<sub>1-5</sub>=0,007</b>
	Когнитивные нарушения (<26 баллов)	33 (36,7)	12 (28,6)	3 (15,0)	7 (35,0)	7 (11,7)		
HADS, тревога Me [Q1–Q3], разброс (min; max)	Баллы	6,0 [3,2–9,0] (0,0; 19,0)	6,5 [4,0–8,8] (1,0; 12,0)	8,0 [7,0–9,2] (0,0; 14,0)	5,0 [2,0–7,0] (0,0; 9,0)	3,0 [2,0–7,0] (0,0; 12,0)	<b>&lt;0,001</b>	<b>P<sub>5-1</sub>=0,027</b> <b>P<sub>5-2</sub>=0,044</b> <b>P<sub>5-3</sub>=0,001</b>
Наличие тревоги по результатам HADS, n (%)	Норма (0-7 баллов)	59 (65,6)	24 (57,1)	9 (45,0)	16 (80,0)	47 (78,3)	0,071	
	Субклинически выраженная тревога (8-10 баллов)	22 (24,4)	15 (35,7)	7 (35,0)	4 (20,0)	9 (15,0)		
	Клинически выраженная тревога (≥11)	9 (10,0)	3 (7,1)	4 (20,0)	0 (0,0)	4 (6,7)		



Таблица 4 – продолжение.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Группы					P	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
		Основная группа	Группа сравнения			Контрольная группа		
			БП (1) n=90	ЭТ (2) n=42	МСА (3) n=20			
HADS, депрессия Me [Q1–Q3], разброс (min; max)	Баллы	5,0 [2,0–8,0] (0,0; 19,0)	5,0 [2,2–8,0] (1,0; 20,0)	8,5 [5,8–10,2] (2,0; 20,0)	7,5 [4,0–11,2] (0,0; 18,0)	2,0 [0,0–5,0] (0,0; 10,0)	<b>&lt;0,001</b>	<b>P<sub>5-1,2,3,4</sub> = &lt;0,001</b>
Наличие депрессии по результатам HADS, n (%)	Норма (0-7 баллов)	60 (66,7)	29 (69,0)	7 (35,0)	10 (50,0)	55 (91,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>P<sub>1-5</sub> = 0,010</b> <b>P<sub>2-5</sub> = 0,030</b> <b>P<sub>3,4-5</sub> = &lt;0,001</b>
	Субклинически выраженная депрессия (8- 10 баллов)	22 (24,4)	8 (19,0)	8 (40,0)	4 (20,0)	5 (8,3)		
	Клинически выраженная депрессия (≥11)	8 (8,9)	5 (11,9)	5 (25,0)	6 (30,0)	0 (0,0)		

Примечание: p – уровень значимости; Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили; min – минимальное значение; max – максимальное значение.

Отличительной чертой данного тестирования от тестирования на наличие тревоги, являлись результаты пациентов с ПНП, медиана суммы баллов депрессии у которых составила 7,5 [4,0–11,2] и была второй по величине среди всех полученных значений. В групповом анализе были выявлены статистически значимые различия между пациентами с двигательными расстройствами и здоровыми субъектами.

Распределение пациентов с БП по формам заболевания и стадиям нейродегенеративного процесса по функциональной шкале Хен–Яра представлено в таблице 5.

**Таблица 5.** Характеристика пациентов с болезнью Паркинсона

Показатель	Категории	n (%)
Форма заболевания	Смешанная	80 (88,9)
	Акинетико-ригидная	8 (8,9)
	Дрожательная	2 (2,2)
Стадия по Хен–Яру	1 стадия	26 (28,9)
	2 стадия	34 (37,8)
	3 стадия	30 (33,3)

В основной группе преобладали пациенты со смешанной формой БП – 80 больных (88,9%), тогда как акинетико-ригидная форма диагностирована у 8 пациентов (8,9%), а дрожательная – всего лишь у 2 пациентов (2,2%). При распределении пациентов по стадийности заболевания получены относительно равные по размерам подгруппы: 26 пациентов с 1 стадией (28,9%), 34 пациента со 2 стадией (37,8%) и 30 пациентов с 3 стадией (33,3%).

Выраженность двигательных нарушений и немоторных проявлений у пациентов с БП, оцененных с помощью международных стандартизированных шкал (см. раздел 2.3.1), представлены в таблице 6.

Исходя из таблицы 6, при объективной оценке двигательных нарушений у пациентов с БП (III часть шкалы MDS-UPDRS) на момент окончания/отсутствия действия принимаемых противопаркинсонических препаратов (off-период) медиана суммы баллов, демонстрирующих тяжесть состояния, составила 35,0 [23,2–47,8], что, учитывая максимально возможное количество баллов по данной субшкале (72

балла), расценивалось как умеренное ухудшение моторных функций.

**Таблица 6.** Основные характеристики пациентов с болезнью Паркинсона по функциональным шкалам.

Шкалы/субшкалы	Me	Q1–Q3	min	max
MDS UPDRS I часть (немоторные аспекты)	9,0	6,2–15,0	0,0	26,0
MDS UPDRS II часть (моторные аспекты)	7,5	4,0–14,0	0,0	34,0
MDS UPDRS III часть в off-периоде (двигательные функции)	35,0	23,2–47,8	8,0	70,0
MDS UPDRS IV часть (моторные осложнения)	0,0	0,0–0,0	0,0	9,0
MDS UPDRS (общее количество баллов)	48,0	37,2–75,5	18,0	123,0
NMSQuest (немоторные проявления)	8,0	5,0–11,0	0,0	19,0
PDQ-39 (качество жизни)	27,0	16,8–53,8	1,0	96,0

*Примечание:* обозначение как в таблице 4.

Следует отметить, что по результатам I (немоторные аспекты) и II (моторные аспекты) частей MDS-UPDRS, большее влияние на качество жизни пациентов оказывали немоторные проявления заболевания – медиана суммы баллов 9,0 [6,2–15,0], чем моторные – медиана суммы баллов 7,5 [4,0–14,0]. Помимо I части MDS-UPDRS, выраженность немоторных симптомов отдельно оценивалась по шкале NMSQuest – медиана суммы баллов 8,0 [5,0–11,0], что также свидетельствует о клинически значимом влиянии немоторных симптомов на общее состояние больных. Моторные флюктуации и/или лекарственные дискинезии присутствовали у 14 пациентов с БП, однако их выраженность в большинстве случаев была незначительной, и только у одного пациента достигала 9 баллов. Медиана значений показателя общего счета по шкале MDS-UPDRS составила 48,0 [37,2–75,5]. По данным самоопросника медиана суммы баллов, указывающих на степень ухудшения качества жизни, составила 27,0 [16,8–53,8].

## 3.2. Клинико-нейровизуализационный анализ

### 3.2.1. Визуализация нигросомы-1

Анализ изображений осуществлялся двумя сотрудниками отделения лучевой

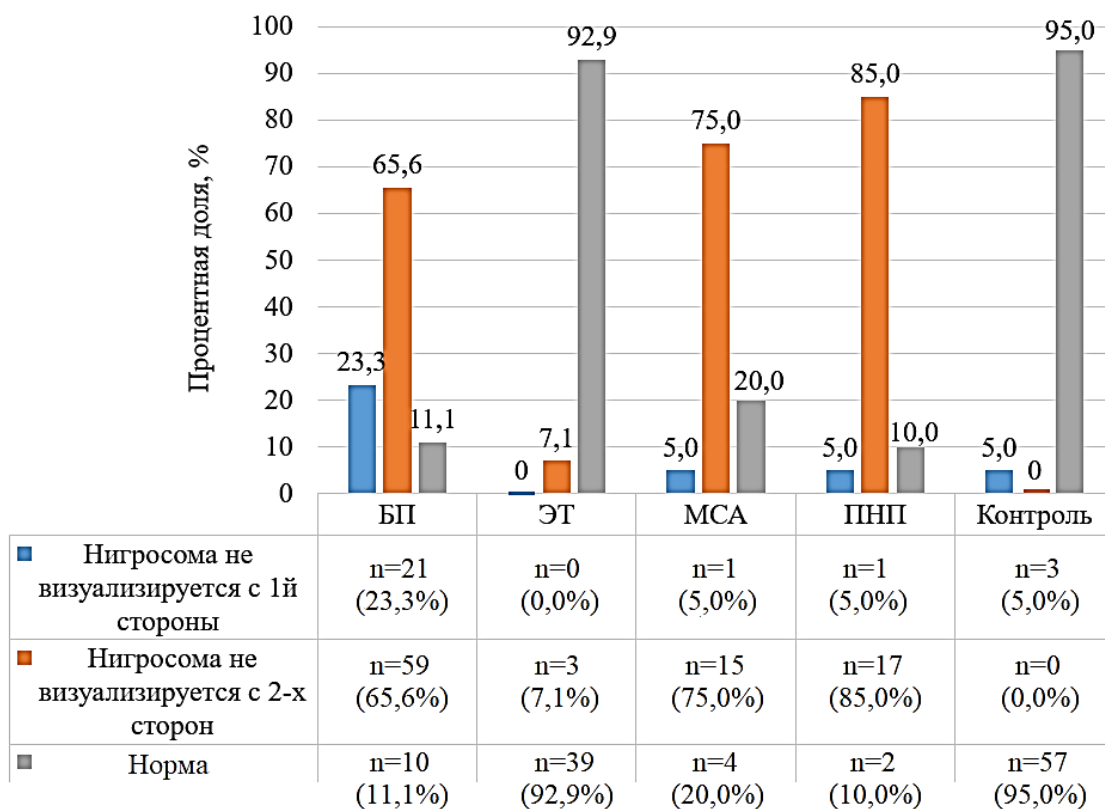
диагностики, имеющими различный профессиональный стаж: 5 лет (эксперт 1) и 20 лет (эксперт 2). Данные, полученные в ходе визуального анализа, представлены в таблице 7.

**Таблица 7.** Данные визуализации нигросомы-1 у всех участников исследования двумя экспертами лучевой диагностики.

Визуализация нигросомы-1	Эксперт 1			Эксперт 2		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ
Нигросома-1 не визуализируется с одной стороны (патология)	24	10,3	6,7–15,0	26	11,2	7,5–16,0
Нигросома-1 не визуализируется с 2-х сторон (патология)	91	39,2	32,9–45,8	94	40,5	34,1–47,1
Нигросома-1 визуализируется с 2-х сторон (норма)	117	50,4	43,8–57,0	112	48,3	41,7–54,9

*Примечание:* эксперт 1 – сотрудник отделения лучевой диагностики со стажем работы 5 лет; эксперт 2 – сотрудник отделения лучевой диагностики со стажем работы 20 лет.

Доля противоречий экспертов между собой составила 3,9%: различия касались данных визуализации 6 пациентов с БП, 2 здоровых добровольцев и 1 пациента с МСА. Для определения степени согласия мнений двух экспертов, оценивающих одни и те же изображения, был рассчитан показатель каппы Коэна (к), составивший 0,934. Данный показатель является стандартизированным и интерпретируется следующим образом:  $k \leq 0$  указывает на отсутствие согласия;  $k \leq 0,20$  – незначительное согласие;  $k = 0,21–0,40$  — слабое согласие;  $k = 0,41–0,60$  — умеренное согласие;  $k = 0,61–0,80$  – существенное согласие;  $k > 0,80$  – почти полное согласие;  $k = 1$  указывает на абсолютное согласие [McHugh M.L. et al., 2012]. Таким образом, по данному нейровизуализационному параметру в настоящем исследовании показано высокое соответствие оценок специалистов, не зависящее от их экспертного уровня. В статистическом анализе использовались данные, полученные экспертом 2. Результаты визуализации нигросомы-1 у всех участников исследования представлены на рисунке 10.



**Рисунок 10.** Визуализация нигросомы-1.

Отдельно были проанализированы пациенты с наследственными моногенными формами БП (n=5). По данным нейровизуализационного обследования у 2 пациентов отмечались сохранный нигросома-1 с 2-х сторон, у 2 – двустороннее исчезновение нигросомы-1, и у 1 – нигросома-1 визуализировалась только с одной стороны. Более подробная информация о данных пациентах представлена в таблице 8.

**Таблица 8.** Визуализация нигросомы-1 у пациентов с моногенными формами БП.

Пациент	Мутация	Пол/ Возраст	Продолжи- тельность БП	Стадия по Хен – Яру	Визуализация нигросомы-1
К.	Мутация G2019S в гене <i>LRRK2</i>	Жен/ 66 лет	2 года	3 стадия	Визуализируется с 2-х сторон
М.	Гетерозиготная дупликация 2 экзона в гене <i>PARK2</i>	Жен/ 19 лет	2 года	1 стадия	Визуализируется с 2-х сторон

Таблица 8 – продолжение.

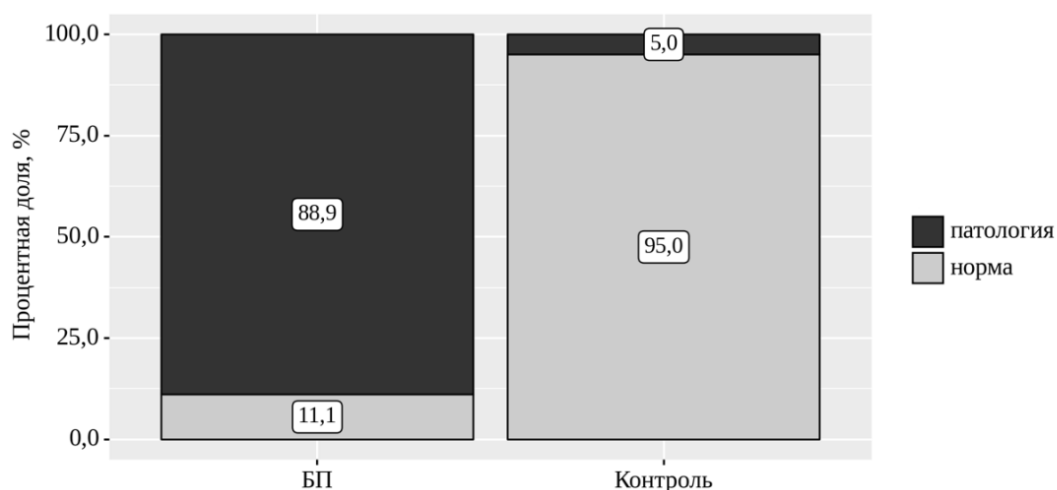
Пациент	Мутация	Пол/ Возраст	Продолжи- тельность БП	Стадия по Хен – Яру	Визуализация нигрсомы-1
С.	Гетерозиготная делеция 2 и 3 экзонов в гене <i>PARK2</i>	Жен/ 29 лет	8 лет	3 стадия	Отсутствует с 2-х сторон
Р.	Гетерозиготная дупликация 1 экзона в гене <i>DJ-1</i>	Жен/ 75 лет	21 год	2 стадия	Отсутствует с 2-х сторон
П.	Гетерозиготная делеция 3 и 4 экзонов в гене <i>PARK2</i>	Жен/ 47 лет	19 лет	3 стадия	Отсутствует с 1-й стороны

Следующим этапом проводилось попарное сравнение полученных нейровизуализационных данных пациентов из основной группы с пациентами из группы сравнения и со здоровыми добровольцами. Полученные результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9. Попарные сравнения визуализации нигрсомы-1.

Визуализация нигрсомы-1	БП (1)	ЭТ (2)	МСА (3)	ПНП (4)	Контроль (5)	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
Одно-/двустороннее исчезновение нигрсомы-1 (патология), n (%)	80 (88,9)	3 (7,1)	16 (80,0)	18 (90,0)	3 (5,0)	<b><math>P_{1-5} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{1-2} &lt; 0,001</math></b> $P_{1-3,4} = 0,518$ $P_{2-5} = 0,688$ $P_{3-4} = 0,661$ <b><math>P_{2-3,4} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{5-3,4} &lt; 0,001</math></b>
Двусторонняя визуализация нигрсомы-1 (норма), n (%)	10 (11,1)	39 (92,9)	4 (20,0)	2 (10,0)	57 (95,0)	

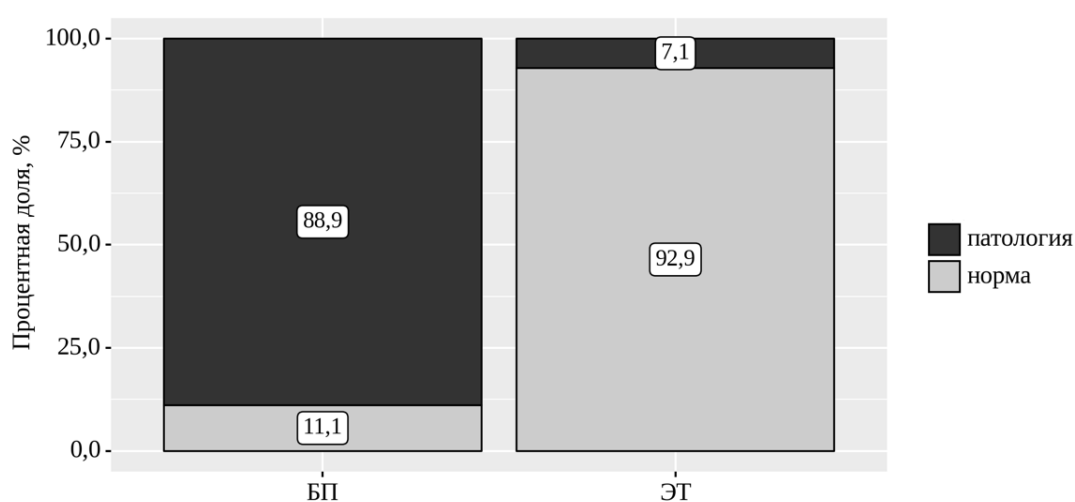
Как видно из таблицы 9, при сравнении нейровизуализационных данных пациентов с БП и здоровыми добровольцами были получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты представлены на рисунке 11.



**Рисунок 11.** Визуализация нигросомы-1 у пациентов из основной и контрольной групп.

Шансы наличия ДНГ с двух сторон в группе контроля были выше в 152,0 раза по сравнению с основной группой; различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 40,033–577,128). Таким образом, показана высокая диагностическая значимость визуализации нигросомы-1 при дифференцировании БП от нормы: чувствительность и специфичность данного метода составили 88,9% и 95% соответственно (рисунок 11).

При сравнении нейровизуализационных данных пациентов с БП и пациентов с ЭТ были также получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Данные результаты представлены на рисунке 12.



**Рисунок 12.** Визуализация нигросомы-1 у пациентов с БП и ЭТ.

Шансы наличия ДНГ с двух сторон у пациентов с ЭТ были выше в 104,0 раза, по сравнению с таковыми у пациентов с БП; различия шансов были статистически

значимыми (95% ДИ: 27,075–399,487). Чувствительность и специфичность данного метода в дифференцировании БП от ЭТ составили 88,9% и 92,9% соответственно (рисунок 12).

В ходе проведенного статистического анализа значимых различий при визуализации нигросомы-1 между пациентами с БП и пациентами с атипичным паркинсонизмом выявлено не было ( $p=0,518$ ). Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что данная методика не позволяет дифференцировать БП от МСА и ПНП.

Определенный интерес представлял анализ нейровизуализационных данных при сравнении пациентов с ЭТ, МСА, ПНП и здоровых добровольцев между собой. Так, мы не выявили значимых различий при визуализации нигросомы-1 у здоровых добровольцев и пациентов с ЭТ ( $p=0,688$ ). Показатели визуализации нигросомы-1 у пациентов с МСА статистически не отличались от таковых у пациентов с ПНП ( $p=0,661$ ). В свою очередь, различия между пациентами с МСА, ПНП и пациентами с ЭТ, здоровыми добровольцами были ожидаемо значимыми ( $p_{\text{МСА,ПНП-ЭТ}} < 0,001$ ;  $p_{\text{МСА,ПНП-контроль}} < 0,001$ ).

### *3.2.2. Сопоставление клинических данных с данными визуализации нигросомы-1*

*1) Клинико-нейровизуализационные сопоставления данных участников в основной группе.*

В основной группе изучалась взаимосвязь пола, возраста пациентов на момент проведения исследования и на момент дебюта БП, длительности, стадии и формы заболевания, а также выраженности двигательных нарушений и немоторной симптоматики с исчезновением нигросомы-1. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Пол, возраст пациентов на момент исследования на момент дебюта заболевания, длительность, стадия и форма БП не оказывали существенного влияния на изменение ДНГ. При сравнении тяжести течения БП по шкале MDS UPDRS у пациентов с различными сигнальными характеристиками от ЧС, мы получили статистически значимые различия по результатам тестирования на выраженность немоторных симптомов ( $p=0,030$ ), нарушений двигательной сферы ( $p=0,020$ ) и, как следствие, по сумме баллов всех субшкал MDS UPDRS ( $p=0,013$ ).



Таблица 10. Клинико-нейровизуализационные корреляции в основной группе.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Визуализация нигросомы-1			P
		Нигросома-1 не визуализируется с 1-й стороны (n=21)	Нигросома-1 не визуализируется с 2-х сторон (n=59)	Нигросома-1 визуализируется с 2-х сторон (n=10)	
Пол, n (%)	Мужской	10 (47,6)	25 (42,4)	4 (40,0)	0,894
	Женский	11 (52,4)	34 (57,6)	6 (60,0)	
Возраст, Me [Q1–Q3]	Полных лет	61,0 [47,0–66,0]	59,0 [46,0–65,5]	54,5 [45,2–59,0]	0,496
Возраст дебюта БП, Me [Q1–Q3]	Полных лет	51,0 [43,0–62,0]	53,0 [41,5–61,0]	51,5 [33,0–56,8]	0,678
Длительность БП, Me [Q1–Q3]	Полных лет	4,0 [2,0–7,0]	3,0 [2,0–8,0]	2,5 [2,0–3,8]	0,629
Стадия БП по Хен–Яру, n (%)	1 стадия	10 (47,6)	13 (22,0)	3 (30,0)	0,082
	2 стадия	5 (23,8)	23 (39,0)	6 (60,0)	
	3 стадия	6 (28,6)	23 (39,0)	1 (10,0)	
Форма БП, n (%)	Смешанная	18 (85,7)	52 (88,1)	10 (100)	0,721
	Акинетико- ригидная	2 (9,5)	6 (10,2)	0 (0,0)	
	Дрожательная	1 (4,8)	1 (1,7)	0 (0,0)	
MDS UPDRS I часть (немоторные аспекты), Me [Q1–Q3]	Баллы	8,0 [4,0–12,0]	11,0 [7,0–16,5]	8,0 [7,0–10,5]	<b>0,030</b>
MDS UPDRS II часть (моторные аспекты), Me [Q1–Q3]	Баллы	7,0 [5,0–10,0]	8,0 [5,0–15,0]	4,5 [1,5–12,5]	0,293

Таблица 10 – продолжение.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Визуализация нигросомы-1			P
		Нигросома-1 не визуализируется с 1-й стороны (n=21)	Нигросома-1 не визуализируется с 2-х сторон (n=59)	Нигросома-1 визуализируется с 2-х сторон (n=10)	
MDS UPDRS III часть в off-периоде (двигательные функции), Me [Q1–Q3]	Баллы	26,0 [18,0–35,0]	40,0 [26,0–50,5]	28,0 [18,8–40,0]	<b>0,020</b>
MDS UPDRS IV часть (моторные осложнения), Me [Q1–Q3]	Баллы	0,0 [0–0]	0,0 [0–0]	0,0 [0–0]	0,523
MDS UPDRS (общее количество баллов), Me [Q1–Q3]	Баллы	40,0 [32,0–46,0]	56,0 [39,5–82,0]	45,5 [28,8–56,0]	<b>0,013</b>
NMSQuest (немоторные проявления), Me [Q1–Q3]	Баллы	8,0 [5,0–10,0]	8,0 [5,0–11,5]	9,0 [7,2–10,0]	0,658
PDQ-39 (качество жизни), Me [Q1–Q3]	Баллы	23,0 [16,0–35,0]	30,0 [20,0–55,0]	26,5 [19,5–31,5]	0,352
MoCA, Me [Q1–Q3]	Баллы	27,0 [26,0–28,0]	26,0 [24,5–28,0]	26,0 [25,0–27,0]	0,439
HADS, тревога Me [Q1–Q3]	Баллы	6,0 [4,0–7,0]	6,0 [3,0–9,5]	5,5 [4,0–6,8]	0,610
HADS, депрессия Me [Q1–Q3]	Баллы	3,0 [1,0–6,0]	6,0 [3,0–8,0]	6,0 [2,5–8,8]	0,074

Примечание: p - уровень значимости; Me - медиана; Q1–Q3 - верхний и нижний квартили.

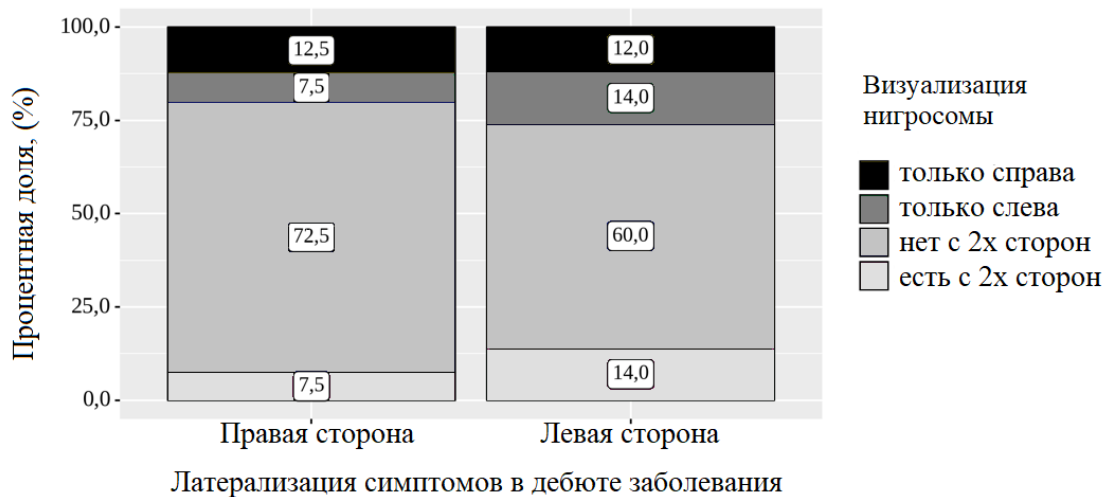
Следует отметить, что различия наблюдались только между пациентами с одно- и двусторонним исчезновением нигросомы-1: так выраженность немоторных проявлений, двигательных нарушений и итоговая оценка тяжести течения БП у пациентов с полным отсутствием визуализации нигросом были больше, чем у пациентов с одной сохранной нигросомой ( $p=0,043$ ,  $p=0,034$  и  $p=0,022$  соответственно). При этом различия в вышеуказанных показателях между пациентами с одно/двусторонним отсутствием визуализации нигросомы-1 и пациентами с интактными нигросомами не наблюдалось ( $p=0,325$ ,  $p=0,235$  и  $p=0,230$  соответственно).

Выраженность немоторной симптоматики, оцениваемая с помощью опросника NMSQuest, скрининга когнитивных и аффективных нарушений и показатели качества жизни пациентов не отличались среди субъектов из основной группы с различным паттерном визуализации ДНГ.

Отдельным аспектом данного исследования являлось изучение зависимости между стороной клинических проявлений БП при ее манифестации и стороной структурных изменений ЧС. Так, среди всех пациентов с правосторонним дебютом симптоматики ( $n=40$ ) исчезновение нигросомы-1 в правой ножке мозга наблюдалось у 5 испытуемых (12,5%), в левой ножке мозга – у 3 испытуемых (7,5%), билатерально – у 29 испытуемых (72,5%) и у 3 испытуемых (7,5%) нигросома-1 была интактна с двух сторон. Среди пациентов с левосторонним дебютом симптоматики ( $n=50$ ) исчезновение нигросомы-1 в правой ножке мозга зафиксировано у 6 испытуемых (12,0%), в левой ножке – у 7 испытуемых (14,0%), билатерально – у 30 испытуемых (60,0%) и у 7 испытуемых (14,0%) нигросома-1 была сохранна с двух сторон. Вышеуказанные данные проиллюстрированы на рисунке 13.

При сопоставлении стороны исчезновения нигросомы-1 со стороной клинических проявлений нам не удалось установить какую-либо закономерность ( $p=0,527$ ).

Мы также проанализировали пациентов с БП, у которых отмечалось исключительно одностороннее исчезновение нигросомы-1 ( $n=21$ ), на предмет возможной связи между стороной структурных изменений ЧС и стороной клинических проявлений при манифестации БП. Полученные результаты представлены в таблице 11. Статистически значимой связи не обнаружено ( $p=0,659$ ).



**Рисунок 13.** Визуализация нигросомы-1 в зависимости от латерализации симптоматики в дебюте БП.

**Таблица 11.** Латерализация симптомов БП у пациентов с односторонним отсутствием визуализации нигросомы-1.

Категории	Латерализация симптомов в дебюте заболевания		p
	Правая сторона	Левая сторона	
Исчезновение нигросомы-1 в правой ножке мозга	5 (62,5)	6 (46,2)	0,659
Исчезновение нигросомы-1 в левой ножке мозга	3 (37,5)	7 (53,8)	

Примечание: p - уровень значимости.

2) Клинико-нейровизуализационные сопоставления данных участников в группе сравнения.

В группе сравнения также изучалось влияние пола, возраста на момент проведения исследования и в дебюте заболевания, длительности заболевания, выраженности когнитивных и психоэмоциональных нарушений на вовлечение нигросом в нейродегенеративный процесс. Анализировалась связь между нейровизуализационными данными и латерализацией клинической симптоматики в дебюте заболевания.

Среди пациентов с ЭТ при клинико-нейровизуализационном анализе мы не получили каких-либо статистически значимых различий между пациентами с отсутствием нигросом (n=3) и пациентами с сохранными нигросомами (n=39). Полученные результаты представлены в таблице 12.

**Таблица 12.** Клинико-нейровизуализационные корреляции у пациентов с ЭТ.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Визуализация нигросомы-1		p
		Нигросома-1 не визуализируется с 2-х сторон (n=3)	Нигросома-1 визуализируется с 2-х сторон (n=39)	
Пол, n (%)	Мужской	0 (0,0)	18 (46,2)	0,247
	Женский	3 (100)	21 (53,8)	
Возраст, Me [Q1–Q3]	Полных лет	72,0 [68,5–73,5]	65,0 [50,5–68,5]	0,066
Возраст дебюта, Me [Q1–Q3]	Полных лет	62,0 [53,5–65,0]	53,0 [40,0–59,5]	0,203
Длительность, Me [Q1–Q3]	Полных лет	10,0 [8,5–15,0]	7,0 [4,5–14,5]	0,326
MoCA, Me [Q1–Q3]	Баллы	26,0 [26,0–26,0]	26,0 [25,0–29,0]	0,655
HADS, тревога Me [Q1–Q3]	Баллы	6,0 [6,0–6,5]	7,0 [3,5–9,0]	0,863
HADS, депрессия Me [Q1–Q3]	Баллы	6,0 [5,5–9,0]	5,0 [2,0–8,0]	0,314
Дебют симптоматики, n (%)	Левосторонний	1 (33,3)	5 (12,8)	0,172
	Правосторонний	1 (33,3)	3 (7,7)	
	Без асимметрии клинической симптоматики	1 (33,3)	31 (79,5)	

*Примечание:* p - уровень значимости; Me - медиана; Q1–Q3 - верхний и нижний квартили.

Пациенты с атипичным паркинсонизмом ввиду небольшого размера выборки делились на две небольшие подгруппы: испытуемые с двусторонней визуализацией нигросомы-1 и испытуемые с отсутствием (как одно-, так и двусторонним) нигросомы-1.

У пациентов с МСА отсутствие визуализации нигросомы-1 наблюдалось при более длительном течении заболевания ( $p=0,008$ ). Еще одним существенным различием между указанными подгруппами являлся уровень тревоги: так, у испытуемых с одно/двусторонним отсутствием визуализации ДНГ наблюдалась повышенная тревожность по сравнению с испытуемыми без структурных изменений ЧС ( $p=0,025$ ). Других статистически значимых корреляций установить не удалось. Полученные результаты представлены в таблице 13.

**Таблица 13.** Клинико-нейровизуализационные корреляции у пациентов с МСА.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Визуализация нигросомы-1		p
		Одно/двустороннее отсутствие визуализации нигросомы-1 (n=16)	Нигросома-1 визуализируется с 2-х сторон (n=4)	
Пол, n (%)	Мужской	6 (37,5)	2 (50,0)	1,000
	Женский	10 (62,5)	2 (50,0)	
Возраст, Me [Q1–Q3]	Полных лет	60,0 [51,5–71,0]	64,5 [62,2–66,8]	0,570
Возраст дебюта, Me [Q1–Q3]	Полных лет	56,0 [49,8–69,0]	63,0 [61,2–65,0]	0,449
Длительность, Me [Q1–Q3]	Полных лет	3,0 [2,0–3,2]	1,0 [1,0–1,2]	<b>0,008</b>
MoCA, Me [Q1–Q3]	Баллы	26,0 [26,0–27,2]	26,0 [25,8–26,5]	0,613
HADS, тревога Me [Q1–Q3]	Баллы	8,0 [7,0–10,2]	6,0 [3,8–7,0]	<b>0,025</b>
HADS, депрессия Me [Q1–Q3]	Баллы	9,5 [6,8–11,2]	6,5 [4,2–8,0]	0,106
Дебют симптоматики, n (%)	Левосторонний	6 (37,5)	0 (0,0)	0,153
	Правосторонний	8 (50,0)	2 (50,0)	
	Без асимметрии клинической симптоматики	2 (12,5)	2 (50,0)	

*Примечание:* обозначения как в таблице 12.

В группе пациентов с ПНП статистически значимые различия были выявлены только при сравнении степени выраженности тревоги между испытуемыми с наличием и отсутствием визуализации нигросомы-1 ( $p=0,041$ ): более высокий уровень тревоги наблюдался у пациентов с сохранными нигросомами. Однако следует отметить, что размер указанных подгрупп (18 пациентов с различными вариантами исчезновения нигросомы-1 и всего 2 пациента с сохранными нигросомами) не позволяет однозначно утверждать о существовании связи между аффективной сферой и вовлечением нигросом в нейродегенеративный процесс. Данные клинико-нейровизуализационного анализа для пациентов с ПНП представлены в таблице 14.

**Таблица 14.** Клинико-нейровизуализационные корреляции у пациентов с ПНП.

Показатель	Категории/ Единицы измерения	Визуализация нигросомы-1		p
		Одно/двустороннее отсутствие визуализации нигросомы-1 (n=18)	Нигросома-1 визуализируется с 2-х сторон (n=2)	
Пол, n (%)	Мужской	10 (55,6)	1 (50,0)	1,000
	Женский	8 (44,4)	1 (50,0)	
Возраст, Me [Q1–Q3]	Полных лет	71,0 [67,5–74,5]	64,0 [59,2–68,0]	0,340
Возраст дебюта, Me [Q1–Q3]	Полных лет	62,0 [54,2–65,0]	67,0 [63,5–70,5]	0,448
Длительность, Me [Q1–Q3]	Полных лет	3,0 [2,0–5,0]	4,0 [4,0–4,0]	0,608
MoCA, Me [Q1–Q3]	Баллы	26,0 [23,2–27,5]	26,5 [26,2–26,8]	0,479
HADS тревога, Me [Q1–Q3]	Баллы	5,0 [2,0–6,0]	9,0 [9,0–9,0]	<b>0,041</b>
HADS депрессия, Me [Q1–Q3]	Баллы	7,0 [4,0–9,0]	13,0 [12,5–13,5]	0,057
Дебют симптоматики, n (%)	Левосторонний	4 (22,2)	0 (0,0)	0,603
	Правосторонний	4 (22,2)	1 (50,0)	
	Без асимметрии клинической симптоматики	10 (55,6)	1 (50,0)	

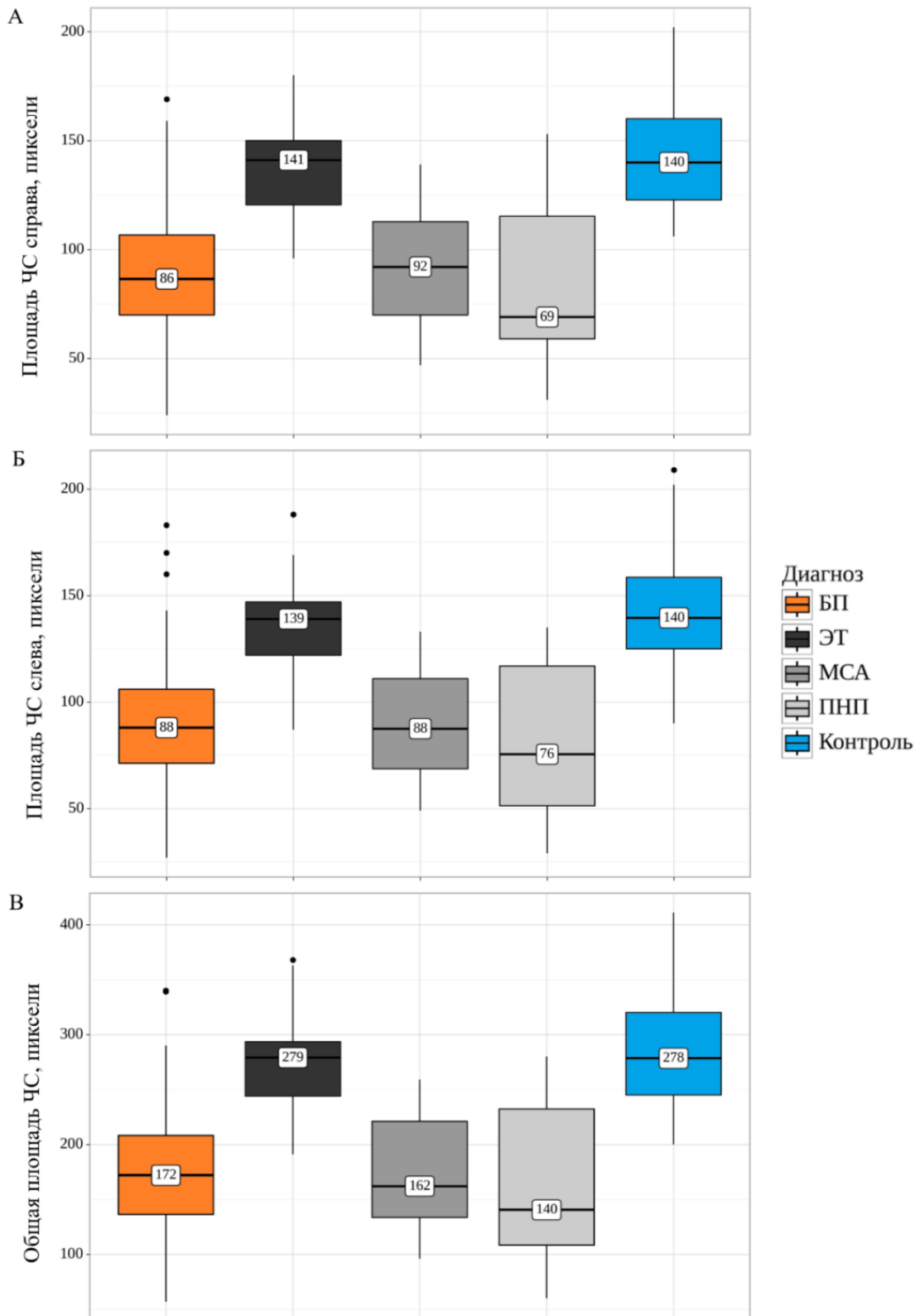
Примечание: обозначения как в таблице 12.

### 3) Клинико-нейровизуализационные сопоставления данных участников в контрольной группе

Из 60 испытуемых из группы контроля у троих наблюдалось одностороннее исчезновение нигросомы-1. Данные субъекты не отличались по уровню тревоги ( $p=0,620$ ), депрессии ( $p=0,757$ ) или по выраженности когнитивных расстройств ( $p=0,651$ ) от остальных участников группы.

#### 3.2.3. Расчет площади ЧС по данным НМ-МРТ

Показатели медиан площади ЧС в правой и левой ножках мозга, а также общей площади ЧС всех испытуемых из трех групп изображены на рисунке 14.



**Рисунок 14.** Медиана площади ЧС у испытуемых из основной группы, группы сравнения и контроля. А: медиана площади ЧС в правой ножке среднего мозга; Б: медиана площади ЧС в левой ножке среднего мозга; В: медиана общей площади ЧС.

Наибольшие значения площади ЧС были получены у испытуемых из группы контроля и у пациентов с ЭТ. У здоровых добровольцев медиана площади ЧС в правой и левой ножке среднего мозга составила 140 пикселей, а медиана общей



площади ЧС – 278 пикселей. У пациентов с ЭТ данные показатели незначительно отличались от таковых у испытуемых из группы контроля (141, 139 и 279 пикселей соответственно). Наименьшие значения площади ЧС получены у пациентов с ПНП: медиана площади ЧС справа составила 69 пикселей, слева – 76 пикселей, общей площади – 140 пикселей. Медиана площади ЧС у пациентов с МСА и БП была несколько больше, чем у пациентов с ПНП, но значительно меньше, чем у испытуемых из группы контроля и пациентов с ЭТ. Так, для пациентов с БП медиана площади ЧС в правой ножке среднего мозга составила 86 пикселей; медиана площади ЧС в левой ножке незначительно отличалась от таковой на контрлатеральной стороне и составила 88 пикселей, а медиана общей площади ЧС составила 172 пикселя. У пациентов с МСА медианы площадей ЧС справа, слева и с двух сторон составили соответственно 92, 88 и 162 пикселей.

Для обнаружения статистически значимых различий между изучаемыми группами были выполнены попарные сравнения показателей площади ЧС в правой и левой ножках мозга, общей площади ЧС.

*1) Площадь ЧС в правой ножке мозга.*

Полученные результаты при сравнении площади ЧС в правой ножке мозга у испытуемых из основной группы (БП), группы сравнения (ЭТ, МСА, ПНП) и группы контроля (здоровые добровольцы) представлены в таблице 15.

**Таблица 15.** Анализ показателей площади ЧС справа по данным НМ-МРТ.

Группы	Площадь ЧС справа, пиксели				p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
	Me	Q1–Q3	min; max	n		
БП (1)	86	70–107	24; 169	90	<b>&lt; 0,001</b>	<b>P<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>1-5</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-4</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>3-5</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>4-5</sub> &lt; 0,001</b>
ЭТ (2)	141	120–150	96; 180	42		
МСА (3)	92	70–113	47; 139	20		
ПНП (4)	69	59–115	31; 153	20		
Контроль (5)	140	123–160	106; 202	60		

*Примечание:* p - уровень значимости; Me - медиана; Q1–Q3 - верхний и нижний квантили.

Медиана площади ЧС справа у пациентов с БП составила 86 пикселей [70–107], при этом разброс оцениваемого параметра являлся довольно большим:

минимальное значение площади ЧС составило 24 пикселя, максимальное – 169 пикселей.

Для пациентов с ЭТ медиана площади ЧС справа составила 141 пиксель [120–150]; (96; 180). Различия величин площади ЧС у пациентов с БП и ЭТ были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). У здоровых добровольцев медиана площади ЧС в правой ножке среднего мозга составила 140 пикселей [123–160]; (106; 202), и статистически не отличалась от таковой у пациентов с ЭТ ( $p = 0,516$ ), однако была значительно больше, чем у пациентов с БП ( $p < 0,001$ ). Медиана площади ЧС справа у пациентов с МСА составила 92 пикселя [70–113]; (47; 139), а у пациентов с ПНП – 69 пикселей [59–115]; (31; 153). Статистически значимой разницы величин площади ЧС в правой ножке мозга между пациентами с МСА и ПНП выявлено не было ( $p = 0,409$ ). Также мы не выявили значимой разницы между пациентами с БП и атипичным паркинсонизмом ( $p = 0,604$ ). Однако, как и в случае БП, у пациентов с атипичным паркинсонизмом площадь ЧС была существенно меньше, чем у пациентов с ЭТ и у испытуемых из группы контроля ( $p < 0,001$ ).

## 2) Площадь ЧС в левой ножке мозга.

Полученные результаты при сравнении площади ЧС в левой ножке мозга у испытуемых из основной группы (БП), группы сравнения (ЭТ, МСА, ПНП) и группы контроля (здоровые добровольцы) представлены в таблице 16.

**Таблица 16.** Анализ показателей площади ЧС слева по данным НМ-МРТ.

Группы	Площадь ЧС слева, пиксели				p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
	Me	Q1–Q3	min; max	n		
БП (1)	88	71–106	27; 183	90	<b>&lt; 0,001</b>	<b>P<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>1-5</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-4</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>3-5</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>4-5</sub> &lt; 0,001</b>
ЭТ (2)	139	122–147	87; 188	42		
МСА (3)	88	69–111	49; 133	20		
ПНП (4)	76	51–117	29; 135	20		
Контроль (5)	140	125–158	90; 209	60		

*Примечание:* обозначения как в таблице 15.

У пациентов с БП медиана площади ЧС в левой ножке составила 88 пикселей [71–106]; при этом, как и в случае оценки площади ЧС справа, отмечался большой

разброс оцениваемого параметра (27; 183). У здоровых добровольцев медиана ЧС в левой ножке не отличалась от таковой в правой ножке мозга – 140 пикселей, за исключением несколько отличного значения межквартирного интервала и показателей минимального и максимального размеров площади ЧС. По результатам U-теста, различия в величине площади ЧС в левой ножке мозга у пациентов с БП и у здоровых добровольцев носили статистически значимый характер ( $p < 0,001$ ). Медиана площади ЧС слева у пациентов с ЭТ составила 139 пикселей [122–147]; (49; 133), и была значительно больше, чем у пациентов с БП ( $p < 0,001$ ), но статистически не отличалась от таковой у испытуемых из группы контроля ( $p = 0,360$ ). Наименьший размер площади ЧС слева был в группе пациентов с ПНП: медиана площади составила 76 пикселей [51–117]; (29; 135). У пациентов с МСА медиана площади ЧС не отличалась от таковой у пациентов с БП – 88 пикселей. При сравнении данных показателей у пациентов с атипичным паркинсонизмом и БП значимых различий выявлено не было ( $p = 0,601$ ). Размеры площади ЧС слева у пациентов с МСА и ПНП были значительно меньше, чем у пациентов с ЭТ и у здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ).

### 3) Общая площадь ЧС.

В таблице 17 представлены результаты проведенного анализа общей площади ЧС у всех испытуемых, включенных в данное исследование.

**Таблица 17.** Анализ показателей общей площади ЧС по данным НМ-МРТ.

Группы	Общая площадь ЧС, пиксели				p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
	Me	Q1–Q3	min; max	n		
БП (1)	172	136–208	57; 340	90	<b>&lt; 0,001</b>	<b>P<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>1-5</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-4</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>3-5</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>4-5</sub> &lt; 0,001</b>
ЭТ (2)	279	244–294	191; 368	42		
МСА (3)	162	134–221	96; 259	20		
ПНП (4)	140	108–232	60; 280	20		
Контроль (5)	278	245–320	200; 411	60		

*Примечание:* обозначения как в таблице 15.

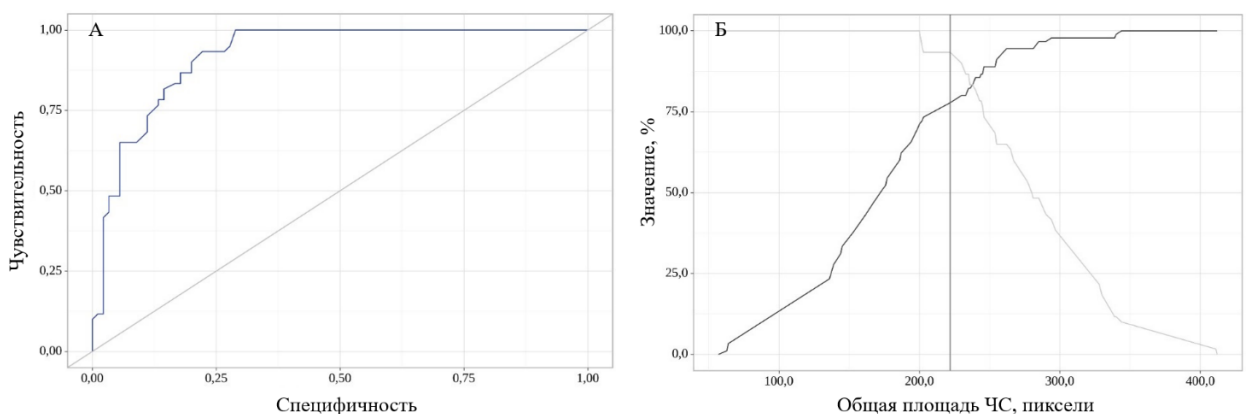
Общая площадь ЧС по данным НМ-МРТ у пациентов с БП была меньше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с ЭТ: медиана площади ЧС у испытуемых из

основной группы составила 172 пикселя [136–208]; (57; 340), тогда как у испытуемых из группы контроля медиана площади ЧС составила 278 пикселей [245–320]; (200; 411), а у пациентов с ЭТ – 279 пикселей [244–294]; (191;368). Различия между группами были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ПНП и МСА медиана площади ЧС составила 162 пикселя [134–221] и 140 пикселей [108–232] соответственно. Различия между пациентами с атипичным паркинсонизмом и здоровыми добровольцами и/или пациентами с ЭТ были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), однако при сравнении с пациентами с БП существенных различий не выявлено ( $p = 0,696$ ).

Диагностическая значимость НМ-МРТ в дифференцировании БП от нормы, ЭТ, МСА и ПНП оценивалась с помощью ROC-анализа с определением надежности методики для каждого конкретного сравнения.

*1) Сравнение площади ЧС у пациентов с БП и у здоровых добровольцев.*

Для определения порогового значения общей площади ЧС с целью дифференцирования БП от нормы был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности модели. Полученные кривые представлены на рисунке 15.



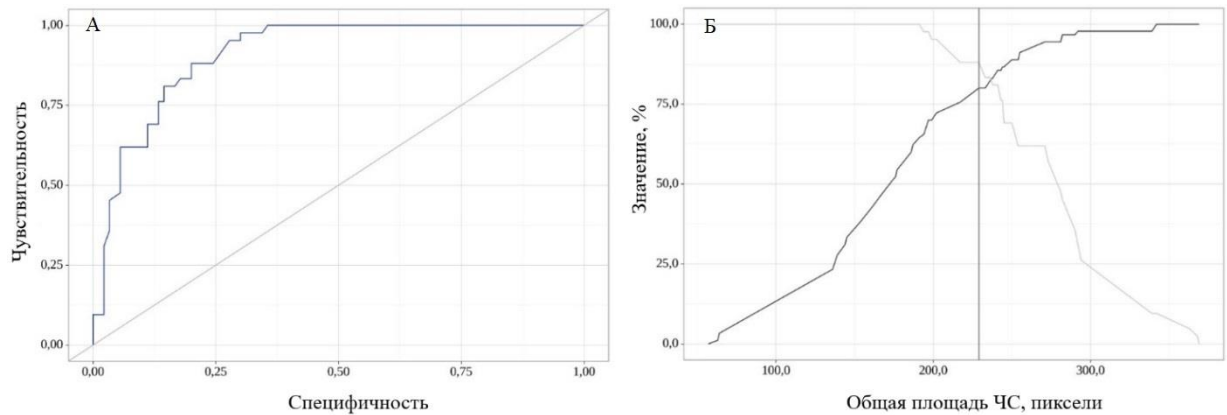
**Рисунок 15.** Диагностическая значимость НМ-МРТ в дифференцировании БП от нормы. А: ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия или отсутствия БП от показателя величины общей площади ЧС. Б: Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений величины общей площади ЧС.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,921 \pm 0,025$  с 95% ДИ: 0,871–0,971. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение величины площади ЧС в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 222,0 пикселей. Наличие БП прогнозировалось при значении площади ЧС меньше данной величины. Чувствительность и

специфичность данной модели составили 93,3% и 77,8%, соответственно.

### 2) Сравнение площади ЧС у пациентов с БП и у пациентов с ЭТ.

Для определения порогового значения общей площади ЧС с целью дифференцирования БП от ЭТ выполнен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности модели. Полученные кривые представлены на рисунке 16.



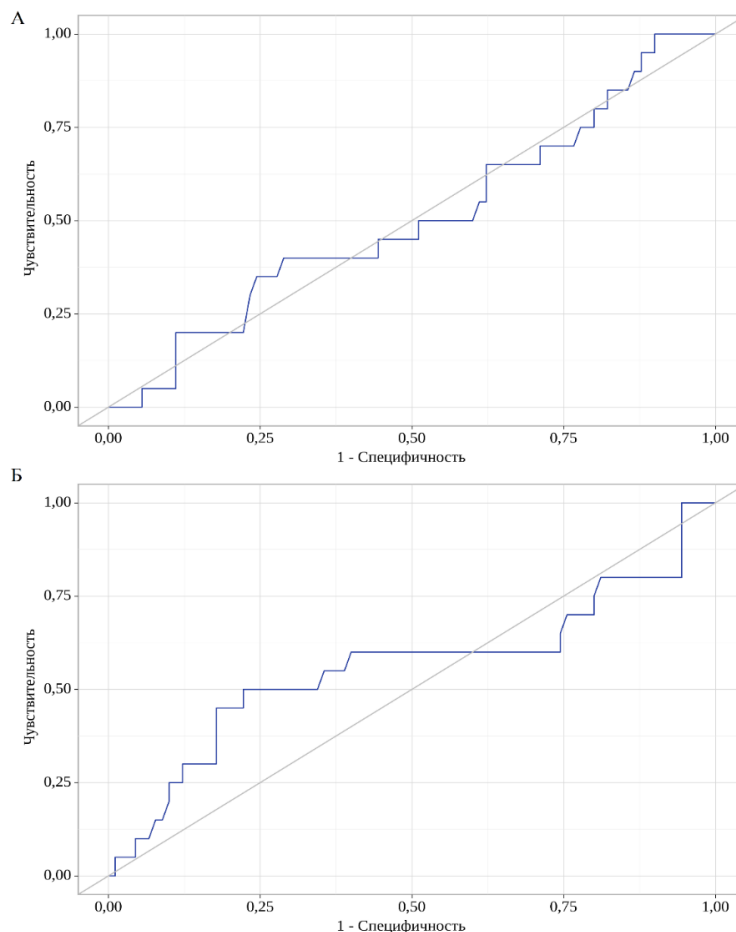
**Рисунок 16.** Диагностическая значимость НМ-МРТ в дифференцировании БП от ЭТ. А: ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия или отсутствия БП от показателя величины общей площади ЧС. Б: Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений величины общей площади ЧС.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,910 \pm 0,032$  с 95% ДИ: 0,847 – 0,972. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение величины общей площади ЧС в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 229,0. Наличие ЭТ прогнозировалось при значении площади ЧС выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 88,1% и 80,0%, соответственно.

### 3) Сравнение площади ЧС у пациентов с БП и у пациентов с атипичным паркинсонизмом.

Для определения чувствительности и специфичности НМ-МРТ в дифференциальной диагностике БП от МСА и ПНП был проведен ROC-анализ. Полученные кривые представлены на рисунке 17.

По результатам проведенного ROC-анализа нам не удалось подтвердить диагностическую значимость НМ-МРТ в дифференцировании БП от МСА: так, площадь под ROC-кривой составила  $0,504 \pm 0,072$  с 95% ДИ: 0,363–0,645; полученная модель не была статистически значимой ( $p = 0,954$ ).



**Рисунок 17.** Чувствительность и специфичность НМ-МРТ в дифференцировании БП от МСА (А) и ПНП (Б).

Как и в случае дифференциального диагноза БП с МСА, НМ-МРТ не подтвердила свою диагностическую значимость при дифференцировании БП от ПНП: площадь под ROC-кривой составила  $0,559 \pm 0,069$  с 95% ДИ:  $0,423 - 0,695$ ; полученная модель была также статистически незначимой ( $p=0,411$ ).

Наряду с этим, мы сравнили значения общей площади у пациентов с наследственной и спорадической формами БП и не получили каких-либо значимых различий:  $p=0,333$  (таблица 18).

**Таблица 18.** Сравнение показателей общей площади ЧС у пациентов с наследственной и идиопатической формами БП.

Группы	Общая площадь ЧС, пиксели				p
	Me	Q1-Q3	min; max	n	
Идиопатическая БП	172	137-210	57; 340	85	0,333
Наследственная БП	127	119-180	87; 254	5	

*Примечание:* p – уровень значимости; Me – медиана; Q1-Q3 – верхний и нижний квартили; min – минимальное значение; max – максимальное значение.

Также проведено сравнение показателей общей площади ЧС между подгруппами пациентов с классической формой ЭТ (n=37) и пациентов с «ЭТ плюс» (n=5). Согласно полученным данным, у пациентов с диагнозом «ЭТ плюс» медиана общей площади ЧС по данным НМ-МРТ составила 203 пикселя и была статистически меньше ( $p=0,003$ ), чем таковая у пациентов с классическим ЭТ – 282 пикселя (таблица 19).

**Таблица 19.** Сравнение показателей общей площади ЧС у пациентов с ЭТ и пациентов с ЭТ и тремором покоя.

Группы	Общая площадь ЧС, пиксели				p
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	min; max	n	
ЭТ	282	250–296	197; 368	37	<b>0,003</b>
ЭТ+тремор покоя	203	202–230	191; 250	5	

*Примечание:* обозначения как в таблице 18.

#### 3.2.4. Сопоставление клинических данных с размерами площади ЧС

1) *Клинико-нейровизуализационный анализ данных испытуемых из основной группы.*

У пациентов мужского пола (n=39) медиана общей площади ЧС составила 162 пикселя [140–194], у пациентов женского пола (n=51) – 176 пикселей [134–230]. В ходе статистического анализа было показано, что величина общей площади ЧС не зависела от пола испытуемых ( $p=0,494$ ).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи величины общей площади ЧС с возрастом испытуемых на момент проведения исследования и на момент дебюта БП, а также с продолжительностью заболевания приведены в таблице 20. Статистически значимой связи между возрастными показателями, длительностью течения заболевания и площадью ЧС выявлено не было. Однако, следует отметить, что по данным корреляционного анализа отмечалась тенденция уменьшения общей площади ЧС при увеличении возраста испытуемых и продолжительности течения БП: при увеличении показателя возраста пациентов на 1 год следует ожидать уменьшение общей площади ЧС на 0,64 пикселей; при увеличении показателя длительности течения заболевания на 1 год – уменьшение общей площади ЧС на 1,723 пикселей.

**Таблица 20.** Взаимосвязь между общей площадью ЧС по данным НМ-МРТ с возрастом испытуемых, возрастом дебюта и длительностью БП.

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Возраст на момент исследования – Общая площадь ЧС	-0,189	Слабая	0,074
Возраст дебюта – Общая площадь ЧС	-0,124	Слабая	0,245
Длительность заболевания – Общая площадь ЧС	-0,144	Слабая	0,175

*Примечание:*  $\rho$  - коэффициент корреляции;  $p$  - уровень значимости.

Различия в величине площади ЧС в зависимости от формы и стадийности заболевания представлены в таблице 21.

**Таблица 21.** Общая площадь ЧС у пациентов с различной формой и стадией БП.

Показатель	Категории	Общая площадь ЧС, пиксели			$p$
		Me	Q1–Q3	n	
Форма	Смешанная	175	136–212	80	0,883
	Акинетико-ригидная	170	141–190	8	
	Дрожательная	158	151–165	2	
Стадия по Хен – Яру	1 стадия	189	169–232	26	<b><math>P</math> 3 стадия–1 стадия = 0,003</b>
	2 стадия	181	143–202	34	
	3 стадия	140	12–172	30	

*Примечание:*  $p$  - уровень значимости; Me - медиана; Q1—Q3 - верхний и нижний квартили.

Значимых различий в величине общей площади ЧС между пациентами со смешанной, акинетико-ригидной или дрожательной формой БП выявлено не было ( $p=0,883$ ). Однако при сравнении пациентов с различной выраженностью БП, оцениваемой по функциональной шкале Хен–Яра, показано, что у пациентов с 1 стадией заболевания значение общей площади ЧС (189 [169–232] пикселей), было статистически больше, чем у пациентов с 3 стадией (140 [127–172] пикселей):  $p=0,003$ .

Мы также проанализировали связь между площадью ЧС и выраженностью моторной и немоторной симптоматики БП. Полученные результаты представлены в таблице 22.



**Таблица 22.** Результаты корреляционного анализа между величиной площади ЧС и выраженностью моторной и немоторной симптоматики БП.

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Общая площадь ЧС – Общий балл UPDRS	-0,298	<b>Слабая</b>	<b>0,004</b>
Общая площадь ЧС – UPDRS ч.I (немоторные аспекты)	-0,130	Слабая	0,221
Общая площадь ЧС – UPDRS ч.II (моторные аспекты)	-0,216	<b>Слабая</b>	<b>0,041</b>
Общая площадь ЧС – UPDRS ч.III (двигательные функции)	-0,318	<b>Умеренная</b>	<b>0,002</b>
Общая площадь ЧС – UPDRS ч.IV (моторные осложнения)	-0,212	<b>Слабая</b>	<b>0,044</b>
Общая площадь ЧС – NMSQuest	0,038	Нет связи	0,723
Общая площадь ЧС – PDQ-39	0,063	Нет связи	0,558
Общая площадь ЧС – Тревога HADS	-0,034	Нет связи	0,749
Общая площадь ЧС – Депрессия HADS	-0,072	Нет связи	0,501
Общая площадь ЧС – MoCA	0,126	Слабая	0,236

*Примечание:*  $\rho$  – коэффициент корреляции;  $p$  - уровень значимости.

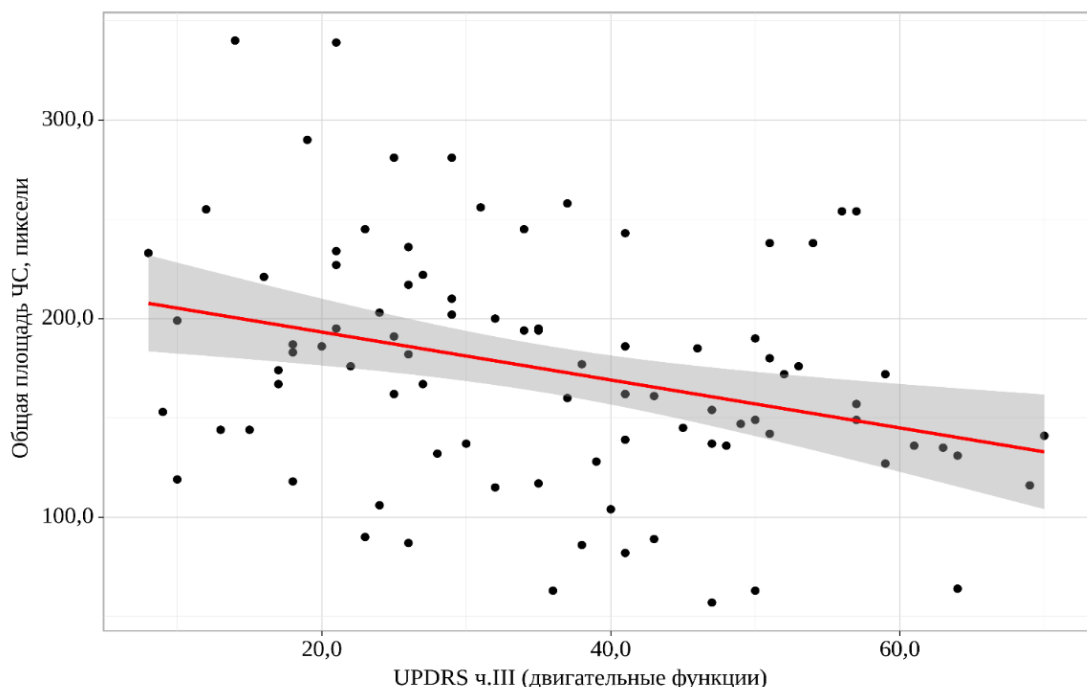
Согласно данным, представленным в таблице 22, при оценке связи между величиной общей площади ЧС и степенью вовлеченности моторной и немоторной сфер по результатам I, II и IV частям Шкалы UPDRS была установлена слабой тесноты обратная корреляционная связь.

Следует отметить, что величина коэффициента корреляции при анализе связи между площадью ЧС и степенью влияния немоторных симптомов БП на повседневную активность пациентов (I часть UPDRS), составившая -0,130, не достигает должного уровня значимости ( $p=0,221$ ), в отличие от таковых при корреляционном анализе между величиной площади ЧС и степенью влияния моторных симптомов БП на повседневную активность пациентов (II часть UPDRS;  $\rho=-0,216$ ;  $p=0,041$ ), а также выраженностью дискинезий и моторных флуктуаций ( $\rho=-$

0,212;  $p=0,044$ ).

При изучении взаимосвязи между общим количеством баллов по рейтинговой шкале БП и площадью ЧС была установлена статистически значимая корреляция ( $\rho=-0,298$ ;  $p=0,004$ ): при увеличении количества баллов по шкале UPDRS на 1 (т.е. ухудшении состояния больного) следует ожидать уменьшение общей площади ЧС на 0,727 пикселей. Полученная модель объясняет 9,3% наблюдаемой дисперсии показателя площади ЧС.

Только при анализе взаимосвязи между выраженностью нарушений двигательных функций по данным неврологического осмотра (III часть UPDRS) и уменьшением общей площади ЧС получена обратная связь умеренной силы ( $\rho=-0,318$ ;  $p=0,002$ ): при увеличении количества баллов на 1 (что соответствует ухудшению двигательных функций) следует ожидать уменьшение показателя общей площади ЧС на 1,206 пикселей. Полученная модель объясняет 10,1% наблюдаемой дисперсии показателя общей площади ЧС. График регрессионной функции, характеризующий зависимость между указанными показателями представлен на рисунке 18.



**Рисунок 18.** График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь показателя величины общей площади ЧС с показателем выраженности нарушений двигательных функций, оцененной по III разделу шкалы UPDRS.

В ходе анализа мы не получили какой-либо значимой корреляции между площадью ЧС и выраженностью немоторных симптомов БП ( $\rho=0,038$ ;  $p=0,723$ ),

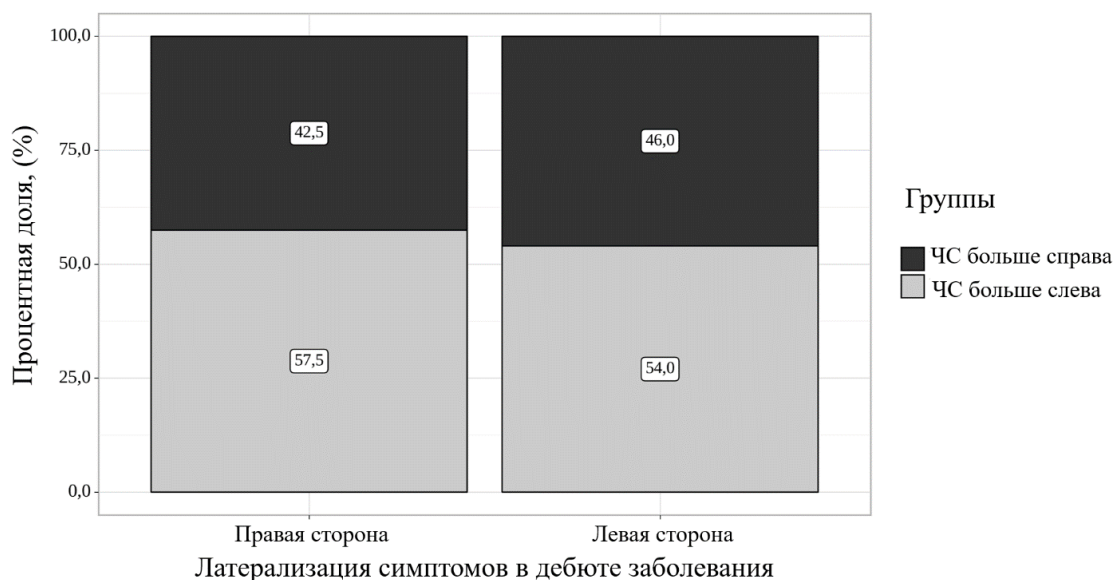
оцененной с помощью опросника NMSQuest, рейтингом качества жизни ( $\rho=0,063$ ;  $\rho=0,558$ ), полученным по результатам опросника PDQ-39, выраженностью аффективных расстройств по данным HADS (тревога:  $\rho=-0,034$ ,  $\rho=0,749$ ; депрессия:  $\rho=-0,072$ ,  $\rho=0,501$ ). Уровень когнитивных нарушений имел слабую корреляционную связь с показателями площади ЧС ( $\rho=0,126$ ), не достигающей уровня статистической значимости ( $\rho=0,236$ ).

Мы также изучили возможность наличия взаимосвязи между стороной клинических проявлений в дебюте заболевания и величиной площади ЧС в ножках среднего мозга. Для проведения анализа пациенты были распределены на 2 группы: испытуемые, у которых площадь ЧС была больше в правой ножке мозга (группа 1,  $n=40$ ), и испытуемые, у которых площадь ЧС была больше в левой ножке мозга (группа 2,  $n=50$ ). Полученные результаты представлены в таблице 23 на рисунке 19.

**Таблица 23.** Преобладание площади ЧС в правой или левой ножках мозга в зависимости от стороны клинических проявлений БП в дебюте заболевания.

Преобладание площади ЧС	Латерализация симптомов в дебюте заболевания		p
	Правая сторона (n=40)	Левая сторона (n=50)	
1 группа: ЧС больше справа абс (%)	17 (42,5)	23 (46,0)	0,740
2 группа: ЧС больше слева абс (%)	23 (57,5)	27 (54,0)	

*Примечание:* p – уровень значимости.



**Рисунок 19.** Разница площади ЧС в ножках мозга у пациентов с правосторонним и левосторонним дебютом БП.

Согласно полученным данным, между пациентами с различным дебютом БП не удалось установить статистически значимые отличия в преобладании площади ЧС в правой или левой ножках мозга ( $p=0,740$ ).

*2) Клинико-нейровизуализационный анализ данных испытуемых из группы сравнения.*

У всех испытуемых из группы сравнения анализировалась связь между общей площадью ЧС и полом, возрастом на момент проведения исследования и на момент манифестации заболевания, длительностью заболевания, выраженностью аффективных и когнитивных нарушений. Также проводился анализ между нейровизуализационными данными и латерализацией клинической симптоматики в дебюте заболевания.

Полученные данные клинико-нейровизуализационного анализа у пациентов с ЭТ приведены в таблице 24.

Зависимости общей площади ЧС от пола получено не было ( $p=0,353$ ). При оценке связи между величиной общей площади ЧС и возрастом пациентов на момент проведения исследования получен коэффициент корреляции равный  $-0,257$ , свидетельствующей о слабой тесноте связи между показателями, но не достигающий статистически значимого значения ( $p=0,100$ ). В ходе изучения связи между площадью ЧС и возрастом пациентов на момент дебюта ЭТ была также установлена слабой тесноты обратная связь; значение коэффициента корреляции ( $p = -0,282$ ) также не было статистически значимым ( $p=0,071$ ). При дальнейшем анализе, мы не получили какой-либо связи между величиной ЧС и продолжительностью болезни, выраженностью аффективных и когнитивных нарушений.

У 10 пациентов с ЭТ отмечалось асимметричное начало заболевания: у 4 пациентов заболевание манифестировало с дрожания в правой руке (9,5%), у 6 пациентов – в левой (14,3%). Анализ связи между сторонностью клинических проявлений и структурных изменений ЧС проводился только среди вышеуказанных пациентов, которые предварительно были разделены на 2 группы: пациенты, у которых площадь ЧС преобладала в правой ножке мозга (1 группа), и пациенты, у которых площадь ЧС преобладала в левой ножке мозга (2 группа). Связи между латерализацией клинической симптоматики и стороной с наибольшей площадью ЧС выявлено не было ( $p=1,000$ ).

**Таблица 24.** Клинико-нейровизуализационные корреляции у пациентов с ЭТ.

Показатель	Категории	Общая площадь ЧС, пиксели			p
		Me	Q1–Q3	n	
Пол	Мужской пол	282	273–290	18	0,353
	Женский пол	260	234–294	24	
<b>Характеристика корреляционной связи</b>					
Показатель		<b>p</b>	<b>Теснота связи по шкале Чеддока</b>	<b>p</b>	
Общая площадь ЧС – Возраст на момент исследования		-0,257	Слабая	0,100	
Общая площадь ЧС – Возраст дебюта		-0,282	Слабая	0,071	
<b>Характеристика корреляционной связи</b>					
Показатель		<b>p</b>	<b>Теснота связи по шкале Чеддока</b>	<b>p</b>	
Общая площадь ЧС – Длительность заболевания		0,039	Нет связи	0,808	
Общая площадь ЧС – Тревога HADS		-0,054	Нет связи	0,733	
Общая площадь ЧС – Депрессия HADS		-0,063	Нет связи	0,692	
Общая площадь ЧС – MoCA		-0,024	Нет связи	0,879	
<b>Латерализация симптомов в дебюте заболевания</b>					
Показатель		<b>Правая сторона (n=4)</b>	<b>Левая сторона (n=6)</b>	<b>p</b>	
1 группа (ЧС больше справа) абс, (%)		2 (50,0%)	3 (50,0%)	1,000	
2 группа (ЧС больше слева) абс (%)		2 (50,0%)	3 (50,0%)		

*Примечание:* p – коэффициент корреляции; p – уровень значимости; Me - медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили.

В таблице 25 приведены данные клинико-нейровизуализационного анализа пациентов с МСА. В ходе анализа показано, что статистически значимых различий в величине площади ЧС у пациентов с МСА в зависимости от их пола не обнаружено ( $p=0,877$ ). Также не получено статистически значимых связей между площадью ЧС и возрастом испытуемых на момент проведения исследования ( $p=0,567$ ) и на момент манифестации МСА ( $p=0,596$ ), продолжительностью заболевания ( $p=0,987$ ), выраженностью аффективных (тревога:  $p=0,643$ ; депрессия:  $p=0,169$ ) и когнитивных нарушений ( $p=0,148$ ).

Таблица 25. Клинико-нейровизуализационные корреляции у пациентов с МСА.

Показатель	Категории	Общая площадь ЧС, пиксели			p
		Me	Q1–Q3	n	
Пол	Мужской пол	186	128–228	8	0,877
	Женский пол	162	139–204	12	
<b>Характеристика корреляционной связи</b>					
Показатель		p	Теснота связи по шкале Чеддока	p	
Общая площадь ЧС – Возраст на момент исследования		-0,136	Слабая	0,567	
Общая площадь ЧС – Возраст дебюта		-0,126	Слабая	0,596	
Общая площадь ЧС – Длительность заболевания		-0,004	Нет связи	0,987	
Общая площадь ЧС – Тревога HADS		-0,110	Слабая	0,643	
Общая площадь ЧС – Депрессия HADS		-0,320	Умеренная	0,169	
Общая площадь ЧС – MoCA		0,335	Умеренная	0,148	
<b>Латерализация симптомов в дебюте заболевания</b>					
Показатель		Правая сторона (n=10)	Левая сторона (n=6)	p	
1 группа (ЧС больше справа) абс, (%)		6 (60,0%)	0 (0,0%)	<b>0,034</b>	
2 группа (ЧС больше слева) абс (%)		4 (40,0%)	6 (100%)		

Примечание: обозначения как в таблице 24.

Из 20 обследованных пациентов с МСА у 16 наблюдалось асимметричное начало симптоматики: у 10 испытуемых отмечался правосторонний дебют симптоматики (62,5%), у 6 – левосторонний дебют (37,5%). У 6 пациентов площадь ЧС была больше в правой ножке мозга, у 10 пациентов – в левой. При сопоставлении данных получены статистически значимые различия ( $p=0,034$ ). Так, у пациентов с правосторонним дебютом заболевания в большинстве случаев (60%) площадь ЧС была меньше в левой ножке мозга, а у всех пациентов с левосторонним дебютом заболевания (100%) площадь ЧС была меньше в правой ножке мозга. Таким образом, у пациентов с МСА показано статистически значимое уменьшение площади ЧС на стороне, контрлатеральной клиническим проявлениям в дебюте заболевания.

В таблице 26 представлены данные клинико-нейровизуализационного

анализа пациентов с ПНП.

**Таблица 26.** Клинико-нейровизуализационные корреляции у пациентов с ПНП.

Показатель	Категории	Общая площадь ЧС, пиксели			p
		Me	Q1–Q3	n	
Пол	Мужской пол	134	88–232	11	0,518
	Женский пол	154	126–210	9	
Показатель		Характеристика корреляционной связи			p
		ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p	
Общая площадь ЧС – Возраст на момент исследования		-0,006	Нет связи	0,980	
Общая площадь ЧС – Возраст дебюта		-0,057	Нет связи	0,812	
Общая площадь ЧС – Длительность заболевания		0,310	Умеренная	0,183	
Общая площадь ЧС – Тревога HADS		0,499	Умеренная	0,052	
Общая площадь ЧС – Депрессия HADS		0,446	Умеренная	0,113	
Общая площадь ЧС – MoCA		0,194	Слабая	0,412	
Показатель		Латерализация симптомов в дебюте заболевания		p	
		Правая сторона (n=5)	Левая сторона (n=4)		
1 группа (ЧС больше справа) абс, (%)		3 (60,0%)	0 (0,0%)	0,167	
2 группа (ЧС больше слева) абс (%)		2 (40,0%)	4 (100%)		

*Примечание:* обозначения как в таблице 24.

Исходя из таблицы 26, у пациентов с ПНП не выявлено связи между величиной площади ЧС и полом ( $p=0,518$ ), возрастом на момент исследования ( $p=0,980$ ) и на момент дебюта заболевания ( $p=0,812$ ), длительностью течения нейродегенеративного процесса ( $p=0,183$ ). Изменения площади ЧС также не были связаны с изменениями когнитивного профиля больных и выраженностью аффективных нарушений ( $p=0,412$ ,  $p=0,052$ ,  $p=0,113$ ).

Среди пациентов с ПНП у 9 испытуемых отмечалось асимметричное начало заболевания: у 5 пациентов (55,6%) наблюдался правосторонний дебют симптоматики, у 4 пациентов (44,4%) – левосторонний дебют симптоматики. В ходе анализа нам не удалось выявить статистически значимые различия между стороной

клинических проявлений и стороной с наименее вовлеченной в патологический процесс ЧС ( $p=0,167$ ).

3) *Клинико-нейровизуализационный анализ данных испытуемых из группы контроля.*

У здоровых добровольцев изучалась связь между площадью ЧС и полом, возрастом, выраженностью когнитивных и аффективных нарушений. Полученные результаты представлены в таблице 27.

**Таблица 27.** Клинико-нейровизуализационные корреляции у испытуемых из группы контроля.

Показатель	Категории	Общая площадь ЧС, пиксели			p
		Me	Q1–Q3	n	
Пол	Мужской пол	292	244–324	30	0,535
	Женский пол	268	248–303	30	
Показатели		Характеристика корреляционной связи			
		p	Теснота связи по шкале Чеддока	p	
Общая площадь ЧС – Возраст		0,248	Слабая	0,056	
Общая площадь ЧС – Тревога HADS		-0,250	Слабая	0,054	
Общая площадь ЧС – Депрессия HADS		-0,230	Слабая	0,076	
Общая площадь ЧС – MoCA		0,026	Нет связи	0,841	

Примечание: обозначения как в таблице 24.

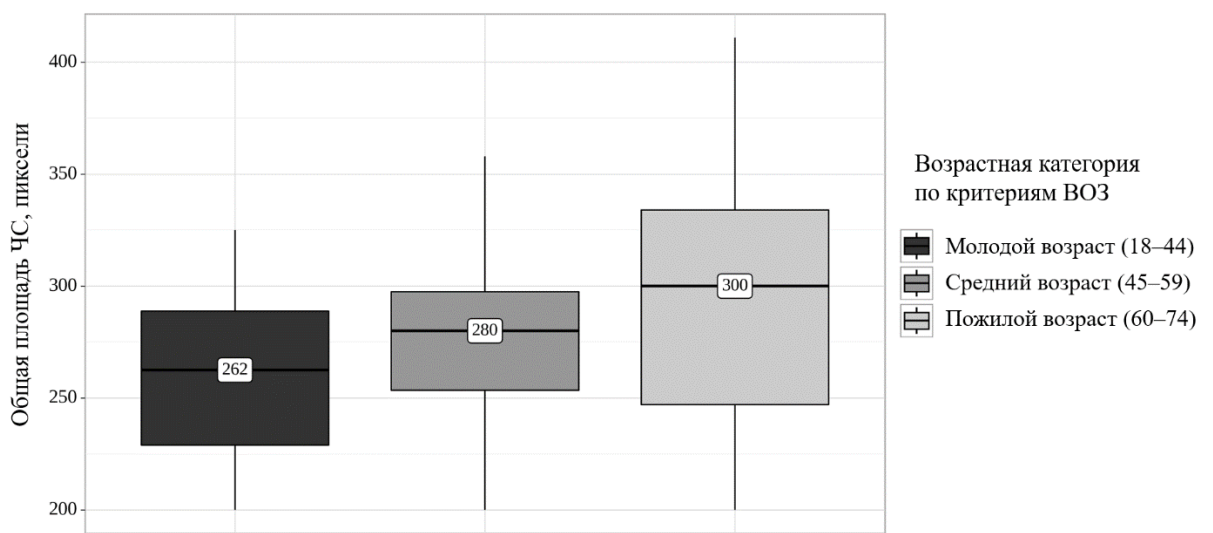
У испытуемых мужского пола медиана площади ЧС составила 292 пикселя [244–324], у испытуемых женского пола данный показатель был несколько меньше и составил 268 пикселей [248–303], однако статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,535$ ). При этом медиана возраста пациентов мужского пола составила 58 лет [52–65], а пациентов женского – 56 лет [47–64]; данные показатели не имели статистически значимого различия ( $p=0,496$ ). Также мы не получили статистически значимой связи между площадью ЧС и выраженностью аффективных нарушений (тревога:  $p=0,054$ ; депрессия:  $p=0,076$ ), а связь между площадью ЧС и когнитивными нарушениями отсутствовала вовсе ( $p=0,841$ ).

Следует еще раз обратить внимание, что медиана возраста здоровых добровольцев составила 57,0 лет [50,2–64,2] (таблица 3), при этом наиболее



молодому испытуемому был 31 год, наиболее пожилому – 74 года. При анализе связи между площадью ЧС и возрастом испытуемых прослеживается слабой тесноты прямая связь (при увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение площади ЧС на 1,271 пикселей), однако данная связь была статистически незначима ( $p=0,056$ ).

Кроме того, мы распределили испытуемых по группам в зависимости от их принадлежности к возрастной категории по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и сравнили показатели площади ЧС (рисунок 20) [Асфандиярова Н.С. и др., 2017].



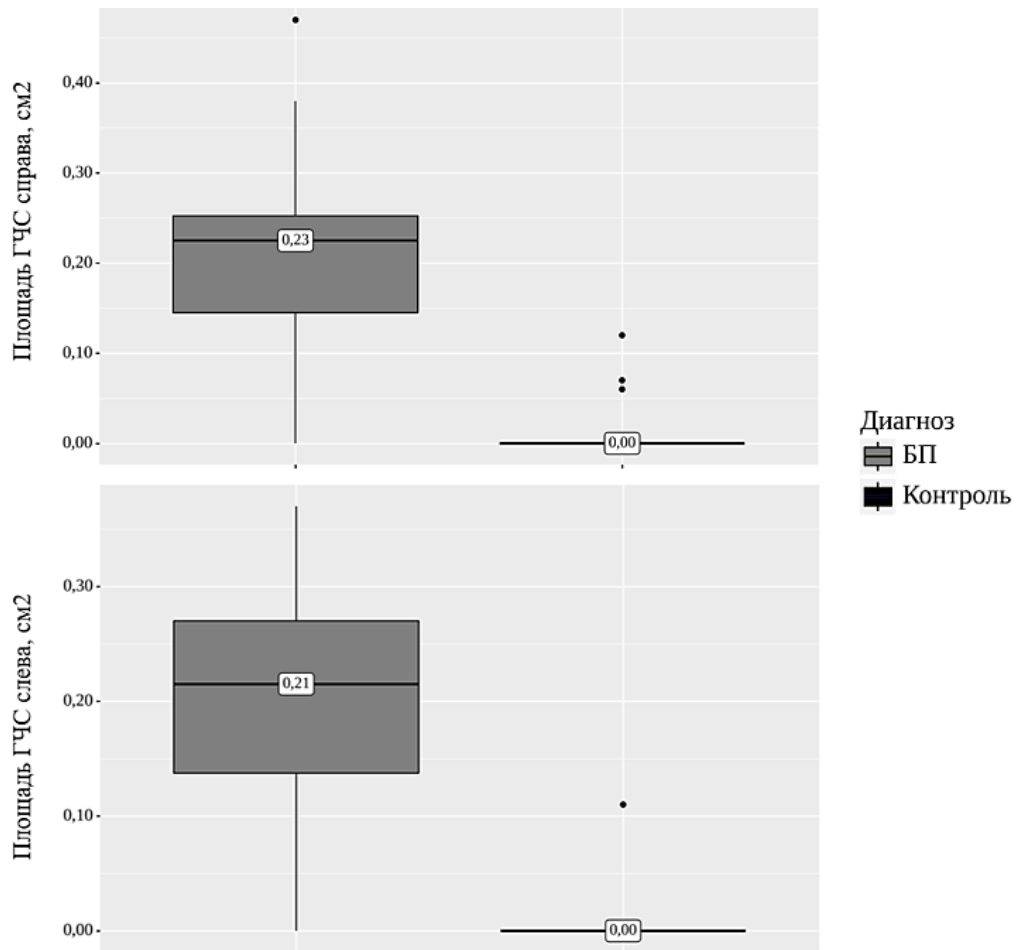
**Рисунок 20.** Анализ величины общей площади ЧС в зависимости от возрастной категории здоровых добровольцев.

Так, в 1 группе были пациенты молодого возраста (18–44 лет;  $n=10$ ), во 2 группе – пациенты среднего возраста (45–59 лет;  $n=23$ ), а в 3 группе – пациенты пожилого возраста (60–74 года;  $n=27$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ( $p=0,229$ ), у пациентов пожилого возраста отмечалось наибольшее значение общей площади ЧС: медиана общей площади ЧС составила 300 пикселей (у пациентов среднего возраста – 280; у пациентов молодого возраста – 262).

### 3.2.5. Транскраниальная сонография

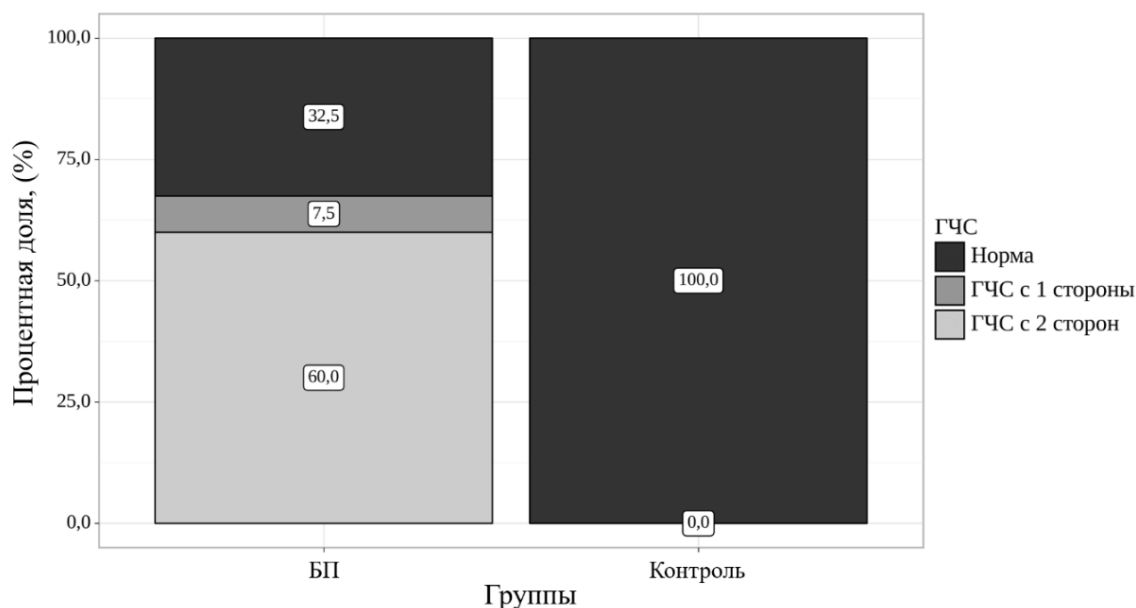
ТКС выполнялась 40 пациентам из основной группы и 20 испытуемым из группы контроля. Медиана площади ГЧС в правой ножке мозга пациентов с БП составила  $0,23 \text{ см}^2$  [0,14–0,25], тогда как у здоровых добровольцев данный

показатель составил  $0,00 \text{ см}^2$  [0,00–0,00]. В свою очередь, медиана площади ГЧС в левой ножке мозга у пациентов с БП составила  $0,21 \text{ см}^2$  [0,14–0,27], у здоровых добровольцев –  $0,00 \text{ см}^2$  [0,00–0,00]. В обоих случаях различия между пациентами из основной группы и группы контроля были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты отображены на рисунке 21.



**Рисунок 21.** ГЧС в ножках среднего мозга у пациентов с БП и здоровых добровольцев.

В группе пациентов с БП феномен ГЧС выявлен у 24 исследуемых (60,0%) с двух сторон и у 3 пациентов (7,5%) с одной стороны; у остальных 13 пациентов (32,5%) площадь сигнала повышенной эхогенности в области ЧС составляла менее  $0,20 \text{ см}^2$ , что соответствует норме. В группе контроля у 16 испытуемых повышения эхогенности от ЧС не обнаружено, а у 4 человек минимальный эхогенный сигнал от ЧС с двух сторон по своей площади не выходил за рамки референсных значений нормы. По наличию ГЧС основная и контрольная группы имели статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты отображены на рисунке 22.



**Рисунок 22.** Результаты ТКС у пациентов с БП и у здоровых добровольцев.

### 3.3. Сопоставление данных, полученных при визуализации нигросомы-1 и нейромеланина у пациентов из основной группы.

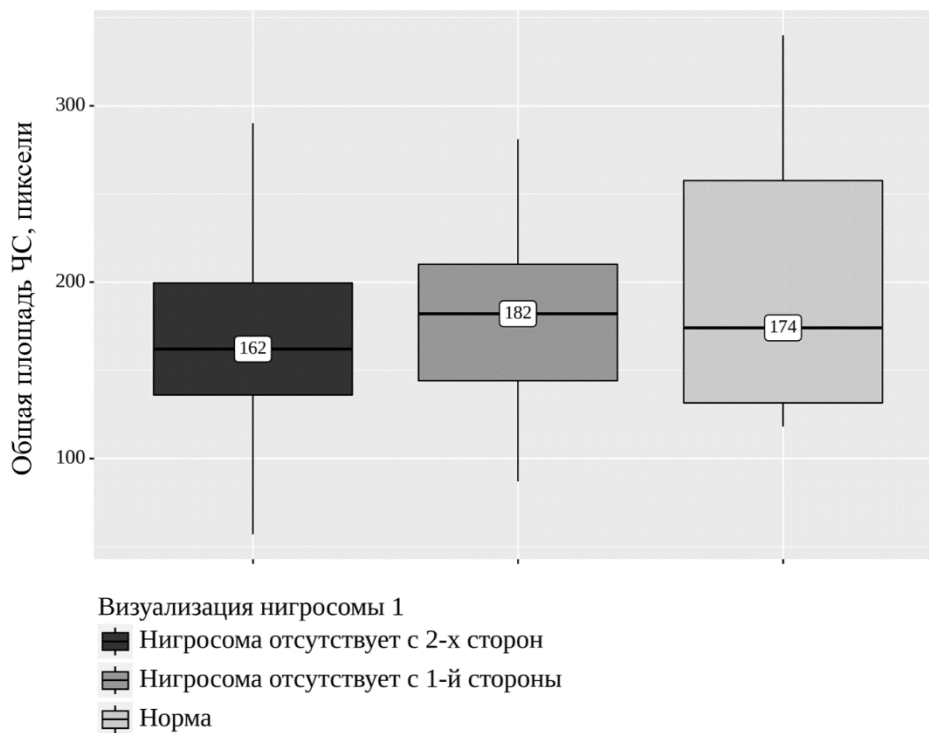
Самостоятельной задачей работы являлся анализ связи между дегенерацией нигросом и уменьшением количества НМ в ЧС.

У пациентов с двусторонним исчезновением нигросомы-1 ( $n=59$ ) медиана площади ЧС по данным НМ-MPT составила 162 пикселя, у пациентов с односторонним исчезновением нигросомы-1 ( $n=21$ ) данный показатель был несколько больше и составил 182 пикселя, тогда как у пациентов с интактными нигросомами ( $n=10$ ) медиана площади ЧС составила 174 пикселя. В ходе анализа различия между пациентами были статистически незначимыми ( $p=0,363$ ). Полученные данные представлены в таблице 28 и отображены на рисунке 23.

**Таблица 28.** Величина площади ЧС у пациентов с различным паттерном визуализации нигросомы-1.

Визуализация нигросомы-1	Общая площадь ЧС, пиксели			p
	Me	Q1-Q3	n	
Нигросома-1 отсутствует с 2-х сторон	162	136–200	59	0,363
Нигросома-1 отсутствует с 1-й стороны	182	144–210	21	
Норма	174	132–258	10	

*Примечание:* p - коэффициент корреляции; p - уровень значимости; Me - медиана; Q1-Q3 - верхний и нижний квартили.



**Рисунок 23.** Величина площади ЧС у пациентов с различным паттерном визуализации нигросомы-1.

Также мы поочередно проанализировали связь между исчезновением нигросомы-1 и величиной площади ЧС на ипсилатеральной стороне. Полученные результаты представлены в таблице 29.

**Таблица 29.** Анализ площади ЧС и визуализации нигросомы-1 на ипсилатеральной стороне.

Показатель	Категории	Площадь ЧС справа, пиксели			p
		Me	Q1–Q3	n	
Визуализация нигросомы-1 в правой ножке	Нигросома-1 отсутствует	84	66–106	70	0,192
	Нигросома-1 есть	95	75–117	20	
		Площадь ЧС слева, пиксели			0,002
		Me	Q1–Q3	n	
Визуализация нигросомы-1 в левой ножке	Нигросома-1 отсутствует	83	66–98	69	
	Нигросома-1 есть	111	82–131	21	

*Примечание:* обозначение как в таблице 28.

У пациентов с отсутствием ДНГ в правой ножке мозга медиана площади ЧС справа составила 84 пикселя. В случае наличия ДНГ – данный показатель составил

95 пикселей. В ходе анализа нам не удалось установить статистически значимых различий в величине площади ЧС в правой ножке мозга у пациентов с наличием или отсутствием нигросомы-1 на одноименной стороне ( $p=0,192$ ).

Медиана площади ЧС в левой ножке мозга у пациентов с отсутствием ДНГ слева составила 83 пикселя, что статистически значимо отличалось от такового показателя у пациентов с наличием ДНГ – 111 пикселей ( $p=0,002$ ).

#### **3.4. Сопоставление данных, полученных при визуализации нигросомы-1 и гиперэхогенности черной субстанции у пациентов из основной группы**

В работе был проведен анализ связи между паттерном визуализации нигросомы-1 и наличием ГЧС по данным ТКС на ипсилатеральной стороне.

Наличие ГЧС в правой ножке мозга показано у 24 пациентов без ДНГ и у 3 пациентов с наличием данного МР-признака на ипсилатеральной стороне, свидетельствующего о структурной сохранности ЧС. В свою очередь, у 10 пациентов с исчезновением нигросомы-1 площадь гиперэхогенного сигнала не выходила за рамки референсных значений (менее  $0,20 \text{ см}^2$ ), и только у 3 пациентов с сохранной нигросомой-1 не отмечалось феномена ГЧС. Таким образом, при сопоставлении результатов визуализации нигросомы-1 и ГЧС в правой ножке мозга, нам не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,370$ ). Шансы визуализировать нигросому-1 у пациентов без ГЧС были выше в 2,400 раза, чем у пациентов с феноменом ГЧС, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,412–13,980).

В левой ножке мозга ГЧС выявлена у 20 пациентов с исчезновением нигросомы-1 и 4 пациентов с сохранной нигросомой-1. Отсутствие ГЧС зарегистрировано у 12 пациентов с исчезновением нигросомы-1 и у 4 пациентов с сохранной нигросомой-1. При оценке показателя визуализации нигросомы-1 в левой ножке в зависимости от наличия или отсутствия ГЧС на ипсилатеральной стороне, нам также не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,690$ ). Шансы визуализировать левую нигросому-1 у пациентов без ГЧС в левой ножке мозга были выше в 1,667 раза, чем у пациентов с наличием ГЧС, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,350–7,930). Все вышеуказанные данные представлены в таблице 30.

**Таблица 30.** Анализ паттерна визуализации нигросомы-1 в зависимости от наличия или отсутствия ГЧС на ипсилатеральной стороне.

Показатель	Категории	ГЧС в правой ножке мозга, n (%)		p
		«+»	«-»	
Визуализация нигросомы-1 в правой ножке	Нигросома-1 отсутствует	24 (88,9)	10 (76,9)	0,370
	Нигросома-1 есть	3 (11,1)	3 (23,1)	
		ГЧС в левой ножке мозга, n (%)		
		«+»	«-»	
Визуализация нигросомы-1 в левой ножке	Нигросома-1 отсутствует	20 (83,3)	12 (75,0)	0,690
	Нигросома-1 есть	4 (16,7)	4 (25,0)	

*Примечание:* p - уровень значимости.

### 3.5. Сопоставление данных, полученных при визуализации нейромеланина и гиперэхогенности черной субстанции у пациентов из основной группы.

Нами изучена связь потери НМ, измеренной посредством НМ-МРТ, с ультразвуковым феноменом ГЧС, наблюдаемым при ТКС. При сравнении площади ЧС с площадью ГЧС на ипсилатеральной стороне нам не удалось установить какой-либо зависимости ( $\rho = -0,056$ ,  $p = 0,731$  для ЧС в правой ножке мозга;  $\rho = -0,062$ ,  $p = 0,705$  для ЧС в левой ножке мозга). Полученные результаты представлены в таблице 31.

**Таблица 31.** Зависимость площади ГЧС от площади ЧС по данным НМ-МРТ.

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Площадь ГЧС справа, см <sup>2</sup> – Площадь ЧС справа, пиксели	-0,056	Нет связи	0,731
Площадь ГЧС слева, см <sup>2</sup> – Площадь ЧС слева, пиксели	-0,062	Нет связи	0,705

*Примечание:*  $\rho$  – коэффициент корреляции; p - уровень значимости.

Несмотря на отсутствие статистически значимой связи, в ходе анализа была выявлена следующая тенденция: при увеличении площади ГЧС справа на 0,1 см<sup>2</sup> следует ожидать уменьшение площади ЧС в правой ножке мозга на 3,947 пикселей;

а при увеличении площади ГЧС слева на 0,1 см<sup>2</sup> – площадь ЧС в левой ножке будет уменьшаться на 4,441 пикселей.

### 3.6. Клинические наблюдения

Приведём несколько клинических примеров, демонстрирующих описанные нами клиничко-нейровизуализационные особенности у пациентов из основной группы и группы сравнения, а также представляющие диагностические возможности исследованных методик.

#### *Клинический случай №1.*

Пациент *К.*, 45 лет, поступил в ФГБНУ НЦН с жалобами на скованность и замедленность в правой руке, неловкость в пальцах левой кисти, боль в проксимальных отделах правой руки, напряжение мышц правого бедра.

**Анамнез заболевания:** в возрасте 40 лет впервые отметил замедленность в правой руке, изменение почерка по типу микрографии. В дальнейшем появились жалобы на умеренно выраженную боль в правом плечевом суставе, скованность правых предплечья и кисти. Неврологом по месту жительства установлен диагноз: «Артроз правого плечевого сустава с признаками правосторонней плексопатии». При МРТ правого плечевого сустава обнаружены проявления остеоартроза плечевого сустава 2 степени. Выполнялись медикаментозные лечебные блокады в область правого плечевого сустава, паравертебральная блокада на шейном уровне, на фоне чего в течение непродолжительного времени отмечался регресс болевого синдрома, однако сохранялась замедленность движений пальцев правой кисти. В дальнейшем к симптоматике присоединились скованность и напряжение мышц правого бедра, narosли скованность и замедленность в правой руке, появились сложности при выполнении мелких, точных движений левой кистью. Обратился в ФГБНУ НЦН, где у пациента была заподозрена болезнь Паркинсона.

**Общий анамнез:** сопутствующие заболевания отрицает; семейный анамнез не отягощен; прием лекарственных препаратов, алкоголя и наркотических веществ отрицает.

**Соматический статус:** нарушение регулярности стула (хронические запоры), учащенное мочеиспускание; в остальном – без особенностей.

**Неврологический статус:** Сознание ясное, ориентирован правильно,

контактен. Менингеальных симптомов нет. Гипосмии (субъективно) нет. Глазные щели, зрачки D=S. Глазодвигательных нарушений нет. Чувствительность на лице не снижена. Лицо симметрично, легкая гипомимия. Слух сохранен. Нистагма нет. Дизартрии, дисфонии, дисфагии нет. Язык по средней линии. Парезов нет. Выраженное повышение мышечного тонуса по пластическому типу в правой руке (преимущественно в пронаторах/супинаторах кисти), легкое – в правой ноге и левой руке. При выполнении двигательных проб отмечается выраженная гипокинезия с декрементом амплитуды и скорости движений в правой руке, легкая – в правой ноге и левой руке. Тремора покоя нет. Сухожильные рефлексы живые, равные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив. В пробе Тевенара устойчив. Чувствительных нарушений нет. Тазовые функции нарушены умеренно (учащенное мочеиспускание, хронические запоры). При ходьбе отмечается правосторонний ахейрокинез, подволакивание правой ноги.

**Тестирование по международным стандартизированным шкалам:** шкала MDS UPDRS: I часть 8/52 баллов, II часть 7/52 баллов, III часть 12/72 баллов, IV часть 0/24 баллов, общий балл 27/200 баллов; опросник NMSQuest – 9/30 баллов; опросник PDQ-39 – 59/156 баллов; шкала MoCA – 30/30 баллов; шкала HADS – тревога 5/21 баллов, депрессия – 4/21 баллов.

**Данные лабораторного обследования:** без особенностей (в т.ч. анализ крови на медь и церулоплазмин).

**Данные нейровизуализационного обследования:**

*MPT головного мозга:* при исследовании в режиме SWI в среднем мозге симптом «хвоста ласточки» для черной субстанции не визуализируется с двух сторон (отсутствие визуализации нигросомы-1). Заключение: МР-признаки дегенерации черной субстанции.

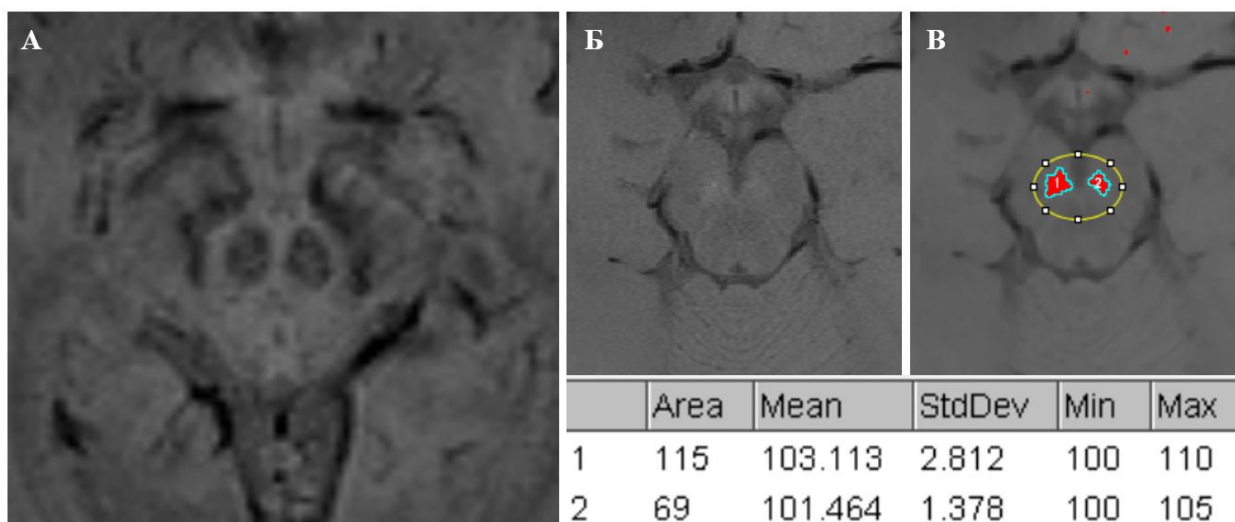
По данным *HM-MPT* площадь ЧС справа составила 115 пикселей, а площадь ЧС слева – 69 пикселей.

Принцип качественного анализа нигросомы-1 и расчета площади ЧС продемонстрирован на рисунке 24.

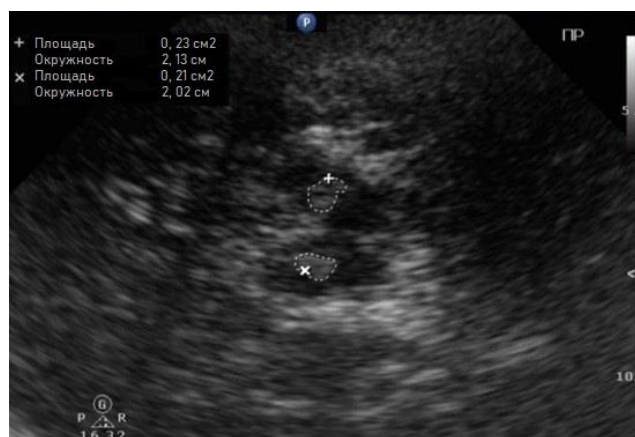
*Транскраниальная сонография:* Желудочки головного мозга не расширены. Гиперэхогенность черной субстанции с двух сторон, величина площади которой



превышает пороговую величину нормы (т.е.  $\geq 0,20$  см<sup>2</sup>): площадь ГЧС слева – 0,21 см<sup>2</sup>, площадь ГЧС справа – 0,23 см<sup>2</sup> (рисунок 25).



**Рисунок 24.** МРТ головного мозга пациента К., 3 Тл (Magnetom Verio), аксиальная плоскость с прицелом на структуры среднего мозга. Примечание: А – МР-изображения в режиме SWI; нигросома-1 не визуализируется с двух сторон. Б – нативное Т1-взвешенное изображение в аксиальной плоскости. В – представлено изображение, полученное в ходе постобработки: площадь ЧС справа (обозначена цифрой 1) составила 115 пикселей, площадь ЧС слева (обозначена цифрой 2) – 69 пикселей. Результаты расчета представлены под изображениями Б и В.



**Рисунок 25.** Ультразвуковое исследование структур головного мозга в В-режиме у пациента К. Обводка гиперэхогенного сигнала от черной субстанции с двух сторон с автоматическим расчетом ее площади (см<sup>2</sup>).

Таким образом, у пациента на основании клинической картины заболевания, данных нейровизуализационного обследования установлен следующий диагноз: «Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, 2 стадия по Хен–Яру». На фоне терапии препаратами леводопы отмечался полный регресс скованности и замедленности движений в правой руке.

*Клинический случай №2.*

Пациентка Т., 70 лет, поступила в ФГБНУ НЦН с **жалобами** на дрожание рук, изменение почерка (крупноразмашистый, неразборчивый), шаткость при ходьбе.

**Анамнез заболевания:** в возрасте 60 лет отметила невыраженную шаткость походки при совершении поворотов и при спуске по лестнице. Наблюдалась у невролога по месту жительства с диагнозом: «Цереброваскулярное заболевание ЦНС: Дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация», получала курсы нейрометаболической терапии. Примерно в это же время отметила изменение почерка – стал угловатым, при быстром письме – неразборчивым. В возрасте 65 лет, после перенесенного планового оперативного вмешательства, отметила появление дрожания в правой руке. Первоначально тремор возникал исключительно на фоне волнения, в дальнейшем дрожание приобрело постоянный характер и было наиболее выраженным при выполнении точных, целенаправленных движений кисти, при удержании руки в определенных позициях. В течение следующего года отметила появление дрожания и в левой руке. Получала терапию агонистами дофаминовых рецепторов – без эффекта. Постепенно выраженность тремора нарастала. В возрасте 69 лет также отметила невыраженное дрожание пальцев правой кисти в покое. Замедленность движений, скованность в руках не отмечает. Реакцию на алкоголь уточнить не удалось (пациентка не употребляет спиртные напитки). Обратилась в ФГБНУ НЦН для верификации диагноза и лечения.

**Общий анамнез:** сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь 3 стадии, атеросклероз коронарных артерий; семейный анамнез – у матери невыраженное дрожание рук, развившееся в возрасте 75 лет; прием лекарственных препаратов – периндоприл, аторвастатин; прием алкоголя и наркотических веществ отрицает.

**Соматический статус:** без особенностей.

**Неврологический статус:** Сознание ясное, ориентирована правильно, контактна. Менингеальных знаков нет. Гипосмии (субъективно) нет. Глазные щели, зрачки D=S. Глазодвигательных нарушений нет. Чувствительность на лице не снижена. Лицо симметрично. Слух снижен с двух сторон, D>S. Мелкоамплитудный нистагм в крайних отведениях. Легкая дисфония; дизартрии, дисфагии нет. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус диффузно снижен; в

сгибателях/разгибателях кисти с двух сторон – феномен «зубчатого колеса». При выполнении двигательных проб отмечается симметричное нарушение ритмичности движений без декремента их амплитуды. Умеренно выраженный постурально-кинетический тремор с интенционным компонентом обеих рук. Непостоянный тремор покоя в 1 и 2 пальцах правой кисти. Сухожильные рефлексы живые, равные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет с легкой дисметрией. В пробе Ромберга пошатывается. Тандемная ходьба затруднена. В пробе Тевенара – ретропульсия (совершает 3-4 шага с самостоятельным восстановлением равновесия). Болевая и вибрационная чувствительность не нарушена. Тазовые функции не нарушены. Походка на несколько расширенной базе.

**Тестирование по международным стандартизированным шкалам:** шкала MoCA – 24/30 баллов (преимущественно мнестические нарушения: отсроченное воспроизведение слов 0/5; снижение внимания); шкала HADS – тревога 8/21 баллов, депрессия – 9/21 баллов (субклинически выраженная тревога и депрессия).

**Данные лабораторного обследования:** без особенностей (в т.ч. анализ крови гормоны щитовидной железы).

**Данные нейровизуализационного обследования:**

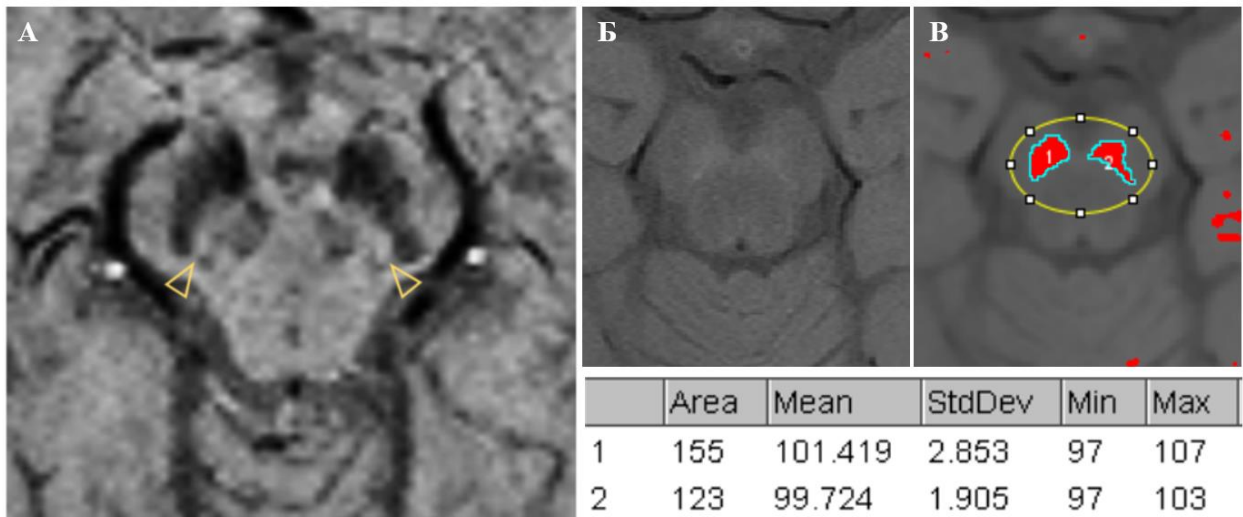
*MPT головного мозга:* при исследовании в режиме SWI в среднем мозге симптом «хвоста ласточки» для черной субстанции визуализируется с обеих сторон (визуализация нигросомы-1). Заключение: МР-признаков дегенерации черной субстанции не выявлено.

По данным *HM-MPT*, после предварительной обработки изображения в программе ImageJ, площадь ЧС справа составила 155 пикселей, а площадь ЧС слева – 123 пикселя.

Принцип качественного анализа нигросомы-1 и расчета площади ЧС продемонстрирован на рисунке 26.

Таким образом, учитывая наличие у пациентки билатерального постурально-кинетического дрожания верхних конечностей без гипокинезии и повышения мышечного тонуса по пластическому типу, отсутствия эффекта от терапии агонистами дофаминовых рецепторов, а также на основании данных нейровизуализационного обследования, был исключен диагноз болезни Паркинсона в пользу диагноза эссенциального тремора. Следует отметить, что клиническая

картина заболевания пациентки представлена также вестибуло-мозжечковым синдромом и непостоянным тремором покоя пальцев правой кисти, что на основании критериев, разработанных экспертами Международного общества по изучению расстройств движений в 2018 году, позволяет установить следующий диагноз: «Эссенциальный тремор плюс». На фоне приема бета-блокаторов и производных бензодиазепамина отмечалось значительное уменьшение выраженности дрожательного гиперкинеза.



**Рисунок 26.** МРТ головного мозга пациентки Т., 3 Тл (Magnetom Verio), аксиальная плоскость с прицелом на структуры среднего мозга. Примечание: А – МР-изображения в режиме SWI; на фоне гипоинтенсивных зон (чёрная субстанция) в среднем мозге с двух сторон визуализируются гиперинтенсивные структуры – нигросома-1 (желтые стрелки). Б – нативное T1-взвешенное изображение в аксиальной плоскости. В – представлено изображение, полученное в ходе постобработки: площадь ЧС справа (обозначена цифрой 1) составила 155 пикселей, площадь ЧС слева (обозначена цифрой 2) – 123 пикселя. Результаты расчета представлены под изображениями Б и В.

### *Клинический случай №3.*

Пациентка В., 57 лет, поступила в ФГБНУ НЦН с жалобами на замедленность движений, общую скованность, периодическое дрожание рук (больше правой), неустойчивость при ходьбе, редкие эпизоды недержания мочи, нарушение регулярности стула (хронические запоры).

**Анамнез заболевания:** в возрасте 54 лет впервые отметила замедленность движений в правой руке, непостоянное дрожание пальцев правой кисти преимущественно на фоне волнения, изменение походки из-за скованности в правой ноге; примерно в это же время появились жалобы на учащенное мочеиспускание, нарушение регулярности стула (запоры). В течение следующего года постепенно

снижился темп ходьбы, появился небольшой наклон туловища вперед во время ходьбы. Неврологом по месту жительства заподозрено наличие у пациентки болезни Паркинсона. Получала терапию агонистами дофаминовых рецепторов, на фоне чего появились жалобы на общую слабость, эпизоды головокружения несистемного характера (преимущественно при принятии вертикального положения); выраженность скованности и дрожания, походка – без изменений. В дальнейшем заболевание прогрессировало: выросли скованность в правой руке и общая замедленность движений, появились скованность и дрожание в левой руке, неустойчивость при ходьбе, редкие эпизоды упускания мочи. С возраста 56 лет начала передвигаться преимущественно с ходунками, также отметила преходящую осиплость голоса вплоть до полной невозможности речевой коммуникации, поперхивание при приеме пищи, нарушение позы (непроизвольный боковой изгиб туловища влево). Была скорректирована терапия: агонисты дофаминовых рецепторов заменены на препараты леводопы – без клинически значимого эффекта; при увеличении суточной дозы леводопы (до 750 мг) отмечалось нарастание общей слабости, частоты эпизодов несистемного головокружения. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее. Обратилась в ФГБНУ НЦН для верификации диагноза и лечения.

**Общий анамнез:** сопутствующие заболевания – хронический вирусный гепатит С; семейный анамнез не отягощен; прием лекарственных препаратов, алкоголя и наркотических веществ отрицает.

**Соматический статус:** проба на наличие ортостатической гипотензии: АД в положении лежа 140/90 мм рт.ст., АД в положении стоя через 3 минуты – 105/70 мм рт.ст. Тазовые функции: императивное и учащенное мочеиспускание, недержание мочи, хронические запоры.

**Неврологический статус (через 60 минут после приема леводопы):** Сознание ясное, ориентирована правильно, контактна. Менингеальных знаков нет. Гипосмии (субъективно) нет. Глазные щели, зрачки D=S. Глазодвигательных нарушений нет. Чувствительность на лице не снижена. Лицо симметрично. Выраженная гипомимия. Слух сохранен. Выраженная гипокинетическая дизартрофония, легкая дисфагия, инспираторные вдохи. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус слегка повышен по пластическому типу в руках,

умеренно – в ногах, D>S. При выполнении двигательных проб отмечается выраженная гипокинезия с декрементом амплитуды движений, D>S. Умеренный постурально-кинетический тремор рук, миоклонии пальцев рук, D>S. Сухожильные рефлексы симметрично снижены, равные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет с невыраженным интенционным дрожанием. В пробе Ромберга неустойчива. В пробе Гевенара – ретро-, латеро- и антеропульсия. Камптокормия, антероколлиз (более выраженный при ходьбе), симптом пизанской башни влево. Болевая и вибрационная чувствительность не нарушена. Тазовые функции нарушены умеренно. Микробазия, эпизоды застываний, передвигается с помощью ходунков.

**Тестирование по международным стандартизированным шкалам:** шкала MoCA – 25/30 баллов (преимущественное нарушение зрительно-конструктивных/исполнительных навыков); шкала HADS – тревога 13/21 баллов, депрессия – 13/21 баллов (клинически выраженная тревога и депрессия).

**Данные лабораторного обследования:** без особенностей.

**Данные инструментального обследования:**

*УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи:* мочевой пузырь без особенностей; объем остаточной мочи 105 мл.

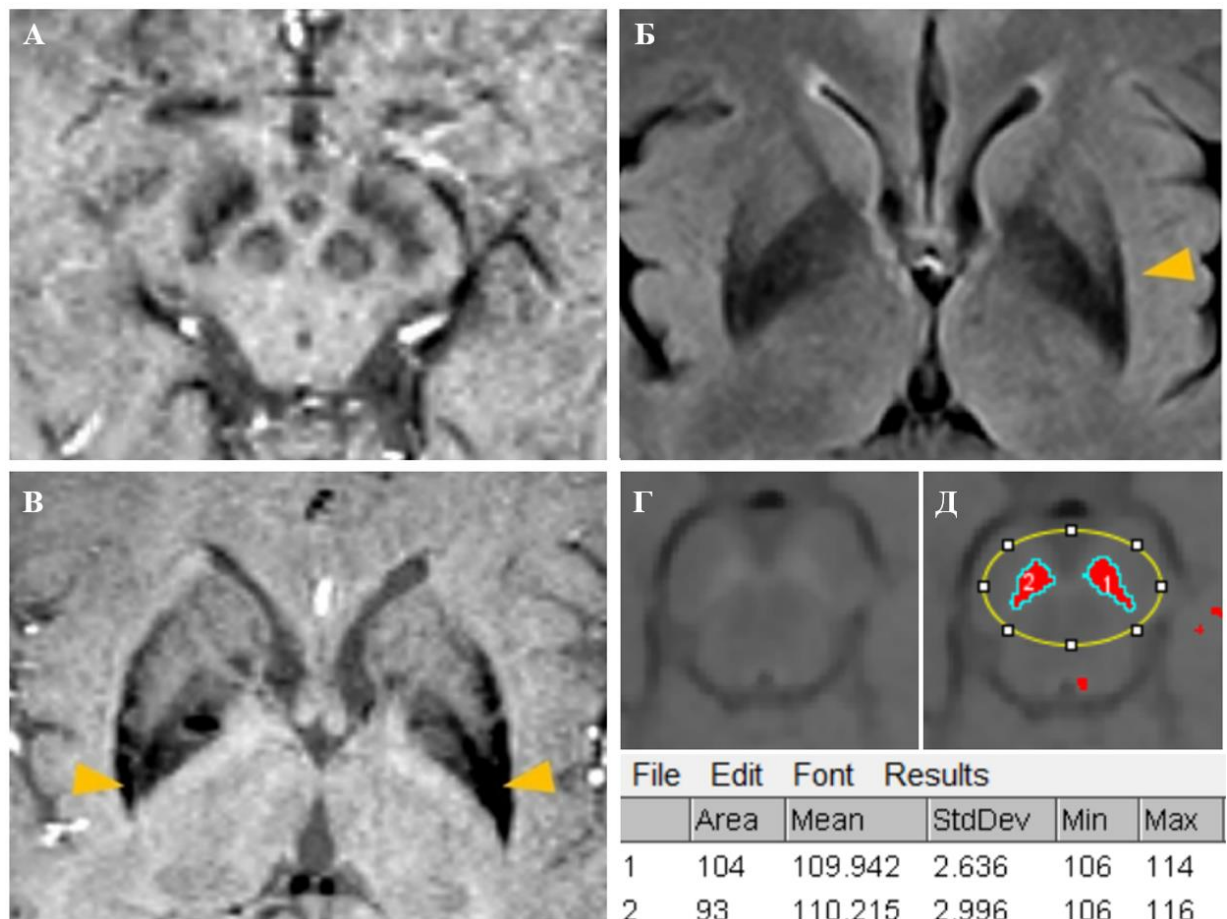
*MPT головного мозга:* в режиме FLAIR вдоль латерального края левой скорлупы визуализируется зона линейной формы повышенной интенсивности МР-сигнала. При исследовании в режиме SWI отмечается снижение интенсивности МР-сигнала от задних и латеральных отделов скорлупы; в среднем мозге симптом «хвоста ласточки» для черной субстанции не визуализируется с обеих сторон (отсутствие визуализация нигросомы-1). Заключение: выявленные изменения в скорлупе могут свидетельствовать о наличии дегенеративного процесса головного мозга. МР-признаки дегенерации черной субстанции с двух сторон.

По данным *HM-MPT*, после предварительной обработки изображения в программе ImageJ, площадь ЧС справа составила 93 пикселя, а площадь ЧС слева – 104 пикселей.

Все перечисленные выше нейровизуализационные маркеры отображены на рисунке 27.

На основании клинической картины пациентки, состоящей из

быстро прогрессирующего синдрома паркинсонизма, не отвечающего на терапию леводопой, выраженных постуральных нарушений и немоторных симптомов (нарушения вегетативной нервной системы: ортостатическая гипотензия, увеличение объема остаточной мочи; дыхательные нарушения; дисфагия), а также на основании полученных нейровизуализационных данных был исключен диагноз БП, диагностирована МСА паркинсонического типа.



**Рисунок 27.** МРТ головного мозга пациентки В., 37л (Magnetom Verio), аксиальная плоскость. *Описание:* А – режим SWI, нигросомы не визуализируются с двух сторон; Б – режим FLAIR, повышение интенсивности сигнала вдоль латеральных отделов скорлупы слева (желтая стрелка); В – режим SWI, выраженное снижение интенсивности сигнала от скорлупы с двух сторон (желтые стрелки); Г, Д – НМ-изображения, полученные в ходе постобработки: площадь ЧС справа (обозначена цифрой 2) составила 93 пикселя, площадь ЧС слева (обозначена цифрой 1) – 104 пикселя. Результаты расчета представлены под изображениями Г и Д.

#### *Клинический случай №4.*

Пациентка С., 68 лет, поступила в ФГБНУ НЦН с **жалобами** на замедленность движений, скованность в ногах, нарушение походки, частые падения, замедление и нечеткость речи, поперхивание при приеме пищи.

**Анамнез заболевания:** в возрасте 64 лет отметила общую замедленность движений, снизился темп ходьбы. В дальнейшем появились скованность в ногах, неустойчивость и редкие эпизоды застываний при ходьбе, снижение модуляции речи. Неврологом по месту жительства заподозрено наличие у пациентки болезни Паркинсона. Получала терапию леводопой 750 мг, на фоне чего отмечалось нарастание темпа ходьбы, уменьшение скованности в ногах. В течение следующего года наблюдалось ухудшение состояния в виде нарастания неустойчивости и шаткости при ходьбе, сопровождающиеся падениями, выраженное ухудшение речи. С возраста 67 лет отметила нарушение глотания, учащение падений, в связи с чем начала передвигаться с помощью односторонней опоры. При увеличении суточной дозы леводопы до 1250 мг – состояние без динамики. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее. Обратилась в ФГБНУ НЦН для верификации диагноза и лечения.

**Общий анамнез:** сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь 3 стадии, атеросклероз магистральных артерий головы; семейный анамнез не отягощен; прием лекарственных препаратов – леводопа 1250 мг/сут, моксонидин, розувастатин; прием алкоголя и наркотических веществ отрицает.

**Соматический статус:** без особенностей.

**Неврологический статус (через 60 минут после приема леводопы):** Сознание ясное, ориентирована правильно, контактна. Менингеальных знаков нет. Гипосмии (субъективно) нет. Глазные щели, зрачки D=S. Вертикальный парез взора. Чувствительность на лице не снижена. Лицо симметрично. Выраженная гипомимия. Слух сохранен. Среднеамплитудный нистагм в крайних отведениях. Выраженная спастическая дизартрия, дисфония, дисфагия. Язык по средней линии. Парезов нет. Легкое повышение мышечного тонуса по пластическому типу в конечностях без разницы сторон, умеренная аксиальная ригидность. При выполнении двигательных проб отмечается умеренная гипокинезия с декрементом амплитуды движений, без четкой разницы сторон. Сухожильные рефлексy с рук живые, равные; с ног: коленные – оживлены с двух сторон, ахилловы – снижены, равные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга без поддержки не стоит. В пробе Тевенара падает. Болевая и вибрационная чувствительность не нарушена. Тазовые функции нарушены умеренно. Микробазия,



неустойчивость при ходьбе. Передвигается в пределах помещения с односторонней опорой, на улице – с двусторонней поддержкой.

**Тестирование по международным стандартизированным шкалам:** шкала MoCA – 22/30 баллов (преимущественное нарушение зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, мнестические нарушения, снижение беглости речи); шкала HADS – тревога 6/21 баллов, депрессия – 18/21 баллов (клинически выраженная депрессия).

**Данные лабораторного обследования:** без особенностей.

**Данные инструментального обследования:**

*Видеонистагмография:* зарегистрировано грубое снижение скоростей вертикальных саккад, что говорит о преимущественном поражении среднего мозга (рострального интерстициального ядра медиального продольного пучка). Вертикальный взор-индуцированный нистагм указывает на поражение интерстициального ядра Кахаля.

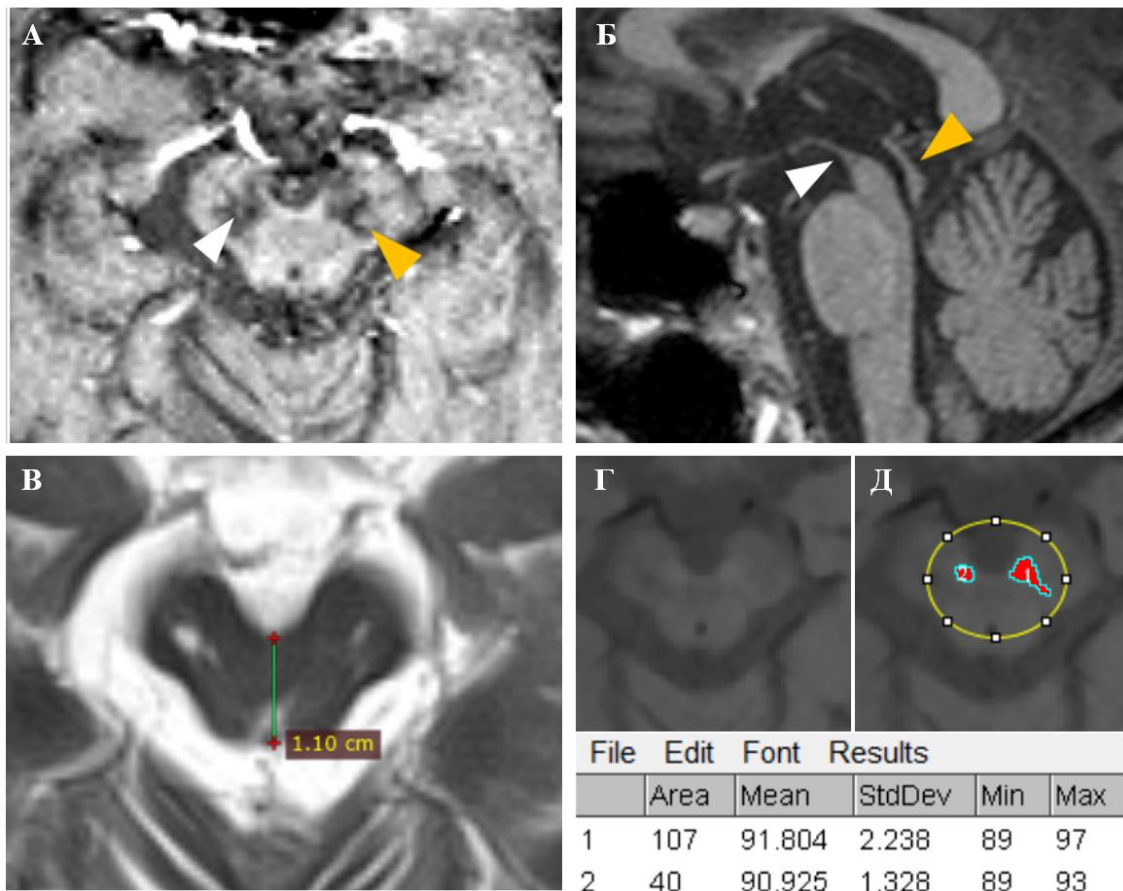
*MPT головного мозга:* наблюдается выраженное уменьшение объема среднего мозга, истончение верхних холмиков четверохолмия, в меньшей степени уменьшен объем средних и верхних ножек мозжечка, переднезадний размер среднего мозга в аксиальной плоскости – 11 мм (в норме >17 мм). При исследовании в режиме SWI в среднем мозге симптом «хвоста ласточки» для черной субстанции визуализируется с обеих сторон, справа нигросома-1 уменьшена в объеме. Заключение: МРТ-данные соответствуют дегенеративному процессу головного мозга с преимущественным вовлечением среднего мозга. МР-признаков дегенерации черной субстанции не выявлено (нигросома-1 справа меньше, чем слева).

По данным *HM-MPT*, после предварительной обработки изображения в программе ImageJ, площадь ЧС справа составила 40 пикселей, а площадь ЧС слева – 107 пикселей.

Все перечисленные выше нейровизуализационные маркеры отображены на рисунке 28.

На основании клинической картины пациентки, состоящей из быстро прогрессирующего синдрома паркинсонизма, не отвечающего на терапию леводопой в высокой суточной дозе, выраженных постуральных, глазодвигательных и речевых нарушений, а также на основании полученных нейровизуализационных

данных был исключен диагноз БП в пользу диагноза ПНП (синдром Ричардсона).



**Рисунок 28.** МРТ головного мозга пациентки С., 3 Тл (Magnetom Verio). Описание: А – режим SWI, аксиальная плоскость, нигросома-1 хорошо визуализируется слева (желтая стрелка), справа отмечается неполное исчезновение нигросомы-1 (белая стрелка); Б – режим T1-ВИ, сагиттальная плоскость, истончение среднего мозга – симптом «колибри» (белая стрелка) в сочетании с атрофией верхних холмиков четверохолмия (желтая стрелка); В – режим T2-ВИ, аксиальная плоскость, уменьшение передне-заднего размера среднего мозга до 11 мм. Г, Д – НМ-изображения, полученные в ходе постобработки: площадь ЧС справа (обозначена цифрой 2) составила 40 пикселей, площадь ЧС слева (обозначена цифрой 1) – 107 пикселей. Результаты расчета представлены в рамке под изображениями Г и Д.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 4.1. Межэкспертная и аппаратная воспроизводимость нейровизуализационных методик

Оценка ДНГ выполнялась 2 экспертами в области лучевой диагностики с различным стажем, а расчет площади ЧС при НМ-МРТ осуществлялся полуавтоматическим методом через программное обеспечение – ImageJ.

В зарубежной литературе встречаются противоречивые данные о межэкспертной воспроизводимости результатов визуализации нигросомы-1. Несмотря на то, что в трех опубликованных мета-анализах сообщалось о высокой согласованности, с которой различные эксперты оценивали одинаковые изображения [Mahlknecht et al., 2017; Chau, M. T. et al., 2020; Kim P.H., et al., 2021], существуют исследования, демонстрирующие зависимость методики от стажа врача-рентгенолога [Oh S.W. et al., 2016; De Pietro Franco Zorzenon C. et al., 2020]. В настоящей работе было показано, что на визуальный анализ ДНГ не влияет профессиональный опыт специалиста лучевой диагностики (высокая межэкспертная воспроизводимость:  $\kappa=0,934$ ), что способствует широкому применению данной методики в различных медицинских центрах, имеющих в своем арсенале высокопольный МР-томограф.

Относительно оценки сигнальных характеристик от ЧС, в том числе определения площади НМ-зависимого контраста – большинство ученых, изучающих данную проблему, едины во мнении, что полу/автоматические методы подсчета предпочтительнее ручных, поскольку позволяют нивелировать субъективность визуального анализа [Cho S.J. et al., 2021].

Наряду с межэкспертной воспроизводимостью мы также продемонстрировали высокую воспроизводимость нейровизуализационных данных при использовании одного утвержденного протокола на разных МР-аппаратах. В результате не было получено различий в визуализации нигросом при сравнении МР-снимков на 2 томографах у одних и тех же участников исследования ( $n=40$ ), а при сравнении площади НМ-зависимого контраста – различия были минимальными и статистически незначимыми ( $p=0,990$ ). Эти данные важны для формулирования рекомендаций для более широкого внедрения указанных диагностических методик

в неврологическую практику, независимо от используемых моделей 3 Тл МР-томографов.

#### **4.2. Визуализация нигросомы-1.**

В одном из наиболее ранних опубликованных мета-анализов чувствительность и специфичность данной методики при использовании 3 Тл МР-томографа в дифференцировании пациентов с БП (n=364) и здоровых добровольцев (n=231) составили 94,6 и 94,4% соответственно [Mahlknecht et al., 2017]. В другом мета-анализе, опубликованном тремя годами позднее, авторы проанализировали 19 исследований, включающих в общей сложности 1508 участников (903 пациента с БП и 605 здоровых добровольцев), и также продемонстрировали высокие чувствительность и специфичность методики: 94 и 90% соответственно [Chau, M. T. et al., 2020]. Наконец, в 2021 году был опубликован еще один мета-анализ, посвященный исследованию визуализации ДНГ в качестве маркера БП в дифференциальной диагностике с нормой. В данной работе представлено наибольшее количество испытуемых: 1097 пациентов с идиопатическим паркинсонизмом и 1028 здоровых добровольцев; чувствительность и специфичность методики были несколько выше – 96 и 95% соответственно – чем в предыдущих мета-анализах [Kim, et al., 2021].

По результатам настоящей работы, визуализация ДНГ также обладала высокой информативностью в дифференцировании БП от нормы: чувствительность и специфичность методики составили 88,9% и 95% соответственно. Следует отметить, что объем сравниваемых групп был значительно ниже, чем в описанных выше мета-анализах: основная группа была представлена 90 пациентами с БП (контрольная группа – 60 субъектами), что может объяснять более низкие значения чувствительности.

Отдельного внимания заслуживают 10 пациентов с БП, у которых нигросома-1 визуализировалась с двух сторон. Медианы возраста и продолжительности течения БП у данных больных были наименьшими среди всех субъектов из основной группы и составили 54 года [45–59] и 2 года [2–4] соответственно. Кроме того, у 6 из 10 пациентов отмечалось неполное исчезновение (т.е. уменьшение размера/объема) нигросомы-1 с правой или левой стороны, что расценивалось нами, как вариант нормы, а не патологии (см. раздел 2.3.2.1). Нельзя исключить возможность полного

исчезновения ДНГ у данных больных по мере течения нейродегенеративного процесса, однако для подтверждения этого предположения необходимо проведение продольного исследования. В настоящее время отсутствует информация о проведении такого рода работ, позволяющих оценить изменения нигросом в динамике.

Опубликованы исследования, косвенно указывающие на возможность исчезновения ДНГ по мере развития и дальнейшего прогрессирования БП. Так, в работе Т. R. Barber при сравнении МРТ-данных пациентов на продромальной и более поздних стадиях БП было показано, что у больных с РПБДГ наиболее часто отмечалось одностороннее отсутствие визуализации нигросомы-1, тогда как в большинстве случаев БП – нигросома-1 не визуализировалась с двух сторон. Авторы предположили, что полученные результаты могут свидетельствовать о начальном характере нейровизуализационных изменений ЧС [Barber T.R. et al., 2020].

Если в наших наблюдениях допустить возможность полного исчезновения нигросомы-1 у вышеуказанных 6 пациентов с БП по прошествии времени, то согласно расчету чувствительность и специфичность методики в дифференцировании БП от нормы достигнут 95,6 и 96,7% соответственно ( $p < 0,001$ ; используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), и будут в полной мере соответствовать имеющимся общемировым показателям.

Важно отметить, что среди 4 субъектов с симметрично сохранными нигросомами у 2 пациентов были выявлены мутации в генах, ассоциированных с БП: у пациентки К., 66 лет – мутация G2019S в гене *LRRK2*; и у пациентки М., 19 лет – гетерозиготная дупликация 2 экзона в гене *PARK2*. Продолжительность заболевания в каждом из указанных случаев составила 2 года.

Как упоминалось в разделе 3.2.1 (таблица 8), у 5 из 27 обследованных пациентов была диагностирована моногенная форма БП. В отличие от вышеуказанных 2 пациентов, у 3 других отмечалось отсутствие визуализации нигросомы-1; продолжительность БП составила 8, 21 и 19 лет соответственно.

Исходя из разницы в длительности течения нейродегенеративного процесса (2 года у пациентов с сохранными нигросомами и 8–21 год у пациентов с одно/двусторонним исчезновением нигросомы-1) у больных с генетически подтвержденной БП, можно также сделать еще одно предположение в пользу

возможного влияния продолжительности заболевания на исход визуализации нигросомы-1.

В настоящее время опубликовано ограниченное количество исследований, направленных на изучение нейровизуализационных характеристик у пациентов с наследственными формами БП. R. Ceravolo с коллегами представили результаты МРТ-исследования трех членов одной семьи (мать и ее сын с дочерью) с наличием мутации G2019S в гене *LRRK2*, при этом только у одного пациента наблюдалась БП (дочь), продолжительностью в 3 года, в то время как другие члены семьи являлись бессимптомными носителями. Возраст пациентов не указывался авторами. У больного с БП и одного бессимптомного носителя (мать) наблюдалось двустороннее исчезновение нигросом, у второго бессимптомного носителя (сын) – нигросомы были сохранены. При ОФЭКТ у всех троих испытуемых зарегистрировано значимое снижение захвата лиганда  $^{123}\text{I}$ -β-CIT в стриатуме [Ceravolo, R. et al., 2015]. Это подтверждает, что функциональные нарушения опережают структурные, в т.ч. исчезновение нигросом.

Несмотря на информативность радионуклидных методов нейровизуализации, их широкое применение ограничивают стоимость и доступность исследования, а также профиль безопасности, ассоциированный с контактом с радиоактивными изотопами [Arena J.E. et al., 2016]. S. Haller с коллегами в своем исследовании при диагностически сложных случаях предложили использовать визуализацию ДНГ для отбора пациентов на проведение DaTscan ОФЭКТ (технология с использованием в качестве лиганда  $^{123}\text{I}$ -йофлупана), поскольку благодаря предварительному отбору пациентов с патологической или неубедительной визуализацией нигросом значительно улучшалась диагностическая эффективность радионуклидной нейровизуализации: чувствительность и специфичность методики без предварительного отбора по результатам структурной МРТ составили 94 и 83% соответственно, после отбора – 95 и 100% соответственно [Haller S. et al., 2022].

Относительно данных о специфичности методики, важно отметить, что у 3 из 60 субъектов в группе контроля нигросома-1 визуализировалась только с одной стороны (две женщины 36 и 71 лет и один мужчина 62 лет). По данным клинического осмотра у пациентов отсутствовали признаки паркинсонизма, а наследственность была не отягощена по БП.

Об отсутствии визуализации нигросомы-1 у здоровых субъектов сообщалось в исследованиях как с небольшим объемом контрольных групп, так и в работах, посвященных визуализации ДНГ исключительно у пациентов без наличия нейродегенеративной патологии ЦНС. В работе С. Gramsch с коллегами были проанализированы МР-изображения, полученные в ходе обследования 46 здоровых добровольцев от 19 до 75 лет на 7 Тл МР-томографе. У троих испытуемых отмечалась патологическая визуализация нигросом (одностороннее исчезновение нигросомы-1 у одного испытуемого и нечеткая двусторонняя визуализация нигросомы-1 у двух других испытуемых). При этом, как у наиболее пожилых, так и у наиболее молодых участников наблюдалась нормальная МР-картина ЧС, в связи с чем авторы не смогли связать патологическую визуализацию нигросом с возрастом испытуемых и косвенно – с накоплением железа по мере старения популяции [Gramsch S. et al., 2017]. В настоящем исследовании мы наблюдаем аналогичную ситуацию, поскольку возраст наших пациентов с односторонней потерей ДНГ значительно разнился. Несмотря на отсутствие клинических признаков БП, мы не можем уверенно исключить возможность развития этого заболевания у данных испытуемых в дальнейшем.

Таким образом, несмотря на отсутствие 100% чувствительности и специфичности, данная методика в высокой мере информативна для дифференцирования БП от нормы. Однако, в клинической практике такое разграничение не является актуальным, и в подавляющем большинстве случаев значительное затруднение у клиницистов возникает при дифференцировании БП от фенотипически схожего двигательного расстройства – ЭТ, а также от заболеваний из группы атипичного паркинсонизма, особенно МСА и ПНП [Rizzo G. et al., 2016].

Несмотря на то, что ЭТ классифицируется как билатеральный постурально-акционный тремор верхних конечностей, примерно в 18–30% случаев ЭТ наблюдается тремор покоя, а также нередки случаи асимметричного вовлечения рук в дебюте заболевания [Sepúlveda Soto M.C. et al., 2019]. В свою очередь, при БП можно наблюдать противоположную клиническую картину: характерный для заболевания тремор покоя может отсутствовать, тогда как постуральный и кинетический тремор является одним из ведущих симптомов болезни [Zhang B. et al., 2018]. Все это довольно часто приводит к ложноположительной или

ложноотрицательной диагностике БП, что влияет на правильный подход к лечению и ведению таких пациентов [Jain S. et al., 2006].

В настоящей работе практически у каждого четвертого пациента с ЭТ ретроспективно отмечалось асимметричное начало заболевания: у 4 пациентов заболевание манифестировало с дрожания в правой руке (9,5%), у 6 пациентов – в левой (14,3%). Примечательным является тот факт, что согласно предоставленной медицинской документации всем 10 пациентам на ранних стадиях ошибочно устанавливался диагноз БП. По мере течения заболевания, дрожание приобретало симметричный характер, что отличало этих пациентов от участников основной группы, у которых независимо от длительности БП тяжесть симптоматики преобладала на первоначально вовлеченной стороне. Наряду с этим, у пяти пациентов с ЭТ (11,9%; 4 женщины и 1 мужчина) при неврологическом осмотре отмечался тремор покоя в руках с одной или двух сторон. При этом у двоих из вышеуказанных пяти пациентов отмечался асимметричный дебют ЭТ.

Визуализация нигросом позволила также с высокой эффективностью дифференцировать БП от ЭТ – чувствительность и специфичность методики составили соответственно 88,9 и 92,9%. Полученные результаты соответствуют данным в зарубежной литературе. Следует отметить, что на момент написания настоящей работы было опубликовано всего 2 исследования, посвященных дифференциальной диагностике БП и ЭТ посредством визуального анализа ДНГ [Jin L. et al., 2019; Perez Akly M.S. et al., 2019]. При этом показатели в нашем исследовании были несколько выше, чем в исследовании L. Jin (чувствительность 79,4%, специфичность 92,0%), а при сравнении с данными, полученными в работе M. S. Perez Akly (1-й эксперт: чувствительность 93,75%, специфичность 87,5%; 2-й эксперт: 93,75% и 75% соответственно), напротив, мы получили более низкие значения чувствительности. Следует отметить, что в нашей работе обследовано наибольшее количество пациентов с ЭТ – 42, против 25 пациентов в работе L. Jin и 16 пациентов в работе M.S. Perez Akly. Мы не выявили значимых различий между пациентами с ЭТ и здоровыми добровольцами ( $p=0,688$ ), что согласуется с имеющимися в настоящее время данными о патогенезе ЭТ, свидетельствующими о преимущественном вовлечении в патологический процесс мозжечка и его связей [Welton T, et al., 2021].



Целесообразно более подробно рассмотреть пациентов с ЭТ, у которых наблюдалась патологическая визуализация нигросом. В 7,1% случаев (n=3) среди пациентов с ЭТ отмечалось двустороннее исчезновение нигросомы-1: у пациентки Г., 72 лет, с длительностью заболевания в 10 лет, асимметричным дебютом симптоматики (постуральный тремор в правой руке); у пациентки О., 65 лет, с длительностью заболевания в 20 лет и также ассиметричным дебютом симптоматики (постуральный тремор в левой руке); у пациентки Х., 75 лет, у которой манифестация ЭТ произошла 7 лет назад в виде симметричного постурально-кинетического дрожания обеих рук. Примечательно, что у всех пациенток при осмотре наблюдался тремор покоя верхних конечностей с двух сторон.

Факт наличия тремора покоя у некоторых пациентов с ЭТ является общеизвестным, однако связь между двумя видами дрожательных гиперкинезов по-прежнему остается неясной. Одни исследователи утверждают, что возникновение тремора покоя у пациентов с ЭТ указывает на более продвинутую стадию или тяжелое течение заболевания [Louis E.D. 2021], в то время как другие исследователи предполагают, что данное сочетание гиперкинезов является переходным состоянием между ЭТ и БП [Bellows S. et al., 2022]. В пользу второй гипотезы свидетельствуют результаты большого количества исследований с применением радионуклидных методов визуализации, согласно которым у пациентов с ЭТ и тремором покоя наблюдается дисфункция дофаминергической нигростриарной системы [de Verdal M. et al., 2013; Marsala S.Z. et al., 2017; You S. et al., 2013]. В исследовании R. Ceravolo и коллег у пациентов с сочетанным акционным тремором и тремором покоя с дефицитом дофамина в стриатуме по данным ОФЭКТ, при повторном осмотре примерно через 2 года в 60% случаев наблюдался переход из ЭТ в БП [Ceravolo R. et al., 2008].

В противоположность этому, существуют работы, опровергающие нарушение метаболизма дофамина у таких пациентов [Caligiuri M.E. et al., 2017; Nisticò R. et al., 2012], а также два патоморфологических исследования, не подтверждающих гистологическое сходство между БП и ЭТ с тремором покоя [Rajput A. et al., 2004; Louis E.D. et al., 2011]. Таким образом, окончательно не установлено, является ли наличие тремора покоя у пациентов с ЭТ признаком будущей манифестации БП, однако в настоящей работе среди всех пациентов с ЭТ исчезновение нигросом

наблюдалось только среди пациентов с тремором покоя. Данное наблюдение может свидетельствовать о потенциальной ценности исследованной методики для идентификации лиц с ЭТ, имеющим высокий риск трансформации в БП, но для подтверждения данного предположения необходимо проведение продольных исследований с оценкой неврологического статуса у таких пациентов в динамике.

Нам не удалось найти какие-либо значимые различия в визуализации нигросом у пациентов с БП и атипичным паркинсонизмом – МСА-П и ПНП, ( $p=0,518$ ). Поскольку гистопатологические паттерны схожи среди пациентов с дегенеративным паркинсонизмом – а именно выявление дегенерации нейронов в ЧС – отсутствие значимых расхождений в нейровизуализационных данных является вполне ожидаемым и закономерным явлением [Fabbrini G. et al., 2019]. По этой же причине различия между пациентами с МСА, ПНП и пациентами с ЭТ, а также здоровыми добровольцами были ожидаемо значимыми ( $P_{МСА,ПНП-ЭТ}<0,001$ ;  $P_{МСА,ПНП-контроль}<0,001$ ). Однако следует отметить, что среди пациентов с МСА в 20% случаев ( $n=4$ ) нигросома-1 была сохранна с двух сторон, что несколько отличало данную подгруппу пациентов от пациентов с ПНП, среди которых нормальная визуализация нигросомы-1 встречалась в 2 раза реже – в 10% случаев ( $n=2$ ). Учитывая эти данные, определенный интерес вызывает исследование Вае Y.J. и коллег, выполнивших 3 Тл МРТ в режиме SWI в выборке пациентов, включавшей 126 БП, 11 МСА (5 МСА-П и 6 МСА-М) и 11 ПНП. Ученые получили следующие результаты: у всех пациентов с ПНП отмечалось исчезновение ДНГ, тогда как у пациентов с МСА-П данное наблюдение встречалось только в 60% случаев (у 3 пациентов из 5), а у пациентов с МСА-М еще реже – в 50% случаев (у 3 пациентов из 6) [Вае Y.J. et al., 2016]. Несмотря на прослеживающуюся тенденцию более часто визуализируемой нормы среди пациентов с МСА по сравнению с ПНП, результаты многих других исследований, в том числе на 7 Тл МР-томографе, опровергают данное наблюдение [Reiter E. et al., 2015; Meijer F.J. et al., 2016; Kim J.M. et al., 2016; Oustwani C.S. et al., 2017; Gupta R. et al., 2022]. В настоящей работе показатели визуализации нигросомы-1 у пациентов с МСА также статистически не отличались от таковых у пациентов с ПНП ( $p=0,661$ ).

Можно заключить, что визуализация нигросом с высокой точностью позволяет дифференцировать БП от ЭТ и нормы, однако малоинформативна в

дифференциальной диагностике БП и атипичного паркинсонизма.

### **4.3. Сопоставление клинических данных с данными визуализации нигросом**

При оценке взаимосвязи демографических показателей и визуализации нигросом у пациентов с БП в настоящей работе не было выявлено каких-либо статистически значимых корреляций. Примечательно, что некоторые исследователи не исключают влияние пола и возраста на визуализацию нигросом, основываясь на следующих наблюдениях: 1) дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части ЧС происходит при нормальном старении; 2) у здоровых женщин отмечается наиболее высокое соотношение дофаминергических рецепторов D1 и D2 в дорсальном и вентральном стриатуме, чем у мужчин; 3) считается, что эстрадиол увеличивает синтез, высвобождение и обратный захват дофамина, а также снижает выработку активных форм кислорода, тем самым обладая нейропротекторным эффектом по отношению к дофаминергическим нейронам в противоположность тестостерону, обладающему токсичными свойствами [Chau M.T. et al., 2020; Costa H.N. et al., 2022]. Несмотря на это, в последних публикациях влияние пола и возраста на визуализацию ДНГ не подтвердилось [Hernadi G. et al., 2021], а в большинстве ранее опубликованных исследований связь между демографическими показателями и исчезновением нигросом не изучалась вовсе [Cosottini M. et al., 2014; Schwarz S.T. et al., 2014; Reiter E. et al., 2015; Gao P. et al., 2015; Stezin A. et al., 2017].

При изучении зависимости отсутствия визуализации нигросомы-1 от выраженности клинической симптоматики БП мы получили несколько противоречивые результаты. Так, различий между пациентами с 1 стадией по Хен-Яру (n=26) и пациентами со 2 (n=34) или 3 (n=30) стадиями выявлено не было (p=0,082). Среди пациентов с 1 стадией в 88,5% случаев отмечалась патологическая визуализация нигросом (у 10 пациентов нигросома-1 отсутствовала с одной стороны, у 13 – билатерально, тогда как норма зарегистрирована у 3 пациентов); среди пациентов со 2 стадией – в 82,4% случаев (у 5 пациентов односторонняя визуализация нигросомы-1, у 23 – полное исчезновение, а у 6 пациентов нигросома-1 была сохранна с двух сторон); и практически у всех пациентов на более продвинутой 3 стадии заболевания отмечалось одно/двустороннее исчезновение нигросом – в 96,7% случаев (у 6 пациентов нигросома-1 визуализировалась с одной стороны, у 23 – нигросома-1 не визуализировалась с двух сторон, и только у одного

пациента МР-картина соответствовала норме). Настоящие результаты схожи с данными, полученными E. Reiter с коллегами, согласно которым, отсутствие визуализации нигросомы-1 наблюдалось у сопоставимого количества пациентов на разных стадиях БП (у 90,4% пациентов с 1, 2 стадиями по Хен–Яру и у 94,1% пациентов с 3, 4 по стадиями по Хен–Яру) [Reiter E. et al., 2015].

С другой стороны, мы выявили следующую закономерность: у пациентов с двусторонним исчезновением нигросомы-1 выраженность немоторных и моторных симптомов по шкале MDS UPDRS (I и III субшкалы соответственно) была статистически больше, чем у пациентов с односторонней визуализацией нигросомы-1 ( $p=0,043$  и  $p=0,034$  соответственно). В тоже время, при сравнении тяжести течения БП пациентов с одно/двусторонним исчезновением нигросом и пациентами с интактными нигросомами нам не удалось найти каких-либо статистически значимых различий ( $p=0,325$  и  $p=0,235$  соответственно). Такие результаты могут объясняться несопоставимым размером исследуемых подгрупп: 80 пациентов с патологической визуализацией нигросомы-1 и 10 пациентов с полностью сохранными нигросомами. О наличии связи между тяжестью двигательных нарушений при БП, оцененной по II и III субшкалам MDS UPDRS, и вовлечением нигросом в патологический процесс по данным МРТ сообщалось в некоторых зарубежных публикациях [Hernadi G. et al., 2021]. Однако исследования, изучающие выраженность немоторной симптоматики при БП у пациентов с наличием или отсутствием нигросом, пока не проводились. Проведенный статистический анализ показал, что у пациентов с двусторонним исчезновением нигросомы-1 немоторные проявления БП были больше, чем у пациентов с односторонней визуализацией нигросомы-1. При этом такая закономерность выявлялась только по результатам тестирования по I части шкалы MDS UPDRS, тогда как при сравнении результатов, полученных на основании опросника количественной оценки немоторных симптомов БП – NMSQuest, медиана баллов у пациентов как с одно-, так и с двусторонним исчезновением нигросомы-1 была равна 8. Следует отметить, что согласно данным, полученным в ходе валидации I части MDS UPDRS, общий балл по данной субшкале высоко коррелировал с суммой баллов по утвержденным шкалам для оценки немоторных аспектов БП ( $r=0.89$ ,  $P < 0.0001$ ) [Gallagher D.A. et al., 2011]. В свою очередь, опросник NMSQuest был также валидирован: средняя

чувствительность и специфичность всех немоторных симптомов составили 63,4% и 88,5% соответственно. Несмотря на то, что данный опросник считается вполне эффективным средством скрининга немоторных проявлений БП, для некоторых симптомов (например, сонливость, потеря обоняния и апатия) чувствительность является субоптимальной [Romenets S.R. et al., 2012]. Таким образом, наличие связи между исчезновением нигросомы и выраженностью немоторных проявлений БП, оцененных по MDS UPDRS, но не по NMSQuest, возможно объясняется более высокой чувствительностью рейтинговой шкалы по сравнению с опросником.

Ещё одним важным аспектом данной работы являлась оценка связи между стороной клинических проявлений БП и стороной исчезновения нигросомы. Так, у 21 пациента с односторонней визуализацией нигросомы-1 какой-либо связи между клинической и нейровизуализационной латерализацией получено не было ( $p=0,659$ ). Настоящие результаты согласуются с результатами Н. Kathuria и коллег, в 2020 году опубликовавшими данные, полученные в ходе обследования 86 пациентов с БП [Kathuria N. et al., 2020]. В то же время, существует несколько работ, подтверждающих связь между стороной наиболее выраженных клинических проявлений БП и стороной исчезновения нигросомы. Например, в работе Y. Noh с коллегами, у большинства пациентов нигросома не визуализировалась на стороне, противоположной стороне с моторным дефицитом. Однако следует отметить, что при сопоставлении данных МРТ с данными ПЭТ авторами была получена слабая степень согласия (коэффициент каппы Коэна – 0,304) в выявлении клиничко-нейровизуализационной связи [Noh Y. et al., 2015]. В другом исследовании ученые выявили данную связь лишь у 64,8% пациентов с БП [Stezin A. et al., 2018]. Таким образом, несмотря на существование публикаций, сообщающих об исчезновении нигросомы-1 на стороне, контрлатеральной стороне клинических проявлений, следует учитывать определенные ограничения этих исследований (несопоставимость функциональной и структурной визуализации, не абсолютное число пациентов с данной связью).

#### **4.4. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография**

Согласно полученным результатам, методика расчета площади ЧС по данным НМ-МРТ также продемонстрировала высокие чувствительность и специфичность в дифференцировании пациентов с БП от здоровых добровольцев – 93,3% и 77,8%,

соответственно. Полученные результаты в целом были сопоставимы с данными опубликованных мета-анализов: от 2019 (чувствительность 82%, специфичность 82%) и от 2021 года (чувствительность 89%, специфичность 83%) [Wang X. et al., 2019; Cho S.J. et al., 2021].

Наравне с этим, была показана высокая информативность методики в дифференцировании БП от ЭТ: чувствительность и специфичность составили 88,1% и 80,0%, соответственно. При этом разницы значений площади ЧС у пациентов с ЭТ и здоровых добровольцев обнаружено не было ( $p=0,359$ ). Эти результаты были максимально близки к результатам, полученным Jin L. с коллегами, изучавшим применимость методики для дифференциального диагноза между БП и ЭТ – чувствительность и специфичность визуализации НМ составили 88,2% и 80,0% соответственно [Jin L. et al., 2019].

Необходимо отметить, что при сравнении показателей площади ЧС у пациентов с классическим фенотипом ЭТ ( $n=37$ ) и у пациентов с ЭТ и тремором покоя ( $n=5$ ) были получены статистически значимые различия ( $p=0,003$ ). Так, у пациентов с изолированным постурально-кинетическим дрожанием рук медиана общей площади ЧС составила 282 пикселя [250–296], тогда как у пациентов, которым согласно новым диагностическим критериям ЭТ выставляется диагноз «ЭТ плюс» (ЭТ с тремором покоя), данный показатель был значительно меньше и составил 203 пикселя [202–230]. Полученные результаты могут свидетельствовать о вероятности трансформации ЭТ в БП у этих пяти пациентов, однако для уточнения настоящего предположения необходимо динамическое наблюдение за данными больными.

Как и в случае визуализации нигросомы-1, НМ-МРТ не показала значимых различий между пациентами с БП и атипичным паркинсонизмом:  $p=0,954$  в случае дифференцировании БП от МСА и  $p=0,411$  при сравнении БП и ПНП. Следует отметить, что среди всех пациентов с паркинсонизмом, наименьшая медиана площади ЧС наблюдались у пациентов с ПНП – 140 пикселей, тогда как у пациентов с БП и МСА данный показатель составил 172 и 162 пикселей соответственно. Аналогичные результаты представлены и в ряде работ, посвященных изменениям ЧС по данным НМ-МРТ у пациентов с БП и атипичным паркинсонизмом. Так, в исследовании L. Chougar и коллег при изучении региональной избирательности

нейродегенеративных изменений в компактной части ЧС показано, что у пациентов с ПНП по сравнению с пациентами с БП и МСА отмечались наименьшие значения объема ЧС и коэффициента контрастности от данной области [Chougar L. et al., 2022]. В своей работе К. Matsuura с коллегами также отметили, что у пациентов с ПНП (n=49) по сравнению с пациентами с БП (n=244) или другими заболеваниями из спектра атипичного паркинсонизма (19 МСА-П, 11 МСА-М, 19 КБС и 30 ДТЛ) наблюдались наименьшие значения площади и коэффициента контрастности ЧС, однако различия были статистически незначимыми [Matsuura K. et al., 2021]. В свою очередь, о наличии сходства в изменениях ЧС между МСА и БП сообщалось не только в исследованиях, основанных на данных НМ-МРТ [Matsuura K. et al., 2013], но и в гистологическом исследовании, в котором потеря пигментированных нейронов при МСА незначительно отличалась от таковой при БП [Fearnley J.M. et al., 1991].

При сравнении пациентов с наследственной и идиопатической формами БП мы не получили значимых различий в величинах площадей ЧС ( $p=0,333$ ). В мировой литературе опубликовано несколько исследований, изучающих данные НМ-МРТ у пациентов с моногенными формами БП. В работе Castellanos G. и соавторов объем ЧС статистически не отличался у пациентов с идиопатической БП (n=23) и у пациентов с мутациями в генах *PARKIN* (n=5) и *LRRK2* (n=8) [Castellanos G. et al., 2015]. Аналогичные результаты были получены в исследовании L. Correia Guedes и коллег, сравнивающих показатели площади ЧС у 13 пациентов с мутациями в гене *LRRK2* и у 13 пациентов с идиопатической БП [Correia Guedes L. et al., 2017]. Таким образом, наши результаты по данному разделу работы соответствуют данным, опубликованным в зарубежной литературе.

#### **4.5. Сопоставление клинических данных с размерами площади ЧС**

При изучении взаимосвязи пола с нейровизуализационными характеристиками ЧС, несмотря на отсутствие статистически значимой корреляции, мы получили следующую тенденцию: в основной группе у мужчин медиана площади ЧС была меньше, чем у женщин (162 и 176 пикселей соответственно). Данное наблюдение, как упоминалось ранее, можно объяснить нейропротекторным влиянием гормонального фона женского организма на дофаминергические нейроны, замедляющем их нейродегенерацию [Gillies G.E. et al., 2014]. Схожие результаты о

большем вовлечении ЧС в нейродегенеративный процесс у пациентов мужского пола были получены в недавно опубликованном многоцентровом продольном исследовании, однако данную закономерность авторы также наблюдали и среди пациентов из группы контроля [Xing Y. et al., 2022]. В настоящей работе в группе контроля отмечалась противоположная тенденция: показатели площади ЧС были несколько больше у мужчин (292 пикселя), чем у женщин (268 пикселей), однако различия не были статистически значимыми ( $p=0,535$ ). Данная тенденция противоречит не только результатам вышеуказанного исследования, но и ряду зарубежных работ по изучению НМ-МРТ у здоровых добровольцев, согласно которым у женщин отмечался исходно больший объем ЧС, чем у мужчин [Gaurav R. et al., 2021; Xing Y. et al., 2018]. Следует принимать во внимание возраст наших пациентов, поскольку медиана возраста мужчин составила 58 лет и была несколько больше, чем у женщин – 56 лет, хотя статистически значимых различий между этими показателями не было ( $p=0,496$ ).

Влияние возраста на концентрацию НМ в ЧС у здоровых субъектов описывалось в различных исследованиях с использованием как гистологических, так и нейровизуализационных методик. В настоящей работе была выявлена тенденция увеличения площади НМ-зависимого контраста по мере увеличения возраста пациентов из контрольной группы. Данное наблюдение согласуется с имеющимися результатами гистологических исследований, свидетельствующих о большем накоплении НМ в ЧС у здоровых испытуемых из более старшей возрастной группы [Halliday G.M. et al., 2006; Zecca L. et al., 2002; Zecca L. et al., 2008].

У пациентов с БП мы также не получили статистически значимых связей между возрастом больных и длительностью заболевания ( $p=0,074$  и  $p=0,175$  соответственно), однако по мере увеличения возраста пациентов и/или продолжительности течения БП отмечается тенденция к уменьшению площади ЧС по данным НМ-МРТ. Данное наблюдение в полной мере согласуется с имеющимися в настоящее время представлениями о патогенезе БП (дегенерация пигментированных нейронов ЧС по мере течения патологического процесса), а также результатами проведенных продольных исследований, указывающих на возможность использования НМ-МРТ в качестве индикатора прогрессирования заболевания [Matsuura K. et al., 2016; Fabbri M. et al., 2017; Biondetti E. et al., 2020]. В



пользу последнего утверждения также свидетельствуют полученные нами результаты о более низких значениях общей площади ЧС у пациентов на продвинутой стадии БП по сравнению с пациентами на ранних стадиях: медиана площади ЧС у пациентов с 3 стадией БП по Хен–Яру составила 140 пикселей, тогда как у пациентов на 1 стадии – 189 пикселей ( $p=0,003$ ). Такая закономерность была выявлена и в ряде зарубежных исследований [Wang L. et al., 2021; Schwarz S.T. et al., 2011; Schwarz S.T. et al., 2017; Kashihara K. et al., 2011].

Мы также обнаружили обратную связь умеренной силы ( $\rho=-0,318$ ) между выраженностью нарушений в двигательной сфере у пациентов с БП (III часть UPDRS) и общей площадью ЧС, что согласуется с результатами многих других исследований [Gaurav R. et al., 2021; Isaias IU et al., 2016; Kuya K. et al., 2018; Schwarz S.T. et al., 2017; Prasad S. (a) et al., 2018; Okuzumi A. et al., 2019]. Также, была выявлена статистически значимая связь между величиной площади ЧС и выраженностью моторных осложнений БП, такими как моторные флюктуации и леводопа-индуцированные дискинезии ( $\rho=-0,212$ ;  $p=0,044$ ). Полученные результаты согласуются с исследованием Т. Hatano и коллег, в котором было отмечено уменьшение площади интенсивного МР-сигнала от ЧС при НМ-МРТ у пациентов с моторными осложнениями БП в большей степени, чем у пациентов с неосложненным течением заболевания [Hatano T. et al., 2017].

Важно отметить, что статистически значимые связи между нейровизуализационными метриками и клиническими проявлениями БП были получены только при анализе влияния двигательных нарушений, тогда как выраженность немоторной симптоматики (I часть UPDRS, NMSQuest), в том числе выраженность когнитивных и аффективных нарушений, не влияли на площадь ЧС. Поскольку при БП в патологический процесс вовлекаются НМ-содержащие нейроны различных областей головного мозга, некоторые ученые исследовали связь между немоторной симптоматикой и изменениями НМ-зависимого контраста от голубого пятна (*locus coeruleus*), дегенерация которого непосредственно связана с развитием немоторных осложнений БП [Vila M. et al., 2019]. Было показано, что НМ-МРТ голубого пятна, но не ЧС, может служить визуальным маркером когнитивных и аффективных нарушений при БП [Prasuhn J. et al., 2021; Li Y. et al., 2019; Madelung C.F. et al., 2022], однако оценка нейровизуализационных характеристик от данной

структуры не являлась задачей настоящего исследования.

Большой интерес представлял вопрос о наличии связи между стороной с наиболее выраженной клинической симптоматикой и стороной с наименьшими значениями площади ЧС. Как и в случае с визуализацией нигросом, нам не удалось выявить какой-либо закономерности ( $p=0,740$ ). Схожие результаты были получены в исследовании Isaias I.U. с коллегами. Несмотря на исходно прослеживающуюся тенденцию наличия меньшего объема ЧС на стороне, контралатеральной стороне клинических проявлений, статистически значимых различий авторам установить не удалось. Более того, ученые отметили, что асимметрия потери НМ не отражает асимметрию связывания транспортера дофамина в стриатуме по данным ОФЭКТ [Isaias I.U. et al., 2016].

При изучении наличия данной связи в группе сравнения только у пациентов с МСА отмечалось статистически значимое уменьшение площади ЧС на стороне, контралатеральной клиническим проявлениям в дебюте заболевания ( $p=0,034$ ). Работ, изучающих связь между клинической и нейровизуализационной асимметрией у пациентов с настоящим заболеванием не проводилось. Следует отметить, что значимость полученной связи неоднозначна ввиду небольшого размера группы ( $n=16$ ). Для уточнения данной закономерности целесообразно проведение проспективных исследований с достаточным количеством пациентов.

#### **4.6. Транскраниальная сонография**

При проведении данного исследования у большинства пациентов из основной группы отмечался феномен ГЧС (67,5%), тогда как у здоровых добровольцев в 100% случаев регистрировалась норма. В целом, полученные результаты соответствуют общемировым данным о диагностической значимости данной методики в дифференцировании БП от нормы [Monaco D. et al., 2018; Tao A. et al., 2019; Федотова Е.Ю. и др., 2011].

#### **4.7. Сопоставление данных, полученных при помощи визуализации нигросом, нейромеланин-чувствительной МРТ и транскраниальной сонографии**

Большинство исследований было направлено на изучение определенных патофизиологических изменений ЧС, лежащих в основе специфических нейровизуализационных признаков и позволяющих верифицировать

дегенеративный процесс *in vivo*. Так, отсутствие повышения МР-сигнала от нигросомы-1 в режиме SWI связывают с повышенным отложением свободного железа в данной области и/или потерей НМ вследствие дегенерации дофаминергических нейронов [Blazejewska A.I. et al., 2013; Cosottini M. et al., 2014; Cheng Z. et al., 2020]. В свою очередь, снижение интенсивности сигнала от ЧС по данным НМ-МРТ объясняется потерей НМ-содержащих нейронов и, как следствие, разрушением парамагнитного комплекса НМ-железо в ходе фагоцитоза микроглиальными клетками [Zhang W. et al., 2013; Sasaki M. et al., 2006]. При этом было показано, что гиперинтенсивность сигнала при НМ-МРТ не связана с отложением железа [Kitao S. et al., 2013; Reimão S. et al., 2016]. В основе же формирования феномена ГЧС при ТКС предположительно лежат несколько механизмов: повышенное накопление железа в ЧС [Berg D. et al., 1999; Berg D. et al., 2002] или активация микроглии в данной области [Berg D. et al., 2010]. Кроме того, сообщалось о наличии достоверной обратной корреляции между выраженностью ГЧС и уровнем НМ [Zecca L. et al., 2005].

Таким образом, в основе различных нейровизуализационных паттернов могут наблюдаться схожие патофизиологические процессы. В связи с этим, большой интерес представляло изучение корреляций между исчезновением нигросом, уменьшением площади НМ-зависимого контраста и наличием ГЧС.

При анализе связи между НМ-МРТ и визуализацией нигросом, обнаружено, что величина площади ЧС в левой ножке мозга была статистически меньше у пациентов при исчезновении нигросомы-1 на этой же стороне, чем у пациентов с сохранной нигросомой-1 ( $p=0,002$ ). Однако нам не удалось подтвердить данную корреляцию при анализе показателей в правой ножке мозга ( $p=0,192$ ) несмотря на то, что у пациентов без нигросомы-1 медиана площади ЧС была меньше, чем у пациентов с сохранной нигросомой-1 (84 и 95 пикселей соответственно). В литературе есть несколько работ, демонстрирующих снижение интенсивности сигнала при НМ-МРТ у пациентов с БП в областях локализации нигросомы-1 в ЧС [Langley J. et al., 2020; Sung Y.H. et al., 2021].

Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом: в результате гибели НМ-дофаминергических нейронов наблюдается разрушение комплекса НМ-железа в ходе фагоцитоза с высвобождением большого количества

железа. При этом мы наблюдаем уменьшение площади НМ-зависимого контраста вследствие снижения внутриклеточной концентрации НМ и уменьшение ДНГ вследствие повышенного содержания железа в данной области.

Мы не получили статистически значимых корреляций при сопоставлении данных ТКС и МРТ. При этом необходимо обратить внимание на выявленные нами тенденции: шансы визуализировать нигросому-1 у пациентов без ГЧС были выше, чем у пациентов с наличием данного феномена, а при увеличении площади ГЧС следует ожидать уменьшение площади НМ-зависимого контраста. Возможное объяснение данного наблюдения заключается в разрушении комплекса НМ-железо с высвобождением железа, избыток которого обуславливает снижение ДНГ и феномен ГЧС. Однако, настоящая интерпретация несколько противоречит имеющимся данным о неизменности величины площади ГЧС по мере прогрессирования заболевания в отличие от площади НМ-зависимого контраста [Berg D. et al., 2005]. Если рассматривать феномен ГЧС в роли качественного маркера БП, как и снижение ДНГ, можно предположить, что появление данных нейровизуализационных признаков происходит после накопления железа выше определенного порогового уровня. При этом дальнейшего изменения данных признаков во времени не происходит. Также нельзя исключить, что возникновение ГЧС связано не только с повышенным содержанием общего железа, но и изменением соотношения  $Fe^{3+}/Fe^{2+}$ , поскольку валентность данного микроэлемента в значительной степени определяет его патофизиологическую роль.

В настоящее время опубликовано всего одно (не столь детализированное) исследование, сравнивающее нейровизуализационные изменения ЧС по данным вышеуказанных методик. Ученые пришли к выводу, что ГЧС при ТКС не связана с интенсивностью МР-сигнала от ЧС в режимах T1 и SWI. Однако количество пациентов в этом исследовании было небольшим (34 пациента с БП и 29 здоровых добровольцев). Кроме того, сами авторы отмечают, что полученные ими результаты противоречат данным патологоанатомических исследований, в которых описывается потеря НМ и/или отложение железа в ЧС у пациентов с ГЧС [Prasuhn J. et al., 2022].

Таким образом, учитывая отсутствие статистически значимых связей как в настоящей работе, так и в единственном зарубежном исследовании, но принимая во

внимание имеющиеся данные о патогенезе БП, целесообразно проведение проспективных исследований, включающих сопоставление нейровизуализационных данных с патоморфологическими изменениями ЧС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлены два новых высокоинформативных МРТ-биомаркера БП, позволяющих с высокой точностью дифференцировать пациентов с данным нейродегенеративным заболеванием ЦНС от здоровых людей и пациентов с фенотипически схожим заболеванием – ЭТ, что в значительной степени облегчает постановку правильного диагноза для практикующих неврологов.

Благодаря оценке межэкспертной воспроизводимости было продемонстрировано, что методика визуализации нигросомы-1 не является оператор-зависимой и правильная интерпретация нейровизуализационных данных не зависит от профессионального стажа сотрудников лучевой диагностики. Кроме того, полученная межаппаратная воспроизводимость свидетельствует о возможности использования единого МР-протокола на разных высокопольных томографах, что в свою очередь способствует более широкому применению данных методик в клинической практике.

Также, в настоящей работе был проведен детальный анализ взаимосвязи между нейровизуализационными характеристиками ЧС и клинической картиной заболевания, по результатам которого была продемонстрирована возможность применения данных методик для отслеживания патологического процесса во времени.

Кроме того, были получены определенные тенденции (связь между ГЧС, нигросомами и площадью НМ-зависимого контраста; зависимость количества пигмента НМ в ЧС от возраста и пола испытуемых), дальнейшее изучение которых способствует фундаментальному изучению патоморфологических процессов, лежащих в основе БП и заболеваний из группы атипичного паркинсонизма, что является важным аспектом в разработке высокоэффективных методов патогенетического лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Для пациентов с болезнью Паркинсона характерны два взаимосвязанных нейровизуализационных МРТ-паттерна изменения черной субстанции – отсутствие визуализации нигросомы-1 (в режиме SWI) и уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста от черной субстанции (в режиме T1). Они имеют высокую диагностическую значимость в дифференцировании болезни Паркинсона от нормы: чувствительность и специфичность первого биомаркера составили 88,9% и 95%, второго – 93,3% и 77,8%, соответственно.
2. У пациентов с двусторонним исчезновением нигросомы-1 выраженность двигательных и недвигательных нарушений, оцененных по I и III разделам шкалы UPDRS, была статистически больше, чем у пациентов с односторонним указанным признаком ( $p=0,043$  и  $p=0,034$ , соответственно).
3. У пациентов с болезнью Паркинсона на 3-й функциональной стадии по шкале Хен–Яра, имеющих более выраженные двигательные нарушения и осложнения леводопа-терапии, площадь нейромеланин-зависимого контраста от черной субстанции была статистически значимо меньше, чем у пациентов на 1-й функциональной стадии по шкале Хен–Яра с легкими нарушениями моторики ( $p=0,003$ ).
4. Исчезновение нигросомы-1 и снижение площади черной субстанции по данным нейромеланин-чувствительной МРТ позволяют дифференцировать болезнь Паркинсона от эссенциального тремора с чувствительностью 88,9% и 88,1% и специфичностью 92,9% и 80,0%, соответственно. Обе указанные методики не могут быть эффективно использованы в дифференцировании болезни Паркинсона от заболеваний из группы атипичного паркинсонизма – мультисистемной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.
5. При распознавании болезни Паркинсона и ее дифференциальной диагностике с другими экстрапирамидными двигательными расстройствами магнитно-резонансные и ультразвуковые методики оценки состояния черной субстанции дополняют друг друга и расширяют возможности нейровизуализации. Это подтверждается полученными данными о том, что у пациентов без гиперэхогенности черной субстанции шансы визуализировать нигросому-1 выше, чем при наличии гиперэхогенного сигнала, а при увеличении площади

гиперэхогенного сигнала от черной субстанции имеет место уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обследовании пациентов с экстрапирамидными заболеваниями для улучшения точности диагностики болезни Паркинсона может быть рекомендовано применение высокоинформативных визуализационных МРТ-биомаркеров, к которым относятся состояние нигросомы-1 (в режиме SWI) и площадь нейромеланин-зависимого контраста от черной субстанции (в режиме T1).
2. Показаны высокое соответствие оценок специалистов при визуализации нигросом, не зависящее от их экспертного уровня (коэффициент каппа Коэна 0,934), а также высокая воспроизводимость нейровизуализационных данных при использовании единого утвержденного протокола на разных МР-аппаратах 3 Тл, что позволяет рекомендовать широкое использование изученных нейровизуализационных методик в различных медицинских учреждениях, имеющих высокопольные МР-томографы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

18F-ДОФА – 18F-L-флюородигидроксифенилаланин

БП – болезнь Паркинсона

ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота

ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции

ДНГ – дорсолатеральная нигральная гиперинтенсивность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА – мультисистемная атрофия

МСА-М – мультисистемная атрофия, мозжечковый тип

МСА-П – мультисистемная атрофия, паркинсонический тип

НМ – нейромеланин

НМ-МРТ – нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РПБДГ – расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз

ВИ – взвешенные изображения

ТКС – транскраниальная сонография

Тл – Тесла

ЦНС – центральная нервная система

ЧС – черная субстанция

ЭТ – эссенциальный тремор

*ATP13A2 (PARK9)* – ген, кодирующий одну из лизосомных АТФ-аз

*DJ1 (PARK7)* – ген, кодирующий белок дегликазу

Fe<sup>2+</sup> – двухвалентное железо

Fe<sup>3+</sup> – трехвалентное железо

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии



*LRRK2* – ген белка дардарина

MDS UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений

MLPA – мультиплексная пробо-зависимая лигазная реакция с амплификацией

MoCA – Монреальская когнитивная шкала

NMSQuest – опросник количественной оценки немоторных симптомов болезни Паркинсона

PDQ-39 – опросник качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона

*PINK1* – ген PTEN-индуцируемой киназы 1

*PRKN* (*PARK2*, *Parkin*) – ген белка паркина

*SNCA* – ген  $\alpha$ -синуклеина

SWI – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости

*VPS35* (*PARK17*) – ген, кодирующий сортировочный вакуолярный белок 35 (vacuolar sorting protein 35)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alonso-Canovas, A. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: How reliable is it in real clinical practice? A multicentre comprehensive study / Alonso-Canovas A., Tembl Ferrairó J.I., Martínez-Torres I. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2019. — V.68. — P.40-45.
2. Amlang, C.J. Essential Tremor as a "Waste Basket" Diagnosis: Diagnosing Essential Tremor Remains a Challenge / Amlang C.J., Trujillo Diaz D., Louis E.D. // *Front Neurol.* — 2020. — V.11. — N.172.
3. Arena, J.E. Optimizing diagnosis in Parkinson's disease: Radionuclide imaging / Arena J.E., Stoessl A.J. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2016. — V.22, Suppl.1. — P.47-51.
4. Bae, Y.J. Loss of Nigral Hyperintensity on 3 Tesla MRI of Parkinsonism: Comparison With (123) I-FP-CIT SPECT / Bae Y.J., Kim J.M., Kim E. // *Mov Disord.* — 2016. — V.31. — N.5. — P.684-692.
5. Bae, Y.J. Loss of Substantia Nigra Hyperintensity at 3.0-T MR Imaging in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Comparison with 123I-FP-CIT SPECT // Bae Y.J., Kim J.M., Kim K.J. et al. // *Radiology.* — 2018. — V.287. — N.1. — P.285-293.
6. Balestrino, R. Parkinson disease / Balestrino R., Schapira A.H.V. // *Eur J Neurol.* — 2020. — V.27. — N.1. — P.27-42.
7. Ball, N. Parkinson's Disease and the Environment / Ball N., Teo W.P., Chandra S., et al. // *Front Neurol.* — 2019. — V.10:218.
8. Barber, T.R. Nigrosome 1 imaging in REM sleep behavior disorder and its association with dopaminergic decline / Barber. T.R., Griffanti L., Bradley K.M. et al. // *Ann Clin Transl Neurol.* — 2020. — V.7. — N.1. — P.26-35.
9. Becker, G. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography / Becker G., Seufert J., Bogdahn U. et al. // *Neurology.* — 1995. — V.45. — N.1. — P.182-184.
10. Bellows, S. Parkinsonism and tremor syndromes / Bellows S., Jankovic J. // *J Neurol Sci.* — 2022. — V.433:120018.
11. Ben Bashat, D. Neuromelanin and T2\*-MRI for the assessment of genetically at-risk, prodromal, and symptomatic Parkinson's disease. Ben Bashat D., Thaler A., Lerman Shacham H. et al. // *NPJ Parkinsons Dis.* / 2022. — V.8(1). — N.139.

12. Berardelli, A. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. / Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. // *Eur J Neurol.* — 2013. — V.20. — N.1. — P.16-34.
13. Berg, D. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity / Berg D., Godau J., Riederer P. et al. // *J Neural Transm.* — 2010. — V.117. — N.11. — P.1287-1292.
14. Berg, D. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound / Berg, D., Grote, C., Rausch, W.D., et al. // *Ultrasound Med Biol.* — 1999. — V.25. — N.6. — P.901-904.
15. Berg, D. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease / Berg, D., Merz, B., Reiners, K. et al. // *Mov Disord.* — 2005. — V.20. — N.3. — P.383-385.
16. Berg, D. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury / Berg D., Roggendorf W., Schröder U. et al. // *Arch Neurol.* — 2002. — V.59. — N.6. — P.999-1005.
17. Bhatia, K.P. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society / Bhatia K.P., Bain P., Bajaj N. et al. // *Mov Disord.* — 2018. — V.33. — N.1. — P.75-87.
18. Biondetti, E. Spatiotemporal changes in substantia nigra neuromelanin content in Parkinson's disease / Biondetti E., Gaurav R., Yahia-Cherif L. et al. // *Brain.* — 2020. — V.143. — N.9. — P.2757-2770.
19. Blauwendraat, C. The genetic architecture of Parkinson's disease / Blauwendraat C., Nalls M.A., Singleton A.B. // *Lancet Neurol.* — 2020. — V.19. — N.2. — P.170-178.
20. Blazejewska, A.I. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI / Blazejewska A.I., Schwarz S.T., Pitiot A. // *Neurology.* — 2013. — V.81. — N.6. — P.534-540.
21. Bloem, B.R. Parkinson's disease / Bloem B.R., Okun M.S., Klein C. // *Lancet.* — 2021. — V.12. — N.397. — P.2284-2303.
22. Caligiuri, M.E. Structural connectivity differences in essential tremor with and without resting tremor / Caligiuri M.E., Arabia G., Barbagallo G. et al. // *J Neurol.* — 2017. — V.264. — N.9. — P.1865-1874.

23. Campese, N. Neuropathology of multiple system atrophy: Kurt Jellinger`s legacy / Campese N., Fanciulli A., Stefanova N. et al. // *J Neural Transm.* — 2021. — V.128. — N.10. — P.1481-1494.
24. Capucciati, A. Interaction of Neuromelanin with Xenobiotics and Consequences for Neurodegeneration; Promising Experimental Models / Capucciati. A, Zucca F.A., Monzani E. et al. // *Antioxidants.* — 2021. — V. 10. — N.6:824.
25. Carballo-Carbajal, I. Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis / Carballo-Carbajal I., Laguna A., Romero-Giménez J., et al. // *Nat Commun.* — 2019. — V.10. — N.1:973.
26. Castellanos, G. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease / Castellanos G., Fernández-Seara M.A., Lorenzo-Betancor O. et al. // *Mov Disord.* — 2015. — V.30. — N.7. — P.945-952.
27. Ceravolo, R. Predictive value of nigrostriatal dysfunction in isolated tremor: a clinical and SPECT study / Ceravolo R., Antonini A., Volterrani D. et al. // *Mov Disord.* — 2008. — V.23. — N.14. — P.2049-2054.
28. Ceravolo, R. Nigral anatomy and striatal denervation in genetic Parkinsonism: A family report / Ceravolo R., Antonini A., Frosin, D. et al. // *Mov Disord.* — 2015. — V.30. — N.8. — P.1148-1149.
29. Chau M.T. Diagnostic accuracy of the appearance of Nigrosome-1 on magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / Chau M.T., Todd G., Wilcox R. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2020. — V.78. — P.12-20.
30. Chelban, V. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy / Chelban. V., Bocchetta M., Hassanein S. et al. // *J Neurol.* — 2019. — V.266. — N.4. — P.1036-1045.
31. Cheng, Z. Imaging the Nigrosome 1 in the substantia nigra using susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping: An application to Parkinson's disease / Cheng Z., He N., Huang P. et al // *Neuroimage Clin.* — 2020. — V.25. — P.102-103.
32. Cho, S.J. Diagnostic performance of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging for patients with Parkinson's disease and factor analysis for its heterogeneity: a systematic review and meta-analysis / Cho S.J., Bae Y.J., Kim J.M. et al // *Eur Radiol.* —

2021. — V.31. — N.3. — P.1268-1280.
33. Chougar, L. Regional Selectivity of Neuromelanin Changes in the Substantia Nigra in Atypical Parkinsonism / Chougar L., Arsovic E., Gaurav R., et al. // *Mov Disord.* — 2022. — V.37. — N.6. — P.1245-1255.
34. Chougar, L. The Role of Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Atypical Parkinsonism / Chougar L., Pyatigorskaya N., Degos B. et al. // *Front Neurol.* — 2020. — V.11:665.
35. Conklin, J. Validation of Highly Accelerated Wave-CAIPI SWI Compared with Conventional SWI and T2\*-Weighted Gradient Recalled-Echo for Routine Clinical Brain MRI at 3T / Conklin J., Longo M.G.F., Cauley S.F. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2019. — V.40. — N.12. — P.2073-2080.
36. Correia Guedes, L. Neuromelanin magnetic resonance imaging of the substantia nigra in LRRK2-related Parkinson's disease / Correia Guedes L., Reimão S., Paulino P. et al. // *Mov Disord.* — 2017. — V.32. — N.9. — P.1331-1333.
37. Cosottini, M. MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of Parkinson disease / Cosottini M., Frosini D., Pesaresi I. et al. // *Radiology.* — 2014. — V.271. — N.3. — P.831-838.
38. Costa, H.N. Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder / Costa H.N., Esteves A.R., Empadinhas N. et al. // *Neurosci Bull.* — 2022. — V.39. — N.1. — P.113-124.
39. Cova, I. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? / Cova, I., Priori, A.J. // *Neural Transm.* — 2018. — V.125. — N.10. — P.1417-1432.
40. Damier, P. The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease / Damier P., Hirsch E.C., Agid Y. et al. // *Brain.* — 1999. — V.122. — N.8. — P.1437-1448.
41. De Marzi, R. Loss of dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0 tesla susceptibility-weighted imaging in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder / De Marzi R., Seppi K., Högl B. et al. // *Ann Neurol.* — 2016. — V.79. — N.6. — P.1026-1030.
42. De Pietro Franco Zorzenon, C. Magnetic resonance imaging evaluation of nigrosome 1 and neuromelanin can assist Parkinson's disease diagnosis, but requires an expert neuroradiologist / De Pietro Franco Zorzenon C., Almeida Antônio Bienes G.H., Duarte Alves E. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2021. — V.83. — P.8-12.
43. de Verdal, M. I123-FP-CIT single-photon emission tomography in patients with

- long-standing mixed tremor / de Verdal M., Renard D., Collombier L. et al. // *Eur J Neurol.* — 2013. — V.20. — N.2. — P.382-388.
44. Depierreux, F. Parkinson's disease multimodal imaging: F-DOPA PET, neuromelanin-sensitive and quantitative iron-sensitive MRI / Depierreux F., Parmentier E., Mackels L. et al. // *NPJ Parkinsons Dis.* — 2021. — V. 7. — N.1:57.
45. Enochs, W.S. Paramagnetic metal scavenging by melanin: MR imaging / Enochs W.S., Petherick P., Bogdanova A. et al. // *Radiology.* — 1997. — V.204. — N.2. — P.417-423.
46. Erkinen, M.G. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases / Erkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D. // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* — 2018. — V.10. — N.4(a033118). — P.1-46.
47. Fabbri, M. Substantia Nigra Neuromelanin as an Imaging Biomarker of Disease Progression in Parkinson's Disease / Fabbri M., Reimão S., Carvalho M. et al. // *J Parkinsons Dis.* — 2017. — V.7. — N.3. — P.491-501.
48. Fabbrini, G. Progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and corticobasal degeneration / Fabbrini G., Fabbrini A., Suppa A.B. // *Handbook of clinical neurology* /ed. by V.I. Reus. — Amsterdam: Elsevier, 2019. — V. 165. — P. 155-177.
49. Fearnley, J.M. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity / Fearnley J.M., Lees A.J. // *Brain.* — 1991. — V.114. — P.2283-2301.
50. Fields, C.R. Targeting Alpha-Synuclein as a Therapy for Parkinson's Disease / Fields C.R., Bengoa-Vergniory N., Wade-Martins R. // *Front Mol Neurosci.* — 2019. — V.12— N.299.
51. Foley, P.B. A brief history of brain iron accumulation in Parkinson disease and related disorders / Foley P.B., Hare D.J., Double K.L. // *J Neural Transm.* — 2022. — V.129. — N.5-6. — P.505-520.
52. Friedman, A. Ferritin as an important player in neurodegeneration / Friedman A., Arosio P., Finazzi D. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2011. — V.17. — N.6. — P.423-430.
53. Gaig, C. G2019S LRRK2 mutation causing Parkinson's disease without Lewy bodies / Gaig C., Martí M.J., Ezquerra M. // *BMJ Case Rep.* — 2009. — V.78. — N.6. — P.626-628.
54. Gallagher, D.A. Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in

- Parkinson's disease / Gallagher D.A., Goetz C.G., Stebbins G. et al. // *Mov Disord.* — 2012. — V.27. — N.1. — P.79-83.
55. Ganguly U. Alpha-Synuclein as a Biomarker of Parkinson's Disease: Good, but Not Good Enough / Ganguly U., Singh S., Pal S. et al. // *Front Aging Neurosci.* — 2021. — V.13. — N.702639.
56. Gao, P. Visualization of nigrosomes-1 in 3T MR susceptibility weighted imaging and its absence in diagnosing Parkinson's disease / Gao P., Zhou P.Y., Li G. et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* — 2015. — V.19. — N.23. — P.4603-4609.
57. Gaurav, R. Deep Learning-Based Neuromelanin MRI Changes of Isolated REM Sleep Behavior Disorder / Gaurav R., Pyatigorskaya N., Biondetti E. // *Mov Disord.* — 2022. — V.37. — N.5. — P.1064-1069.
58. Gaurav, R. Longitudinal Changes in Neuromelanin MRI Signal in Parkinson's Disease: A Progression Marker / Gaurav R., Yahia-Cherif L., Pyatigorskaya N. // *Mov Disord.* — 2021. — V.36. — N.7. — P.1592-1602.
59. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / Dorsey E., Elbaz A., Nichols E. et al. // *Lancet Neurol.* — 2018. — V.17. — N.11. — P.939-953.
60. Genoud, S. Meta-Analysis of Copper and Iron in Parkinson's Disease Brain and Biofluids / Genoud S., Senior A.M., Hare D.J. // *Mov Disord.* — 2020. — V.35. — N.4. — P.662-671.
61. Gerlach, M. Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease / Gerlach, M., Double, K.L., Ben-Shachar D. et al. // *Neurotox Res.* — 2003. — V.5. — N.1-2. — P.35-44.
62. Gillies, G.E. Sex differences in Parkinson's disease / Gillies G.E., Pienaar I.S., Vohra S. et al. // *Front Neuroendocrinol.* — 2014. — V.35. — N.3. — P.370-384.
63. Gilman, S. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy / Gilman S., Wenning G.K., Low P.A. et al. // *Neurology.* — 2008. — V.71. — N.9. — P.670-676.
64. Gómez-Benito, M. Modeling Parkinson's Disease with the Alpha-Synuclein Protein / Gómez-Benito M., Granado N., García-Sanz P. // *Front Pharmacol.* — 2020. — V. 11. — N.356.

65. Gordián-Vélez, W.J. Restoring lost nigrostriatal fibers in Parkinson's disease based on clinically-inspired design criteria / Gordián-Vélez W.J., Chouhan D., España R.A. // *Brain Res Bull.* — 2021. — V.175. — P.168-185.
66. Gramsch, C. Nigrosome 1 visibility at susceptibility weighted 7T MRI-A dependable diagnostic marker for Parkinson's disease or merely an inconsistent, age-dependent imaging finding? / Gramsch C., Reuter I., Kraff O. et al. // *PLoS One.* — 2017. — V.12. — N.10(e0185489).
67. Greenland, J.C. The clinical heterogeneity of Parkinson's disease and its therapeutic implications / Greenland J.C., Williams-Gray C.H., Barker R.A. // *Eur J Neurosci.* — 2019. — V.49. — N.3. — P.328-338.
68. Gupta, R. The Swallow Tail Sign of Substantia Nigra: A Case-Control Study to Establish Its Role in Diagnosis of Parkinson Disease on 3T MRI / Gupta R., Kumar G., Kumar S. // *J Neurosci Rural Pract.* — 2022. — V.13. — N.2. — P.181-185.
69. Haacke, E.M. Susceptibility weighted imaging (SWI) / Haacke E.M., Xu Y., Cheng Y.C. et al. // *Magn Reson Med.* — 2004. — V.52. — N.3. — P.612-618.
70. Halefoglu, A.M. Susceptibility weighted imaging: Clinical applications and future directions / Halefoglu A.M., Yousem D.M. // *World J Radiol.* — 2018. — V.10. — N.4. — P.30-45.
71. Haller, S. MRI of nigrosome-1: A potential triage tool for patients with suspected parkinsonism / Haller S., Davidsson A., Tisell A. et al. // *J Neuroimaging.* 2022. — V.32. — N.2. — P.273-278.
72. Haller, S. Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications / Haller S., Haacke E.M., Thurnher M.M et al. // *Radiology.* — 2021. — V.299. — N.1. — P.3-26.
73. Halliday, G.M. Evidence for specific phases in the development of human neuromelanin / Halliday G.M., Fedorow H., Rickert C.H. // *J Neural Transm.* — 2006. — V.113. — N.6. — P.721-728.
74. Hatano, T. Neuromelanin MRI is useful for monitoring motor complications in Parkinson's and PARK2 disease / Hatano T., Okuzumi A., Kamagata K. et.al. // *J Neural Transm.* — 2017. — V.124. — N.4. — P.407-415.
75. He, N. Application of Neuromelanin MR Imaging in Parkinson Disease / He N., Chen Y., LeWitt P.A. et al. // *J Magn Reson Imaging.* — 2022. — V.57. — N.2. — P.337-



352.

76. He, R. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease / He R., Yan X., Guo J. et al. // *Front Aging Neurosci.* — 2018. — V.10. — N.305.
77. Heim, B. Differentiating Parkinson's Disease from Essential Tremor Using Transcranial Sonography: A Systematic Review and Meta-Analysis / Heim B., Peball M., Hammermeister J. et al. // *J Parkinsons Dis.* — 2022. — V.12. — N.4. — P.1115-1123.
78. Heinzl, S. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease / Heinzl S., Berg D., Gasser T. et al. // *Mov Disord.* — 2019. — V.34. — N.10. — P.1464-1470.
79. Henderson, M.X.  $\alpha$ -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related  $\alpha$ -synucleinopathies / Henderson M.X., Trojanowski J.Q., Lee V.M. // *Neurosci Lett.* — 2019. — V.709. — N.134316.
80. Hernadi, G. Fast 3T nigral hyperintensity magnetic resonance imaging in Parkinson's disease / Hernadi G., Pinter D., Nagy S.A. et al. // *Sci Rep.* — 2021. — V.11. — N.1179.
81. Höglinger, G.U. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria / Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. // *Mov Disord.* — 2017. — V.32. — N.6. — P.853-864.
82. Holdorff, B. Centenary of Tretiakoff's thesis on the morphology of Parkinson's disease, evolved on the grounds of encephalitis lethargica pathology / Holdorff B. // *J Hist Neurosci.* — 2019. — V.28. — N.4. — P.387-398.
83. Hughes, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1992. — V.55. — N.3. — P.181-184.
84. Isaias, I.U. Neuromelanin Imaging and Dopaminergic Loss in Parkinson's Disease / Isaias I.U., Trujillo P., Summers P. et al. // *Front Aging Neurosci.* — 2016. — V.8. — N.196.
85. Jain, S. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? / Jain S., Lo S.E., Louis E.D. // *Arch Neurol.* — 2006. — V.63. — N.8. — P.1100-1104.
86. Jalala, M. J. A. 'Humming bird sign', 'Mickey Mouse sign', and 'morning glory sign' in progressive supranuclear palsy / Jalala M. J. A., Menonb M. K. // *Menoufia*

Medical Journal. – 2017. – V. 30. – N. 1. – P.325-326.

87. Jansen van Rensburg, Z. Toxic Feedback Loop Involving Iron, Reactive Oxygen Species,  $\alpha$ -Synuclein and Neuromelanin in Parkinson's Disease and Intervention with Turmeric / Jansen van Rensburg Z., Abrahams S., Baidien S. et al. // *Mol Neurobiol.* — 2021. — V.58. — N.11. — P.5920-5936.
88. Jellinger, K.A. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy / Jellinger K.A. // *J Alzheimers Dis.* — 2018. — V.62. — N.3. — P.1141-1179.
89. Jia, F. Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing / Jia F., Fellner A., Kumar K.R. // *Genes.* — 2022. — V.13. — N.3:471.
90. Jin, L. Combined Visualization of Nigrosome-1 and Neuromelanin in the Substantia Nigra Using 3T MRI for the Differential Diagnosis of Essential Tremor and de novo Parkinson's Disease / Jin L., Wang J., Wang C. et al. // *Frontiers in Neurology.* — 2019. — V.10. — N.10.
91. Johannsen, K.M. Magnetic resonance imaging artefacts caused by orthodontic appliances and/or implant-supported prosthesis: a systematic review / Johannsen K.M., de Carvalho E., Silva Fuglsig J.M. et al. // *Oral Radiol.* — 2022. — V.39. — N.2. — P.394-407.
92. Johansen, K.K. A Case of Parkinson's Disease with No Lewy Body Pathology due to a Homozygous Exon Deletion in Parkin / Johansen K.K., Torp S.H., Farrer M.J. et al. // *Case Rep Neurol Med.* — 2018. — V.2018. — N.6838965.
93. Kalia, L.V. Parkinson's disease / Kalia L.V., Lang A.E. // *Lancet.* — 2015. — V.386. — N.9996. — P.896-912.
94. Kashihara, K. Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease / Kashihara K., Shinya T., Higaki F. // *J Clin Neurosci.* — 2011. — V.18. — N.8. — P.1093-1096.
95. Kathuria, H. Utility of Imaging of Nigrosome-1 on 3T MRI and Its Comparison with 18F-DOPA PET in the Diagnosis of Idiopathic Parkinson Disease and Atypical Parkinsonism / Kathuria H., Mehta S., Ahuja C.K. et al. // *Mov Disord Clin Pract.* — 2020. — V.8. — N.2. — P.224-230.
96. Kau, T. Microvessels may Confound the "Swallow Tail Sign" in Normal Aged Midbrains: A Postmortem 7 T SW-MRI Study / Kau T., Hametner S., Endmayr V. et al. //

J Neuroimaging. — 2019. — V.29. — N.1. — P.65-69.

97. Kim, J.M. Loss of substantia nigra hyperintensity on 7 Tesla MRI of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy / Kim J.M., Jeong H.J., Bae Y.J. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2016. — N.26. — P.47-54.

98. Kim, P.H. Diagnostic performance of loss of nigral hyperintensity on susceptibility-weighted imaging in parkinsonism: an updated meta-analysis / Kim P.H., Lee D.H., Suh C.H. et al. // *Eur Radiol.* — 2021. — V.31. — N.8. — P.6342-6352.

99. Kitao, S. Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies / Kitao S., Matsusue E., Fujii S. et al. // *Neuroradiology.* — 2013. — V.55. — N.8. — P.947-953.

100. Kuya, K. Evaluation of Parkinson's disease by neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging and 123I-FP-CIT SPECT / Kuya K., Ogawa T., Shinohara Y. et al. // *Acta Radiol.* — 2018. — V.59. — N.5. — P.593-598.

101. Kwon, D.H. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease / Kwon D.H., Kim J.M., Oh S.H. // *Ann Neurol.* — 2012. — V.71. — N.2. — P.267-77.

102. Langley, J. Multimodal assessment of nigrosomal degeneration in Parkinson's disease / Langley J., Huddleston D.E., Crosson B. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2020. — N.80. — P.102-107.

103. Lees, A.J. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr / Lees A.J., Tolosa E., Olanow C.W. // *Mov Disord.* — 2015. — V.30. — N.1. — P.19-36.

104. Lehericy, S. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease / Lehericy S., Bardinet E., Poupon C. et al. // *Mov Disord.* 2014 — V.29. — N.13. — P.1574-1581.

105. Leitão, R. Neuromelanin Magnetic Resonance Imaging of the Substantia Nigra in Huntington's Disease / Leitão R., Guerreiro C., Nunes R.G. et al. // *J Huntingtons Dis.* — 2020. — V.9. — N.2. — P.143-148.

106. Li, Y. Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus / Li Y., Wang C., Wang J. et al. // *Mov Disord.* — 2019. — V.34. — N.6. — P.884-892.

107. Louis, E.D. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine

- cases / Louis E.D., Asabere N., Agnew A. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2011. — V.82. — N.3. — P.261-265.
108. Louis, E.D. The Essential Tremors: Evolving Concepts of a Family of Diseases / Louis E.D. // *Front Neurol*. — 2021. — V.12. — N.650601.
109. Lunati, A. The genetic landscape of Parkinson's disease / Lunati A., Lesage S., Brice A. // *Rev Neurol*. — 2018. — V.174. — N.9. — P.628-643.
110. Madelung, C.F. Locus Coeruleus Shows a Spatial Pattern of Structural Disintegration in Parkinson's Disease / Madelung C.F., Meder D., Fuglsang S.A. et al. // *Mov Disord*. — 2022. — V.37. — N.3. — P.479-489.
111. Mahlknecht, P. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease / Mahlknecht P., Krismer F., Poewe W. et al. // *Mov Disord*. — 2017. — V.32. — N.4. — P.619-623.
112. Marras, C. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade / Marras C., Canning C.G., Goldman S.M. // *Mov Disord*. — 2019. — V.34. — N.6. — P.801-811.
113. Marsala, S.Z. Clinical and Imaging Study of Isolated and Mixed Rest and Action Tremor-Essential Tremor versus Parkinson's Disease / Marsala S.Z., Pistacchi M., Gioulis M. et al. // *Ann Indian Acad Neurol*. — 2017. — V.20. — N.2. — P.138-141.
114. Martín-Bastida, A. Relationship between neuromelanin and dopamine terminals within the Parkinson's nigrostriatal system / Martín-Bastida A., Lao-Kaim N.P., Roussakis A.A. et al. // *Brain*. — 2019. — V.142. — N.7. — P.2023-2036.
115. Matsusue, E. The utility of the combined use of 123I-FP-CIT SPECT and neuromelanin MRI in differentiating Parkinson's disease from other parkinsonian syndromes / Matsusue E., Fujihara Y., Tanaka K. et al. // *Acta Radiol*. — 2019. — V.60. — N.2. — P.230-238.
116. Matsuura, K. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in disease differentiation for parkinsonism or neurodegenerative disease affecting the basal ganglia / Matsuura K., Ii Y., Maeda M. et al. // *Parkinsonism Relat Disord*. — 2021. — N.87. — P.75-81.
117. Matsuura, K. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease / Matsuura K., Maeda M., Tabei K.I. et al. // *Neurosci Lett*. — 2016. — N.633. — P.112-117.

118. Matsuura, K. Neuromelanin magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and multiple system atrophy / Matsuura K., Maeda M., Yata K. et al. // *Eur Neurol.* — 2013. — V.70. — N.1-2. — P.70-77.
119. McDonald, C. 200 Years of Parkinson's disease: what have we learnt from James Parkinson? / McDonald C., Gordon G., Hand A. // *Age Ageing.* — 2018. — V.47. — N.2. — P.210-214.
120. McHugh, M.L. Interrater reliability: the kappa statistic / McHugh M.L. // *Biochem Med.* — 2012. — V.22. — N.3. — P.276-282.
121. Mei, Y.L. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis / Mei Y.L., Yang J., Wu Z.R. et al. // *Parkinsons Dis.* — 2021. — V.2021. — N.8891874.
122. Meijer, F.J. Nigrosome-1 on Susceptibility Weighted Imaging to Differentiate Parkinson's Disease From Atypical Parkinsonism: An In Vivo and Ex Vivo Pilot Study / Meijer F.J., Steens S.C., van Rumund A. et al. // *Pol J Radiol.* — 2016. — V.81. — P.363-369.
123. Melki, R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease / Melki R. // *Rev Neurol.* — 2018. — V.174. — N.9. — P.644-652.
124. Michler, E. Comparison of 6-[18F]FDOPA PET with Nigrosome 1 detection in patients with parkinsonism / Michler E, Kaiser D, Eleftheriadou K. et al. // *EJNMMI Res.* — 2021. — V.11. — N.1:16.
125. Mochizuki, H. Parkinson's disease and iron / Mochizuki H., Choong C.J., Baba K. // *J Neural Transm.* — 2020. — V.127. — N.2. — P.181-187.
126. Monaco, D. The predictive power of transcranial sonography in movement disorders: a longitudinal cohort study / Monaco D., Berg D., Thomas A. et al. // *Neurol Sci.* — 2018. — V.39. — N.11. — P.1887-1894.
127. Moreno-Gambín, M.I. Role of the nigrosome 1 absence as a biomarker in amyotrophic lateral sclerosis / Moreno-Gambín M.I., Tembl J.I., Mazón M. et al. // *J Neurol.* — 2022. — V.269. — N.3. — P.1631-1640.
128. Mueller, C. The diagnostic accuracy of the hummingbird and morning glory sign in patients with neurodegenerative parkinsonism / Mueller C., Hussl A., Krismer F. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2018. — N.54. — P.90-94.
129. Nagatsu, T. Neuromelanin in Parkinson's Disease: Tyrosine Hydroxylase and

- Tyrosinase / Nagatsu T., Nakashima A., Watanabe H. et al. // *Int J Mol Sci.* — 2022. — V.23. — N.8:4176.
130. Nakata, Y. Neuromelanin imaging analyses of the substantia nigra in patients with Machado-Joseph disease / Nakata Y., Sakamoto A., Kawata A. // *Neuroradiology.* — 2020. — V.62. — N.11. — P.1433-1439.
131. Nisticò, R. Blink reflex recovery cycle in patients with essential tremor associated with resting tremor / Nisticò R., Pirritano D., Novellino F. et al. // *Neurology.* — 2012. — V.79. — N.14. — P.1490-1495.
132. Noh, Y. Nigrosome 1 Detection at 3T MRI for the Diagnosis of Early-Stage Idiopathic Parkinson Disease: Assessment of Diagnostic Accuracy and Agreement on Imaging Asymmetry and Clinical Laterality / Noh Y., Sung Y.H., Lee J. et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2015. — V.36. — N.11. — P.2010-2206.
133. Ogisu, K. 3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging with semi-automated volume measurement of the substantia nigra pars compacta for diagnosis of Parkinson's disease / Ogisu K., Kudo K., Sasaki M. et al. // *Neuroradiology.* — 2013. — V.55. — N.6. — P.719-724.
134. Oh, S.W. Correlation of 3D FLAIR and Dopamine Transporter Imaging in Patients With Parkinsonism / Oh S.W., Shin N.Y., Lee J.J. et al. // *AJR Am J Roentgenol.* — 2016. — V.207. — N.5. — P.1089-1094.
135. Ohtsuka, C. Differentiation of early-stage parkinsonisms using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging / Ohtsuka C., Sasaki M., Konno K. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2014. — V.20. — N.7. — P.755-760.
136. Ohtsuka, C. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging / Ohtsuka C., Sasaki M., Konno K. et al. // *Neurosci Lett.* — 2013. — N.541. — P.93-98.
137. Okuzumi, A. Neuromelanin or DaT-SPECT: which is the better marker for discriminating advanced Parkinson's disease? / Okuzumi A., Hatano T., Kamagata K. et al. // *Eur J Neurol.* — 2019. — V.26. — N.11. — P.1408-1416.
138. Oliveira, L.M.A. Alpha-synuclein research: defining strategic moves in the battle against Parkinson's disease / Oliveira L.M.A., Gasser T., Edwards R. et al. // *NPJ Parkinsons Dis.* — 2021. — V.7. — N.1:65.
139. Oshima, S. Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging Using DANTE

- Pulse / Oshima S., Fushimi Y., Okada T. et al. // *Mov Disord.* — 2021. — V.36. — N.4. — P.874-882.
140. Oustwani, C.S. Can loss of the swallow tail sign help distinguish between Parkinson Disease and the Parkinson-Plus syndromes? / Oustwani C.S., Korutz A.W., Lester M.S. et al. // *Clin Imaging.* — 2017. — N.44. — P.66-69.
141. Pan, M.K. Essential tremor: Clinical perspectives and pathophysiology / Pan M.K., Kuo S.H. // *J Neurol Sci.* — 2022. — V.435. — N.120198.
142. Parent, M. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship / Parent M., Parent A. // *Can J Neurol Sci.* — 2010. — V.37. — N.3. — P.313-319.
143. Paves, N. Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism / Pavese N., Tai Y.F. // *Mov Disord Clin Pract.* — 2018. — V.5. — N.2. — P.131-140.
144. Perez Akly, M.S. Accuracy of nigrosome-1 detection to discriminate patients with Parkinson's disease and essential tremor / Perez Akly M.S., Stefani C.V., Ciancaglini L. et al. // *Neuroradiol J.* — 2019. — V.32. — N.6. — P.395-400.
145. Pirtošek, Z. Update on the Management of Parkinson's Disease for General Neurologists / Pirtošek Z., Bajenaru O., Kovács N. et al. // *Parkinsons Dis.* — 2020. — V.2020. — N.9131474.
146. Pont-Sunyer, C. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study) / Pont-Sunyer C., Hotter A., Gaig C. et al. // *Mov Disord.* — 2015. — V.30. — N.2. — P.229-237.
147. Postuma, R.B. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. // *Mov Disord.* — 2015. — V.30. — N.12. — P.591-601.
148. Postuma, R.B. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / Postuma R.B., Poewe W., Litvan I. et al. // *Mov Disord.* — 2018. — V.33. — N.10. — P.1601-1608.
149. Pradhan, S. Relevance of non-specific MRI features in multiple system atrophy / Pradhan S., Tandon R. // *Clin Neurol Neurosurg.* — 2017. — N.159. — P.29-33.
150. Prang, S. Structural Imaging in Parkinson's Disease: New Developments / Prange S., Metereau E., Thobois S. // *Curr Neurol Neurosci Rep.* — 2019. — V.19. — N.50.
151. Prasad, S. (a) Motor asymmetry and neuromelanin imaging: Concordance in

- Parkinson's disease / Prasad S., Saini J., Yadav R. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2018. — N.53. — P.28-32.
152. Prasad, S. (b) Three-dimensional neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease / Prasad S., Stezin A., Lenka A. et al. // *Eur J Neurol.* — 2018. — V.25. — N.4. — P.680-686.
153. Prasuhn, J. Association of Locus Coeruleus and Substantia Nigra Pathology With Cognitive and Motor Functions in Patients With Parkinson Disease / Prasuhn J., Prasuhn M., Fellbrich A. et al. // *Neurology.* — 2021. — V.97. — N.10. — P.1007-1016.
154. Prasuhn, J. Neuroimaging Correlates of Substantia Nigra Hyperechogenicity in Parkinson's Disease / Prasuhn J., Strautz R., Lemmer F. et al. // *J Parkinsons Dis.* — 2022. — V.12. — N.4. — P.1191-1200.
155. Pyatigorskaya, N. Magnetic Resonance Imaging Biomarkers to Assess Substantia Nigra Damage in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder / Pyatigorskaya N., Gaurav R., Arnaldi D. et al. // *Sleep.* — 2017. — V.40. — N.11.
156. Raj, K. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management / Raj K., Kaur P., Gupta G.D. et al. // *Neurosci Lett.* — 2021. — V.753. — N.135873.
157. Rajput, A. Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases / Rajput A., Robinson C.A., Rajput A.H. // *Neurology.* — 2004. — V.62. — N.6. — P.932-936.
158. Rausch, W.D. Tyrosine hydroxylase activity in caudate nucleus from Parkinson's disease: effects of iron and phosphorylating agents / Rausch W.D., Hirata Y., Nagatsu T. et al. // *J Neurochem.* — 1988. — V.50. — N.1. — P.202-208.
159. Reimão, S. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease / Reimão S., Ferreira S., Nunes R.G. et al. // *Eur J Neurol.* — 2016. — V.23. — N.2. — P.368-374.
160. Reimão, S. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease / Reimão S., Pita Lobo P., Neutel D. et al. // *Mov Disord.* — 2015. — V.30. — N.7. — P.953-959.
161. Reiter, E. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism / Reiter E., Mueller C., Pinter B. et al. // *Mov Disord.* — 2015. — V.30. — N.8. — P.1068-1076.



162. Rizzo, G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis / Rizzo G., Copetti M., Arcuti S. et al. // *Neurology*. — 2016. — V.86. — N.6. — P.566-576.
163. Romenets, S.R. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest) / Romenets S.R., Wolfson C., Galatas C. et al. // *Parkinsonism Relat Disord*. — 2012. — V.18. — N.1. — P.54-58.
164. Saeed, U. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes / Saeed U., Lang A.E., Masellis M. // *Front Neurol*. — 2020. — V.11. — N.572976.
165. Sasaki, M. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease / Sasaki M., Shibata E., Tohyama K. et al. // *Neuroreport*. — 2006. — V.17. — N.11. — P.1215-1218.
166. Schwarz, S.T. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T / Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S. et al. // *PLoS One*. — 2014. — V.9. — N. 4:e93814.
167. Schwarz S.T. Parkinson's disease related signal change in the nigrosomes 1-5 and the substantia nigra using T2\* weighted 7T MRI / Schwarz S.T., Mougin O., Xing Y. et al. // *Neuroimage Clin*. — 2018. — N.19. — P.683-689.
168. Schwarz, S.T. T1-weighted MRI shows stage-dependent substantia nigra signal loss in Parkinson's disease / Schwarz S.T., Rittman T., Gontu V. et al. // *Mov Disord*. — 2011. — V.26. — N.9. — P.1633-1638.
169. Schwarz, S.T. In Vivo Assessment of Brainstem Depigmentation in Parkinson Disease: Potential as a Severity Marker for Multicenter Studies / Schwarz S.T., Xing Y., Tomar P. et al. // *Radiology*. — 2017. — V.283. — N.3. — P.789-798.
170. Sepúlveda Soto, M.C. Essential tremor: New advances / Sepúlveda Soto M.C., Fasano A. // *Clin Park Relat Disord*. — 2019. — V.3. — N.100031.
171. Simões R.M. A distinct neuromelanin magnetic resonance imaging pattern in parkinsonian multiple system atrophy / Simões R.M., Castro Caldas A., Grilo J. et al. // *BMC Neurol*. — 2020. — V.20. — N.432.
172. Sonne, J. Neuroanatomy, Substantia Nigra / Sonne J., Reddy V., Beato M.R. // *Treasure Island (FL)*, 2021. [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK>

536995. [Updated 2022 Oct 24].

173. Stamelou M. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies / Stamelou M., Respondek G., Giagkou N. et al. // *Nat Rev Neurol.* — 2021. — V.17. — N.10. — P.601-620.

174. Stankovic, I. A. Review on the Clinical Diagnosis of Multiple System Atrophy / Stankovic I., Fanciulli A., Sidoroff V. et al. // *Cerebellum.* 2022. [Internet]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986227>.

175. Stezin, A. Clinical utility of visualisation of nigrosome-1 in patients with Parkinson's disease / Stezin A., Naduthota R.M., Botta R. et al. // *Eur Radiol.* — 2018. — V.28. — N.2. — P.718-726.

176. Stoker, T.B. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects /Stoker T.B., Greenland J.C., editors // Codon Publications; Brisbane (AU), 2018. [Internet]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536721>.

177. Sulzer, D. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease / Sulzer D., Cassidy C., Horga G. et al. // *NPJ Parkinsons Dis.* — 2018. — V.4. — N.11.

178. Sung, Y.H. Early-stage Parkinson's disease: Abnormal nigrosome 1 and 2 revealed by a voxelwise analysis of neuromelanin-sensitive MRI / Sung Y.H., Noh Y., Kim E.Y. // *Hum Brain Mapp.* — 2021. — V.42. — N.9. — P.2823-2832.

179. Sung, Y.H. Drug-induced Parkinsonism versus Idiopathic Parkinson Disease: Utility of Nigrosome 1 with 3-T Imaging / Sung Y.H., Noh Y., Lee J. et al. // *Radiology.* — 2016. — V.279. — N.3. — P.849-858.

180. Tao, A. Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for Detection of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis /Tao A., Chen G., Deng Y. et al. // *Ultrasound Med Biol.* — 2019. — V.45. — N.3. — P.628-641.

181. Tao, A. Essential tremor vs idiopathic Parkinson disease: Utility of transcranial sonography / Tao A., Chen G., Mao Z. et al // *Medicine.* — 2020. — V.99. — N.20:e20028.

182. Tian, Y. Iron Metabolism in Aging and Age-Related Diseases /Tian Y., Tian Y., Yuan Z. et al. // *Int J Mol Sci.* — 2022. — V.23. — N.7:3612.

183. Tolosa, E. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease / Tolosa E., Garrido A., Scholz S.W. et al. // *Lancet Neurol.* — 2021. — V.20. — N.5. — P.385-397.

184. Tosk, J.M. Effects of the interaction between ferric iron and L-dopa melanin on T1

- and T2 relaxation times determined by magnetic resonance imaging /Tosk J.M., Holshouser B.A., Aloia R.C. et al. // *Magn Reson Med.* — 1992. — V.26. — N.1. — P.40-45.
185. Trujillo, P. Contrast mechanisms associated with neuromelanin-MRI / Trujillo P., Summers P.E., Ferrari E. et al. // *Magn Reson Med.* — 2017. — V.78. — N.5. — P.1790-1800.
186. Vila, M. Neuromelanin, aging, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease / Vila M. // *Mov Disord.* — 2019. — V.34. — N.10. — P.1440-1451.
187. Vitali, P. Substantia Nigra Volumetry with 3-T MRI in De Novo and Advanced Parkinson Disease / Vitali P., Pan M.I., Palesi F. et al. // *Radiology.* — 2020. — V.296. — N.2. — P.401-410.
188. Walter, U. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art / Walter U., Behnke S., Eyding J. et al. // *Ultrasound Med Biol.* — 2007. — V.33. — N.1. — P.15-25.
189. Wang, J. Neuromelanin-sensitive MRI of the substantia nigra: An imaging biomarker to differentiate essential tremor from tremor-dominant Parkinson's disease / Wang J., Huang Z., Li Y. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2019. — N.58. — P.3-8.
190. Wang, L. Substantia nigra neuromelanin magnetic resonance imaging in patients with different subtypes of Parkinson disease / Wang L., Yan Y., Zhang L. et al. // *J Neural Transm.* — 2021. — V.128. — N.2. — P.171-179.
191. Wang, X. The diagnostic value of SNpc using NM-MRI in Parkinson's disease: meta-analysis / Wang X., Zhang Y., Zhu C. et al. // *Neurol Sci.* — 2019. — V.40. — N.12. — P.2479-2489.
192. Weber, C.E. Susceptibility-Weighted 3T MRI of the Swallow Tail Sign in Multiple Sclerosis: A Case Control Study / Weber C.E., Ebert A., Platten M. et al. // *J Neuroimaging.* — 2020. — V.30. — N.6. — P.766-768.
193. Welton, T. Essential tremor / Welton T., Cardoso F., Carr J.A. et al. // *Nat Rev Dis Primers.* — 2021. — V.7. — N.83.
194. Xing, Y. Life span pigmentation changes of the substantia nigra detected by neuromelanin-sensitive MRI / Xing Y., Sapuan A., Dineen R.A. et al. // *Mov Disord.* — 2018. — V.33. — N.11. — P.1792-1799.
195. Xing, Y. Neuromelanin-MRI to Quantify and Track Nigral Depigmentation in

- Parkinson's Disease: A Multicenter Longitudinal Study Using Template-Based Standardized Analysis / Xing Y., Sapuan A.H., Martín-Bastida A. et al. // *Mov Disord.* — 2022. — V.37. — N.5. — P.1028-1039.
196. You, S. Clinical features and nigrostriatal dysfunction in patients with combined postural and resting tremors / You S., Kim M.J., Kim S.R. et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2013. — V.19. — N.12. — P.1118-1122.
197. Zamora, C. Multiple System Atrophy / Zamora, C., Muhleman, M.A., Castillo, M., editors // *Hybrid PET/MR Neuroimaging* / Springer Cham. — Switzerland. — 2021. — P.361-372.
198. Zecca, L. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage / Zecca L., Berg D., Arzberger T. et al. // *Mov Disord.* — 2005. — V.20. — N.10. — P.1278-1285.
199. Zecca, L. Neuromelanin can protect against iron-mediated oxidative damage in system modeling iron overload of brain aging and Parkinson's disease / Zecca L., Casella L., Albertini A. et al. // *J Neurochem.* — 2008. — V.106. — N.4. — P.1866-1875.
200. Zecca, L. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease / Zecca L., Fariello R., Riederer P. et al. // *FEBS Lett.* — 2002. — V.510. — N.3. — P.216-220.
201. Zesiewicz, T.A. Parkinson Disease / Zesiewicz T.A. // *Continuum.* — 2019. — V.25. — N.4. — P.896-918.
202. Zhang, B. A Novel Posture for Better Differentiation Between Parkinson's Tremor and Essential Tremor / Zhang B., Huang F., Liu J. et al. // *Front Neurosci.* — 2018. — V.12. — N.317.
203. Zhang, S. Substantia Nigra Hyperechogenicity Reflects the Progression of Dopaminergic Neurodegeneration in 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease / Zhang S., Tao K., Wang J. et al. // *Front Cell Neurosci.* — 2020. — V.14. — N.216.
204. Zhang, W. Human neuromelanin: an endogenous microglial activator for dopaminergic neuron death / Zhang W., Zecca L., Wilson B. et al. // *Front Biosci.* — 2013. — V.5. — N.1. — P.1-11.
205. Zhao, X.J. Signal Alteration of Substantia Nigra on 3.0T Susceptibility-weighted Imaging in Parkinson's Disease and Vascular Parkinsonism / Zhao X.J., Niu X.Y., You

- H.Y. et al. // *Curr Med Sci.* — 2019. — V.39. — N.5. — P.831-835.
206. Zis, P. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes / Zis P., Martinez-Martin P., Sauerbier A. et al. // *Eur J Neurol.* — 2015. — V.22. — N.8. — P.1145-1150.
207. Zucca, F.A. Neuromelanins in brain aging and Parkinson's disease: synthesis, structure, neuroinflammatory, and neurodegenerative role / Zucca F.A., Capucciati A., Bellei C. et al. // *IUBMB Life.* — 2022. — V.75. — N.1. — P.55-65.
208. Zucca, F.A. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease / Zucca F.A., Segura-Aguilar J., Ferrari E. et al. // *Prog Neurobiol.* — 2017. — N.155. — P.96-119.
209. Алексеева, Н.С. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона // Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А. и др. // *Неврологический журнал.* — 2012. — N.1. — С.10-14.
210. Асфандиярова, Н.С. Гендерная и возрастная структура множественных хронических заболеваний пациентов Рязанской области / Асфандиярова Н.С., Дашкевич О.В., Заикина Е.В. и др. // *Клиницист.* — 2017. — N.3-4. — С.65-72.
211. Иллариошкин, С.Н. Леводопа: история длиной в 50 лет / Иллариошкин С.Н. // *Бюллетень Национального Общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* — 2015. — N.1. — С.23-27.
212. Нодель, М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике / Нодель М.Р., Ковров Г.В. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2017. — N.4. — С.88-94.
213. Сальков, В.Н. Изменение содержания железа в структурах головного мозга при старении и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваниях / Сальков В.Н., Худоерков Р.М. // *Архив патологии.* — 2020. — Т.82. — N.5. — С.73-78.
214. Скрипкина, Н.А. Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона / Скрипкина Н.А., Левин О.С. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* — 2015. — Т.115. — N.6-2. — С.54-60.
215. Федотова, Е.Ю. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона / Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Шадрина М.И. и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2011. — Т.111. — N.1. — С.49-55.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ АВТОРА, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ  
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Иллариошкин, С.Н. Новые МРТ-методики в диагностике Болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации / Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Москаленко А.Н. и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2019. — Т. 13. — №4. — С. 77–84.
2. Чечеткин, А.О. Ультразвуковое исследование блуждающих нервов у пациентов с болезнью Паркинсона / Чечеткин А.О., Москаленко А.Н., Е.Ю. Федотова и др. // *Вестник РГМУ*. — 2021. — №6. — С. 58–65.
3. Москаленко, А.Н. Визуальный анализ нигросомы-1 в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и эссенциального тремора / Москаленко А.Н., Филатов А.С., Е.Ю. Федотова и др. // *Вестник РГМУ*. — 2022. — №1. — С. 50–55.
4. Аветисов, С.Э. Возможности нейровизуализационных маркеров в диагностике болезни Паркинсона / Аветисов С.Э., Иллариошкин С.Н., Москаленко А.Н. и др. // *Якутский Медицинский журнал*. — 2022. — №2. — С. 92–96.
5. Москаленко, А.Н. Комбинированное клинико-нейровизуализационное исследование пациентов с болезнью Паркинсона с помощью транскраниальной сонографии и нейромеланин-чувствительной магнитно-резонансной томографии / Москаленко А.Н., Чечеткин А.О., Филатов А.С. и др. // *Российский неврологический журнал*. — 2022. — Т. 27. — №6. — С. 32–40.