

МОСКАЛЕНКО АННА НИКОЛАЕВНА

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

3.1.24 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научный руководитель:

академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Сергей Николаевич Иллариошкин

Официальные оппоненты:

Богданов Ринат Равилевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»;

Нодель Марина Романовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 года в ____: ____ часов на заседании Диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук**

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее часто встречающихся нейродегенеративных заболеваний и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, ведущим к тяжелой инвалидизации больных [Balestrino 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 et al., 2018]. Заболеваемость БП увеличивается с возрастом и заметно возрастает к 65 годам. В связи с постарением населения в развитых странах отмечается заметный 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 его в серьезную проблему для системы общественного здравоохранения [GBD Parkinson's Disease Collaborators, 2018].

Диагноз БП выставляется на основании клинических критериев, в связи с чем возможность и достоверность ранней диагностики зачастую зависят от опыта врача-невролога. Кроме того, ввиду клинической гетерогенности БП и вариабельности индивидуальных реакций на дофаминергические препараты определенные трудности возникают и при дифференцировании БП с фенотипически сходными заболеваниями, в первую очередь, с эссенциальным тремором (ЭТ) и заболеваниями из группы атипичного паркинсонизма – мультисистемной атрофией (МСА), прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП) и т.д. [Zesiewicz, 2019].

Таким образом, разработка и внедрение в практику высокоинформативных прижизненных биомаркеров, 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) – визуализация нигросомы-1 (визуализация дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности) 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 обеих методик ограничивают их применение в качестве надежных биомаркеров, повышающих чувствительность и специфичность клинического диагноза БП. 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

русской выборке больных детально изучены характерные паттерны изменений ЧС при БП, ЭТ, МСА и ПНП. 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 маркеров. Изучена дифференциально-диагностическая роль нейровизуализационных изменений ЧС при сопоставлении БП с фенотипически сходными 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 (ЭТ, МСА и ПНП), 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, 42 пациента с ЭТ, 20 пациентов с МСА паркинсонического типа (МСА-П), 20 пациентов с ПНП и 60 здоровых добровольцев, не имевших клинических и нейровизуализационных признаков патологии головного мозга. Диагноз БП устанавливался согласно критериям диагностики БП, разработанным советом экспертов Международного общества по изучению БП и расстройств движений в 2015 году [Postuma R.V. et al., 2015]. 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].

У всех пациентов проводились сбор анамнестических данных, оценка

общесоматического и неврологического статуса, когнитивных и аффективных нарушений по стандартизированным международным шкалам. У пациентов с БП дополнительно оценивались выраженность двигательных и немоторных нарушений, качество жизни. Далее всем пациентам проводилось МРТ-исследование головного мозга на высокопольных МР-томографах: Siemens Magnetom Verio и Siemens Magnetom Prisma. 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 леводопаминотерапии.

4. У 92,9% пациентов с ЭТ 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 ЭТ.

5. Нейровизуализационные характеристики ЧС у пациентов с МСА и ПНП 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 НМ-МРТ, провел набор пациентов по исследуемым нозологиям, выполнил сбор анамнестических сведений, провел клинико-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 клинико-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, 20 мая 2022 г.), Нейрофорум-2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (г. Москва, 23-24 июня 2022 г.).

Внедрение результатов работы

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.

1. МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн и методология исследования

Настоящая работа выполнена в период с 2019 по 2022 год в ФГБНУ «Научный центр неврологии»: клиническая часть выполнялась на базе 5-го неврологического и консультативно-диагностического отделений, нейровизуализационная – на базе отделения лучевой диагностики и лаборатории ультразвуковых исследований. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2–5/20 от 18 марта 2020 года).

Критериями включения в исследование были: получение согласия на обработку персональных данных и подписание информированного согласия; возраст участников старше 18 лет. **Критерии не включения:** наличие противопоказаний к проведению МРТ и ТКС; наличие тяжелой соматической патологии и/или выраженных психических расстройств; злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем и прием треморогенных препаратов. **Критерии исключения:** отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе; наличие структурных повреждений головного мозга и различных артефактов, затрудняющих оценку нейровизуализационных данных.

В настоящей работе представлены результаты обследования 232 участников, сформировавших следующие клинические группы:

1) *Основная группа* – 90 пациентов с клинически достоверной БП (39 мужчин (43,3%), возраст 59,0 [46,0; 66,0] лет, возраст дебюта 52,5 [41,2; 61,5] лет), в том числе 5 пациентов (5,6%) с верифицированными мутациями в генах, ассоциированных с БП:

LRRK2 (n=1), *DJ-1* (n=1) и *PRKN* (n=3).

2) *Группа сравнения* – разделена на три подгруппы, в первую из которых вошли 42 пациента с ЭТ (18 мужчин (42,9%), возраст 65,0 [52,0; 69,8] лет, возраст дебюта 53,0 [40,2; 60,0] лет), во вторую – 20 пациентов с МСА-П (8 мужчин (40,0%), возраст 62,0 [55,8; 69,5] лет, возраст дебюта 59,5 [53,2; 68,2] лет), в третью – 20 пациентов с ПНП (11 мужчин (55,0%), возраст 64,0 [59,8; 68,5] лет, возраст дебюта 62,0 [54,8; 65,0] лет). В подгруппе пациентов с ЭТ у 5 участников (11,9%) наряду с постурально-кинети́ческим дрожанием наблюдался одно/двусторонний тремор покоя рук, ввиду чего им устанавливался диагноз «ЭТ-плюс». Как и в случае с наследственными формами БП, учитывая небольшой объем выборки, формирование отдельных подгрупп не проводилось.

3) *Группа контроля* – 60 здоровых добровольцев (30 мужчин (50%), возраст 57,0 [50,2; 64,2] лет), сопоставимых по полу и возрасту с основной группой ($p=0,422$ и $p=0,804$ соответственно). Лица из группы контроля не имели наследственной отягощенности по экстрапирамидной патологии.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проводились сбор общего и семейного анамнеза, общий и неврологический осмотр. У пациентов из основной группы и группы сравнения определялись возраст манифестации и длительность заболевания, учитывалась латерализация моторных проявлений в дебюте заболевания. Всем участникам проводился скрининг на выявление когнитивных нарушений (по Монреальской когнитивной шкале) и тревожно-депрессивных расстройств (по Госпитальной шкале тревоги и депрессии). У пациентов с БП определялись форма заболевания, стадия нейродегенеративного процесса по функциональной шкале Хен–Яра. Выраженность клинических проявлений БП определялась по ряду разделов унифицированной шкалы оценки БП (MDS UPDRS), опроснику количественной оценки немоторных симптомов БП (NMSQuest), опроснику качества жизни (PDQ-39).

На втором этапе проводилось инструментальное исследование. С целью визуализации нигросомы-1 и определения площади ЧС всем субъектам выполнялась МРТ головного мозга на высокопольных томографах. Период проведения исследований, используемые протоколы, количество обследованных пациентов представлены в таблице 1. Для определения феномена гиперэхогенности ЧС (ГЧС) 40 пациентам с БП и 21 здоровому добровольцу выполнена ТКС (из-за отсутствия височного ультразвукового окна с 2-х сторон один испытуемый из группы контроля был исключен).

Для оценки сопоставимости полученных результатов на двух томографах 25 пациентам с БП и 15 лицам из группы контроля, которым проводилось исследование на МР-томографе Magnetom Verio, повторно выполнялось исследование на МР-томографе

Magnetom Prisma. Временной промежуток между первым и вторым исследованиями составил не более 6 мес. Это позволило нивелировать изменение сигнальных характеристик в обеих использованных МРТ-методиках – как по мере течения нейродегенеративного процесса у пациентов с БП, так и по мере 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 ($p=0,990$).

Таблица 1. Период проведения, протокол исследования и количество обследованных пациентов на МР-томографах Magnetom Verio и Magnetom Prisma.

Томограф	Magnetom Verio, 3 Тесла (Siemens, Германия)	Magnetom Prisma, 3 Тесла (Siemens, Германия)
Период проведения исследования	январь 2020 г. – апрель 2021 г.	июль 2021 г. – апрель 2022 г.
Протокол исследования:	SWI (TR=27 мс, TE=20 мс, толщина среза=1,5 мм, dist. factor=20%, FoV=172×230 мм ² , время=2 мин 59 сек), T1-TSE (TR=550 мс, TE=14 мс, толщина среза=2,5 мм, dist. factor=0%, FoV=198×199 мм ² , размер пикселей 0,4х0,6 мм, время=8 мин 36 сек) + стандартные режимы (T2, T1 MPR, T2 FLAIR, DWI).	SWI (TR=31 мс, TE=20 мс, толщина среза=1.5 мм, dist. factor=20%, FoV=235×260 мм ² , время=5 мин 37 сек), T1-TSE (TR=550 мс, TE=10 мс, толщина среза=2,5 мм, FoV=220 мм, размер пикселей 0,43х0,69 мм, время=11 мин 06 сек) + стандартные режимы (T2, T1 MPR, T2 FLAIR, DWI).
Количество пациентов	<u>147 пациентов:</u> 63 БП, 27 ЭТ, 9 МСА, 14 ПНП, 34 здоровых добровольцев	<u>85 пациентов:</u> 27 БП, 15 ЭТ, 11 МСА, 6 ПНП, 26 здоровых добровольцев

2.2. Визуализация нигросомы-1

Для визуализации нигросомы-1 использовались МР-изображения в режиме SWI в аксиальной плоскости. Наклон срезов устанавливался параллельно линии, соединяющей вершину крыши IV 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 (имеющей пониженную интенсивность сигнала, рисунок 1).

По результатам визуального анализа все испытуемые были разделены на группы: лица с одно-/двусторонней потерей нигросомы-1 (варианты патологии) и с сохранной нигросомой-1 с двух сторон (норма). Пациенты с асимметричными по размерам нигросомами ($n=6$) расценивались как вариант нормы. Анализ изображений осуществлялся двумя сотрудниками отделения лучевой диагностики, имеющими различный профессиональный стаж: 5 лет (эксперт 1) и 20 лет (эксперт 2). Доля противоречий между экспертами составила 3,9% (данные визуализации 6 пациентов с БП,

1 с МСА и 2 здоровых добровольцев). Для определения степени согласия мнений двух экспертов был рассчитан показатель каппы Коэна (κ), составивший 0,934. 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.

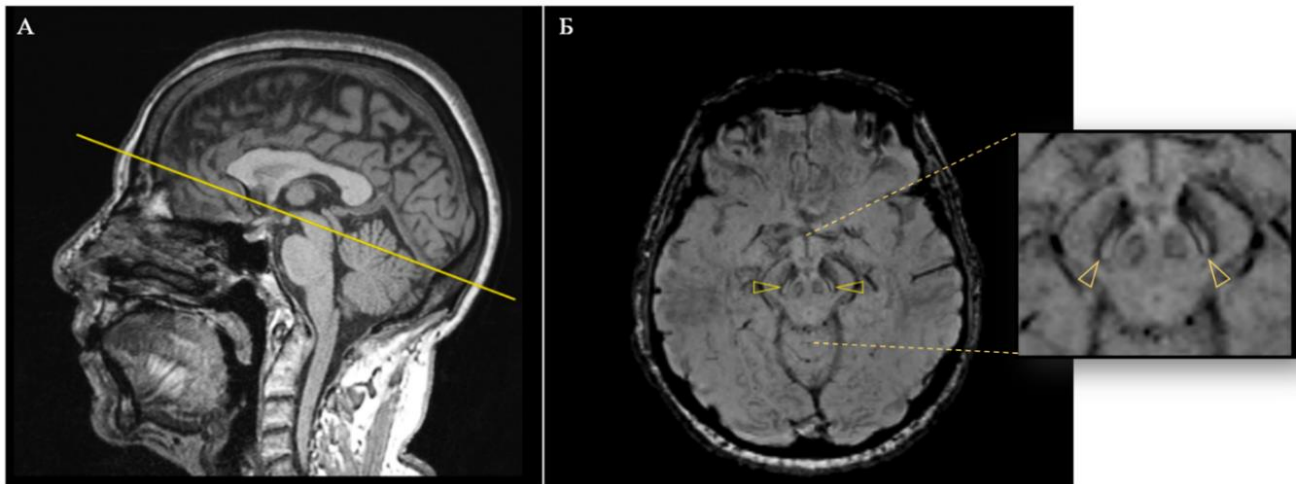


Рисунок 1. МРТ головного мозга испытуемого из группы контроля (женщина, 65 лет), 3 Тл (Magnetom Prisma), методика визуализации нигросомы-1. А: режим T1 MPR, сагиттальная плоскость, срединный срез. Желтой линией показан уровень и наклон аксиальных срезов для визуализации нигросомы-1. Б: режим SWI, срез проходит через середину ножек мозга; нигросомы указаны желтыми стрелками.

2.3. Нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография

Для оценки гиперинтенсивности ЧС и расчета ее площади использовались T1-взвешенные аксиальные срезы с быстрым спиновым эхо. На МРТ между компактной частью ЧС и окружающими тканями отмечается видимый контраст, в основе которого лежат парамагнитные свойства комплекса НМ-железо (укорочение времени T1-релаксации). Расчет площади ЧС осуществлялся на срезе, проходящем по нижней границе нижних холмиков четверохолмия, с помощью программы с открытым исходным кодом для обработки изображений – ImageJ (<https://imagej.net/download.html>). Процесс обработки изображений, содержащих НМ-зависимый контраст, поэтапно показан на рисунке 2 (на примере здоровой женщины 60 лет из группы контроля).

Нативное НМ-МР-изображение импортируется в Image-J (1). Далее изображение конвертируется в 8-битное (2), после чего выполняется его сглаживание для нивелирования потенциальных искажений сигнала (3). После предобработки 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 по бокам от водопровода (4). Области

анатомического расположения ЧС, содержащие НМ-зависимый контраст и 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 клинко-нейровизуализационном анализе использовались показатели площади ЧС в правой и левой ножке мозга, а также общая площадь ЧС.

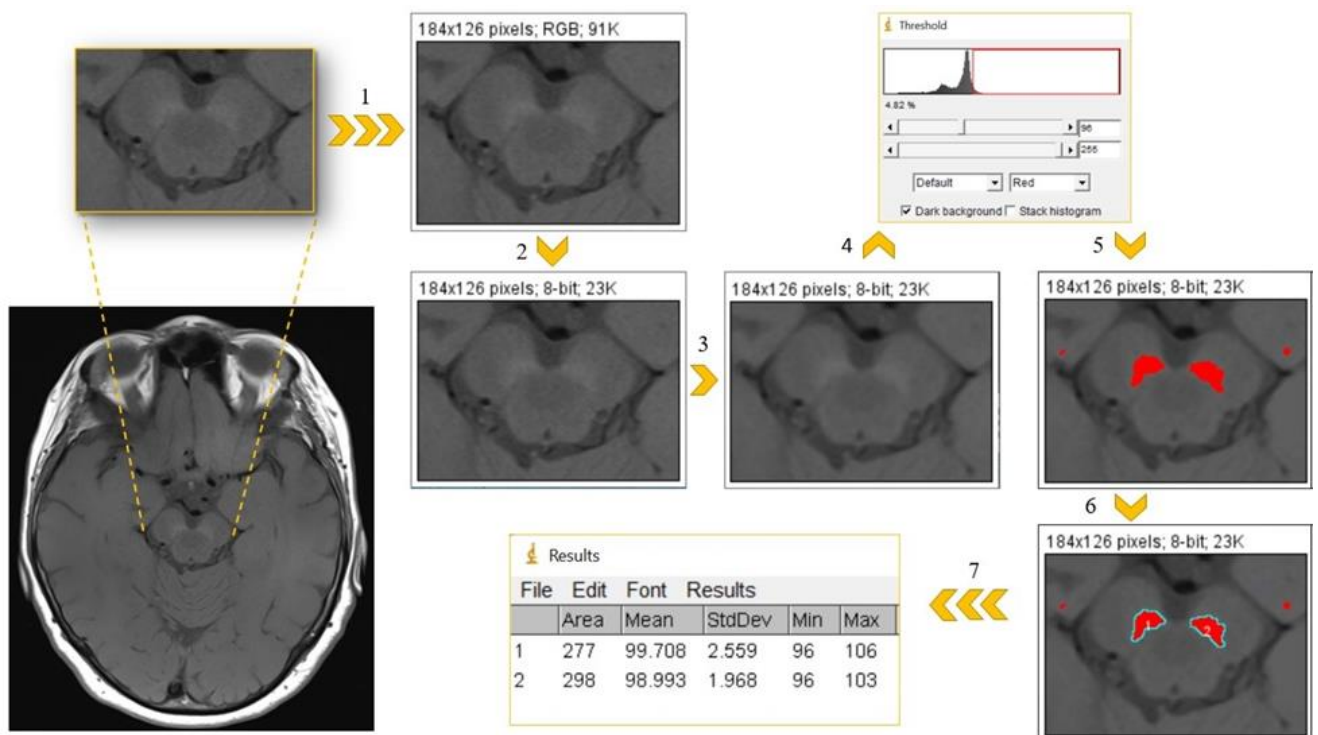


Рисунок 2. Количественная оценка НМ-зависимого контраста.

2.4. Транскраниальная сонография

Визуализация ЧС выполнялась через височное ультразвуковое окно с двух сторон в 3 стандартных аксиальных плоскостях сканирования (на уровне среднего мозга; на уровне III желудочка и таламусов; на уровне центральной части боковых желудочков). Настройка 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. 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 3 представлены ТКС-изображения на уровне среднего мозга у здорового добровольца и пациента с БП.

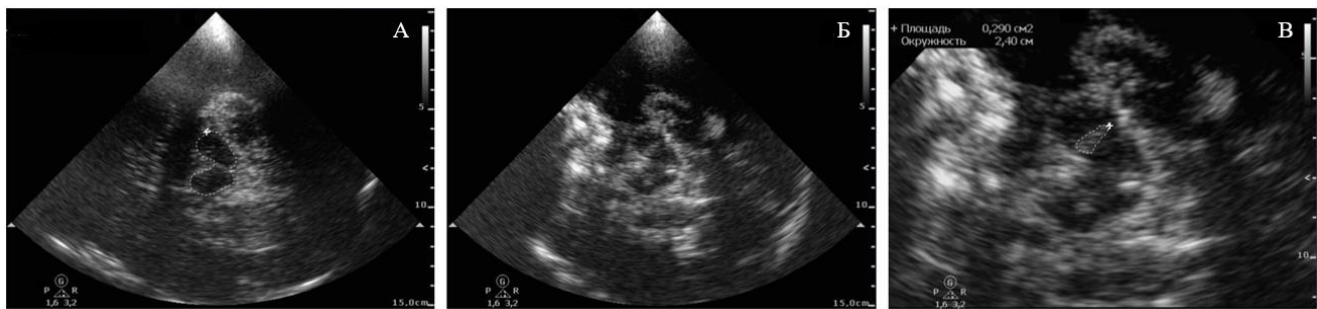


Рисунок 3. ТКС-изображения среднего мозга в В-режиме у субъекта из группы контроля (А) и у пациента с БП (Б, В). А – в норме ножки мозга имеют гипоэхогенную структуру (обведены трассировкой). Б – при БП в ножках мозга визуализируется гиперэхогенный сигнал в области расположения черной субстанции. В – обводка гиперэхогенного сигнала от черной субстанции с автоматическим расчетом ее площади (см²).

2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.8.8 (ООО "Статтех", Россия), Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Для всех тестов использовался двусторонний уровень значимости $p < 0,05$ (выделен в таблицах жирным шрифтом). Нормальность распределения значений была проверена тестом Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, в случае иного распределения использовались U-критерий 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, Краскела–Уоллиса и Данна с поправкой Холма. Для оценки связи качественных признаков использовался хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости количественных признаков применялся ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Визуализация нигросомы-1

Результаты визуализации нигросомы-1 у всех участников исследования представлены на рисунке 4. Результаты попарного сравнения нейровизуализационных данных пациентов из основной группы с пациентами из группы сравнения и со здоровыми добровольцами представлены в таблице 2.

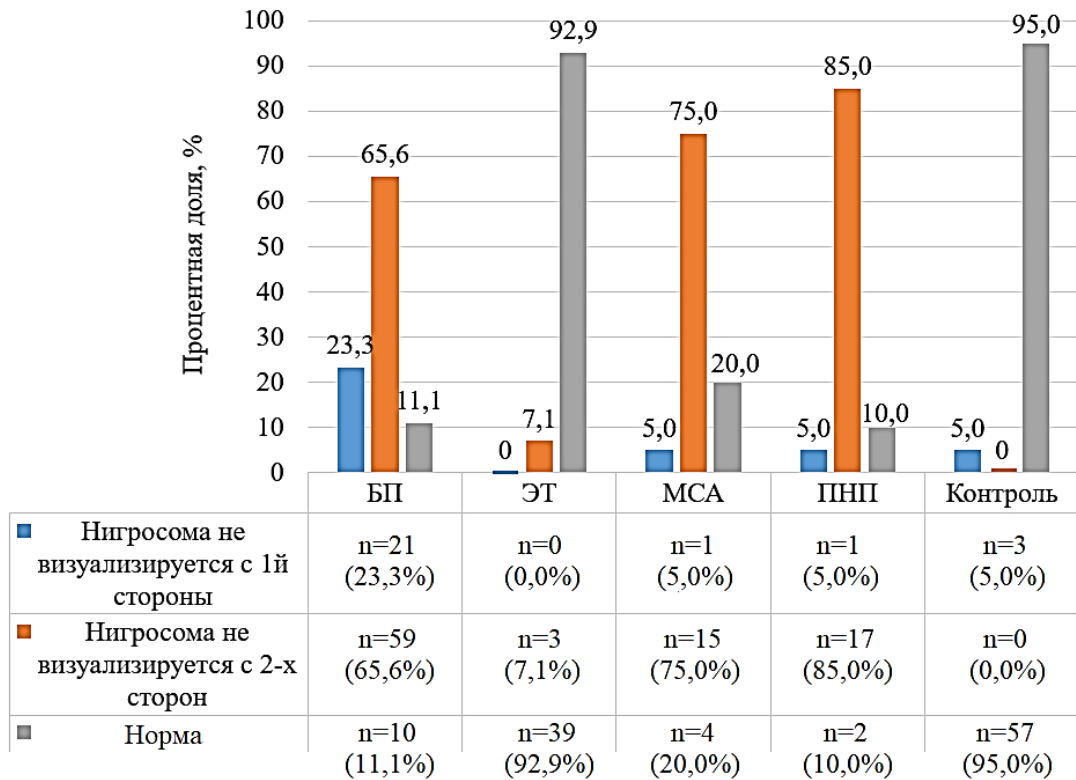


Рисунок 4. Визуализация нигросомы-1.

Таблица 2. Попарные сравнения данных визуализации нигросомы-1.

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

Сравнение пациентов с БП и здоровых добровольцев. При сравнении нейровизуализационных данных пациентов с БП и здоровых добровольцев были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$), представленные на рисунке 5.

Шансы визуализировать нигросому-1 с двух сторон в группе контроля были выше в 152,0 раза по сравнению с основной группой; различия статистически значимы (95% ДИ: 40,033–577,128). Таким образом, при дифференцировании БП от нормы чувствительность и специфичность методики визуализации нигросомы-1 составили 88,9% и 95%, соответственно. Полученные результаты диагностической значимости методики согласуются с таковыми в проведенных ранее мета-анализах [Mahlknecht et al., 2017; Chau et al., 2020; Kim et al., 2021].

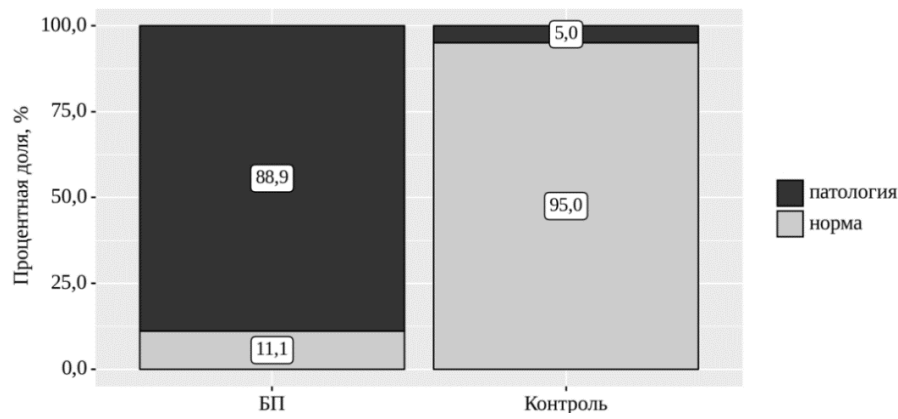


Рисунок 5. Визуализация нигросомы-1 у пациентов с БП и в контрольной группе.

Отдельного внимания заслуживают 10 пациентов с БП, у которых нигросома-1 визуализировалась с двух сторон. Медианы возраста и продолжительности течения БП у них были наименьшими среди всех субъектов основной группы: 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 одной из сторон, что расценивалось нами как вариант нормы, а не патологии. Нельзя исключить возможность полного исчезновения нигросом у этих больных по мере течения нейродегенеративного процесса, однако такого рода исследований, позволяющих оценить изменения нигросомы-1 в динамике, не проводилось. Опубликованы работы, косвенно указывающие на возможность исчезновения нигросом по мере течения БП. Так, показано, что на продромальной стадии БП может отмечаться одностороннее отсутствие нигросомы-1, тогда как в большинстве случаев БП нигросома-1 не визуализировалась с двух сторон [Barber et al., 2020].

У 3 из 60 субъектов в группе контроля нигросома-1 визуализировалась только с одной стороны (возраст: 36, 62 и 71 лет). Об отсутствии визуализации нигросомы-1 у здоровых субъектов сообщалось ранее. Так, в работе с использованием 7 Тл МРТ среди 46 здоровых добровольцев от 19 до 75 лет у троих отмечалась одно- или двустороннее отсутствие визуализации нигросомы-1. По мнению экспертов, при выявлении данного биомаркера у здоровых индивидов такие лица могут составить группу риска по развитию БП [Gramsch C. et al., 2017].

Сравнение пациентов с БП и ЭТ. При сравнении нейровизуализационных данных пациентов с БП и пациентов с ЭТ были также получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Результаты представлены на рисунке 6.

Шансы визуализировать нигросому-1 с двух сторон у пациентов с ЭТ были выше в 104,0 раза по сравнению с таковыми при БП; различия статистически значимы (95% ДИ:

27,075–399,487). Чувствительность и специфичность метода в дифференцировании БП от ЭТ составили 88,9% и 92,9%, соответственно. Полученные результаты соответствуют данным зарубежной литературы [Jin et al., 2019; Perez Akly et al., 2019]. Следует отметить, что в нашей работе обследовано наибольшее количество пациентов с ЭТ – 42 (против 25 и 16 в двух вышеуказанных работах). Мы не выявили значимых различий между пациентами с ЭТ и здоровыми лицами ($p=0,688$), что согласуется с современными представлениями о патогенезе ЭТ, предполагающими преимущественное вовлечение в патологический процесс мозжечка и его связей [Welton et al., 2021].

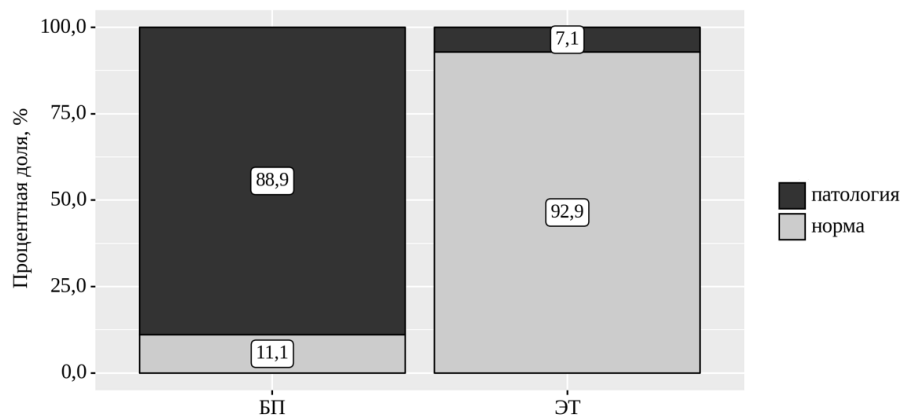


Рисунок 6. Визуализация нигросомы-1 у пациентов с БП и ЭТ.

Отдельно следует рассмотреть пациентов с ЭТ, у которых наблюдались признаки патологии при визуализации нигросомы-1. В 7,1% случаев ЭТ ($n=3$) отмечалось двустороннее отсутствие визуализации нигросомы-1, при этом у всех этих пациентов при осмотре наблюдался тремор покоя верхних конечностей с двух сторон, в связи с чем им устанавливался диагноз «ЭТ-плюс». Возможность развития тремора покоя в части случаев ЭТ хорошо известна, однако связь между двумя видами дрожательных гиперкинезов остается неясной: по мнению одних исследователей, тремор покоя у пациентов с ЭТ указывает на более продвинутую стадию или более тяжелое течение заболевания [Louis, 2021], тогда как другие предполагают, что сочетание пострурально-кинетического тремора и тремора покоя знаменует трансформацию ЭТ в БП [Bellows et al., 2022]. Наши наблюдения, по-видимому, подтверждают вторую точку зрения и могут свидетельствовать о потенциальной ценности исследованной методики для идентификации лиц с ЭТ, имеющих высокий риск развития БП.

Сравнение пациентов с БП и атипичным паркинсонизмом. Нами не было выявлено значимых различий в визуализации нигросомы-1 у пациентов с БП и атипичным паркинсонизмом ($p=0,518$). Такой результат может быть связан с нередко выявляемым при атипичном паркинсонизме паттерном дегенерации нейронов в ЧС, сходным с таковым при

БП [Fabbrini G., 2019]. По этой же причине различия между группой МСА / ПНП и группами ЭТ и здоровых добровольцев оказались ожидаемо значимыми ($P_{МСА,ПНП-ЭТ} < 0,001$; $P_{МСА,ПНП-контроль} < 0,001$).

Сопоставление клинических данных с данными визуализации нигросомы-1. Пол, возраст и продолжительность БП не влияли на визуализацию нигросомы-1 ($p=0,894$, $p=0,496$ и $p=0,629$, соответственно), что согласуется с результатами других авторов [Hernadi et al., 2021]. В нашем исследовании не было выявлено различий в визуализации нигросом у пациентов в зависимости от градаций по шкале Хен–Яра ($p=0,082$), что соотносится с литературными данными об отсутствии визуализации нигросомы-1 у сопоставимого количества пациентов на разных стадиях БП [Reiter E. et al., 2015]. Однако нами обнаружена следующая закономерность: у пациентов с двусторонним отсутствием визуализации нигросомы-1 выраженность немоторных и моторных симптомов по шкале MDS UPDRS (I и III субшкалы) была статистически значимо больше, чем у пациентов с односторонней визуализацией нигросомы-1 ($p=0,043$ и $p=0,034$, соответственно). В то же время, при сравнении тяжести течения БП у пациентов с одно/двусторонним исчезновением нигросомы-1 и у пациентов 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 сохранными нигросомами.

Важным аспектом работы являлась оценка связи между латерализацией клинических проявлений БП и стороной исчезновения нигросомы-1. У 21 пациента с односторонней визуализацией нигросомы-1 какой-либо связи между клинической и нейровизуализационной латерализацией получено не было ($p=0,659$), что согласуется с результатами зарубежных исследований [Kathuria N. et al., 2020].

3.2. Нейромеланин-чувствительная МРТ

Показатели медиан площади ЧС в правой и левой ножках мозга, а также общей площади ЧС всех испытуемых из трех групп изображены на рисунке 7. Результаты, полученные при попарном сравнении показателей размеров общей площади ЧС у пациентов из основной группы и группы сравнения, представлены в таблице 3.

Сравнение пациентов с БП и 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 8.

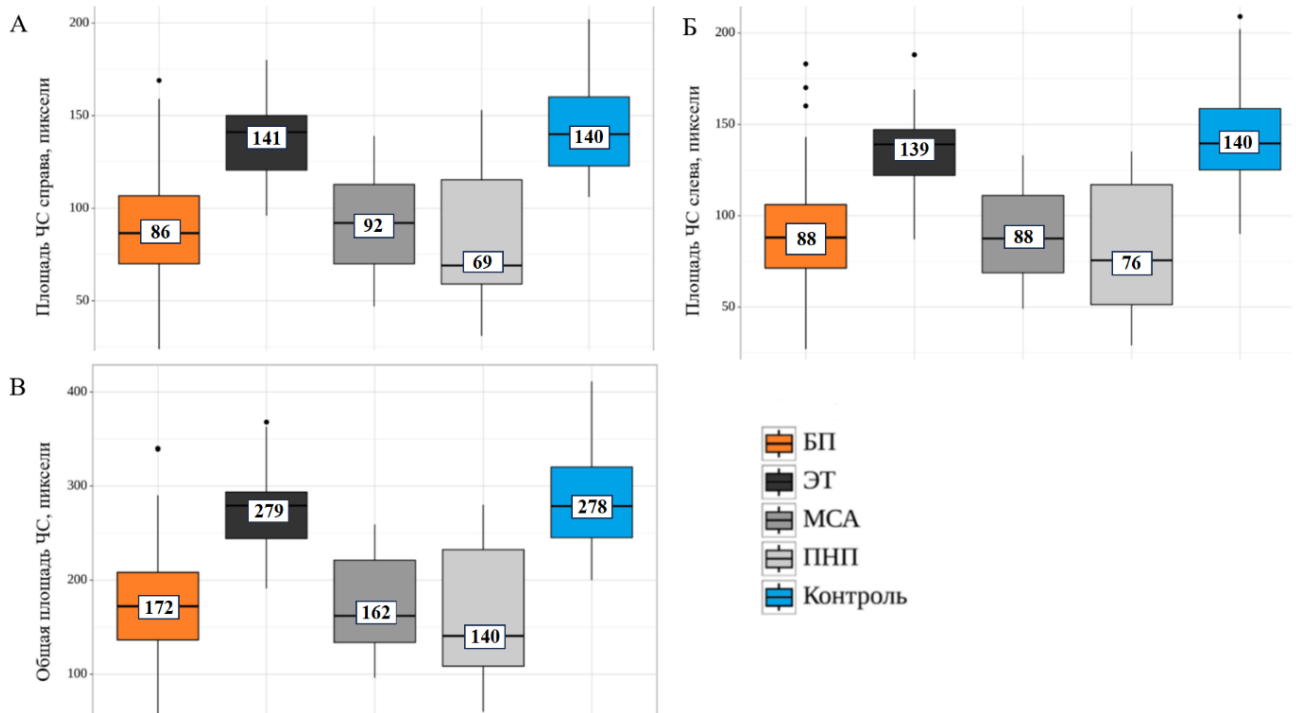


Рисунок 7. Медиана площади ЧС у испытуемых из основной группы, группы сравнения и контроля. А: медиана площади ЧС в правой ножке среднего мозга; Б: медиана площади ЧС в левой ножке среднего мозга; В: медиана общей площади ЧС.

Таблица 3. Показатели 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	< 0,001	P₁₋₂ < 0,001 P₁₋₅ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001 P₂₋₄ < 0,001 P₃₋₅ < 0,001 P₄₋₅ < 0,001
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: Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили.

Площадь под ROC-кривой составила $0,921 \pm 0,025$ (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. Полученные результаты в целом были сопоставимы с данными опубликованных мета-анализов 2019 года (чувствительность 82%, специфичность 82%) и 2021 года (чувствительность 89%, специфичность 83%) [Wang et al., 2019; Cho et al., 2021].

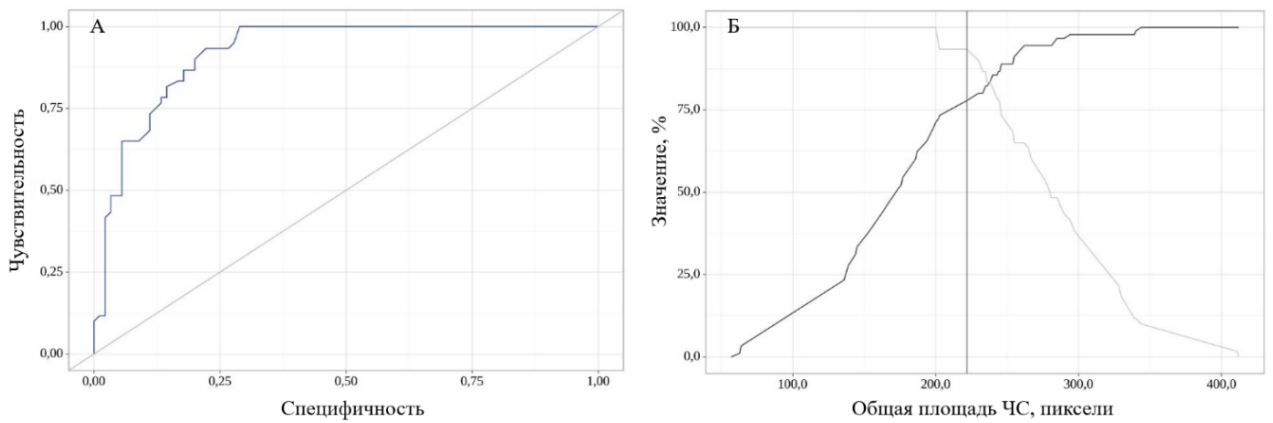


Рисунок 8. Диагностическая значимость НМ-МРТ в дифференцировании БП от нормы. А: ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия или отсутствия БП от показателя величины общей площади ЧС. Б: Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений общей площади ЧС.

Сравнение пациентов с БП и ЭТ. Результаты проведенного ROC-анализа для определения чувствительности и специфичности методики НМ-МРТ в дифференцировании БП и ЭТ представлены на рисунке 9.

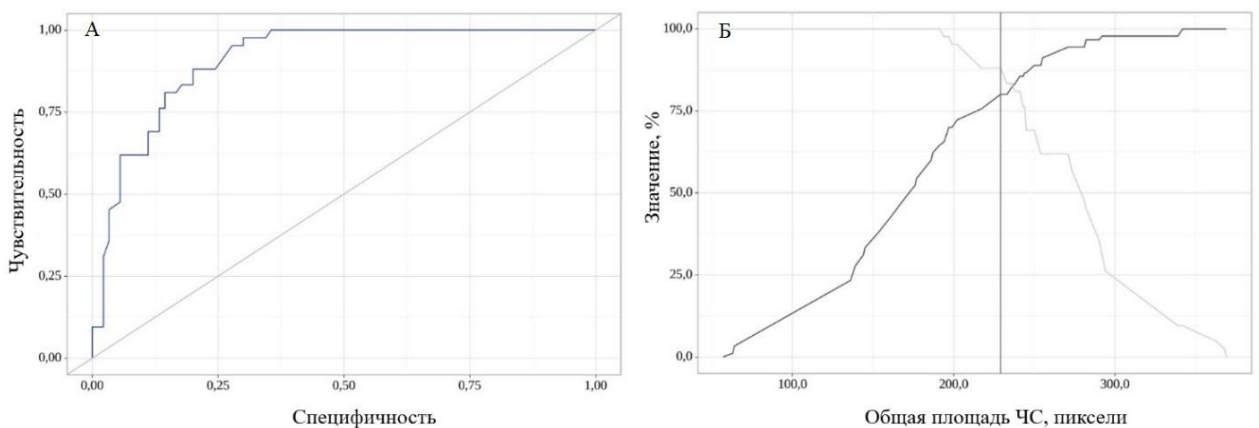


Рисунок 9. Диагностическая значимость НМ-МРТ в дифференцировании БП от ЭТ. А: ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия или отсутствия БП от показателя величины общей площади ЧС. Б: Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений величины общей площади ЧС.

Площадь под ROC-кривой составила $0,910 \pm 0,032$ (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. Полученные результаты были максимально близки к таковым, полученным Jip с соавт. – чувствительность и специфичность визуализации НМ в дифференцировании БП и ЭТ составили 88,2% и

80,0%, соответственно [Jin L. et al., 2019].

Нами проведено сравнение показателей площадей ЧС у пациентов с классическим фенотипом ЭТ (282 [250–296] пикселя; $n=37$) и у пациентов с ЭТ и тремором покоя (203 [202–230] пикселя; $n=5$). В ходе анализа были получены статистически значимые различия ($p=0,003$). Данные результаты могут свидетельствовать о вероятности трансформации ЭТ в БП у этих пяти пациентов, однако для уточнения настоящего предположения необходимо динамическое наблюдение.

Сравнение пациентов с БП и атипичным паркинсонизмом. Полученные в ходе ROC-анализа кривые представлены на рисунке 10. По результатам проведенного ROC-анализа не показано диагностической значимости НМ-МРТ в дифференцировании БП от МСА. Площадь под ROC-кривой составила $0,504 \pm 0,072$ (95% ДИ: 0,363–0,645); полученная модель не была статистически значимой ($p=0,954$).

Аналогичным образом, НМ-МРТ не показала диагностическую значимость при дифференцировании БП от ПНП: площадь под ROC-кривой составила $0,559 \pm 0,069$ (95% ДИ: 0,423–0,695; $p=0,411$).

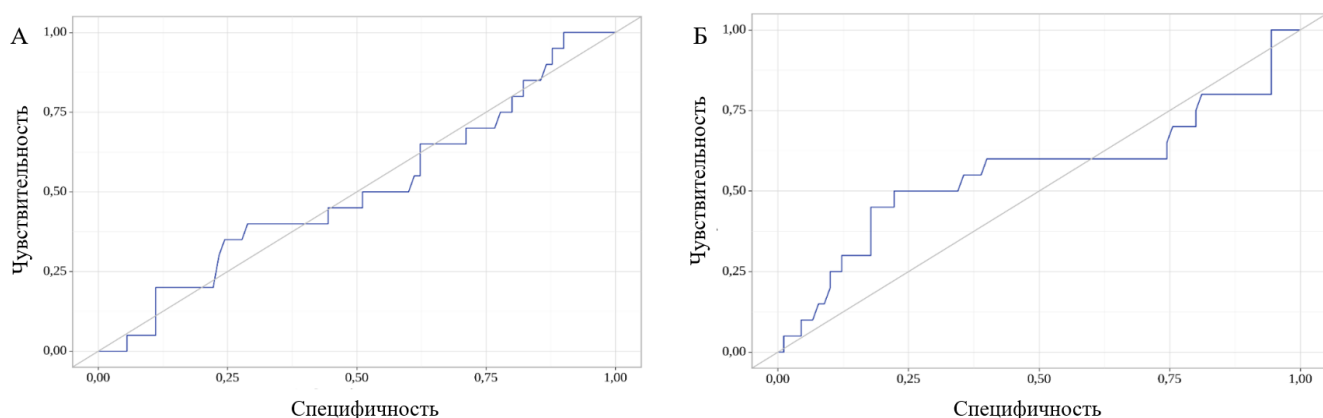


Рисунок 10. Чувствительность и специфичность НМ-МРТ в дифференцировании БП от МСА (А) и ПНП (Б).

Настоящие данные согласуются с результатами ряда работ, показавших отсутствие потенциала методики НМ-МРТ в дифференцировании БП от заболеваний из группы атипичного паркинсонизма [Matsusue et al., 2018].

Сопоставление клинических данных с размерами площади ЧС. При изучении взаимосвязи пола, возраста и длительности БП с площадью ЧС статистически значимых связей получено не было ($p=0,494$, $p=0,074$ и $p=0,175$, соответственно). При этом, тем не менее, была показана тенденция к уменьшению площади ЧС по данным НМ-МРТ по мере увеличения возраста пациентов и/или продолжительности течения БП. Это согласуется с имеющимися в настоящее время представлениями о патогенезе БП, а также результатами

проведенных продольных исследований, указывающих на возможность использования НМ-МРТ в качестве индикатора прогрессирования заболевания [Matsuura et al., 2016; Fabbri et al., 2017; Biondetti et al., 2020]. В пользу последнего утверждения также свидетельствуют полученные нами результаты о более низких значениях общей площади ЧС у пациентов на развернутой стадии БП по сравнению с пациентами на ранних стадиях: медиана площади ЧС у пациентов с 3-й стадией БП по Хен–Яру составила 140 пикселей, тогда как у пациентов на 1 стадии – 189 пикселей; различия были статистически значимыми ($p=0,003$). Такая закономерность была выявлена и в ряде зарубежных исследований [Schwarz S.T. et al., 2017; Wang et al., 2021].

Мы обнаружили обратную связь умеренной силы ($\rho=-0,318$) между выраженностью нарушений в двигательной сфере у пациентов с БП (III часть шкалы UPDRS) и общей площадью ЧС, что соответствует результатам многих других работ [Kuya et al., 2018; Okuzumi A. et al., 2019; Gaurav et al., 2021]. 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 данными о более выраженном уменьшении площади МР-сигнала от ЧС при НМ-МРТ у пациентов с моторными осложнениями БП, чем у пациентов с неосложненным течением заболевания [Natano et al., 2017].

При изучении связи между стороной более выраженной симптоматики БП и стороной с наименьшими значениями площади ЧС, как и в случае с визуализацией нигросомы-1, нам не удалось выявить какой-либо закономерности ($p=0,740$). Схожие результаты были получены в исследованиях других авторов [Isaias et al., 2016].

3.3. Транскраниальная сонография

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 ($p<0,001$). В целом, полученные результаты подтверждают мнение о диагностической значимости данной методики в дифференцировании БП от нормы [Monaco et al., 2018; Tao et al., 2019; Федотова Е.Ю., 2018].

3.4. Сопоставление данных, полученных при помощи визуализации нигросомы-1, нейромеланин-чувствительной МРТ и транскраниальной сонографии

При анализе связи между НМ-МРТ и визуализацией нигросомы-1 обнаружено, что величина площади ЧС в левой ножке мозга была статистически меньше у пациентов с отсутствием нигросомы-1 на этой же стороне, чем у пациентов с сохранной нигросомой-1 ($p=0,002$). Однако нам не удалось подтвердить данную закономерность 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 (84 и 95 пикселей, соответственно). Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. 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: Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили.

В литературе есть несколько работ, демонстрирующих снижение интенсивности сигнала при НМ-МРТ у пациентов с БП в областях локализации нигросомы-1 в ЧС [Langley et al., 2020; Sung et al., 2021]. Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом: в результате гибели НМ-дофаминергических нейронов наблюдается разрушение комплекса НМ-Fe в ходе фагоцитоза с высвобождением большого количества железа. При этом можно наблюдать уменьшение площади НМ-зависимого контраста вследствие снижения внутриклеточной концентрации комплекса НМ-Fe, обладающего парамагнитными свойствами, а также уменьшение нигральной гиперинтенсивности вследствие повышенного содержания железа в данной области.

При сопоставлении данных ТКС с результатами визуализации нигросомы-1 или площадью ЧС по данным НМ-МРТ мы не получили статистически значимых закономерностей. Полученные результаты представлены в таблицах 5 и 6, соответственно.

Таблица 5. 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 визуализируется	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 визуализируется	4 (16,7)	4 (25,0)	

Таблица 6. Зависимость площади ГЧС от площади ЧС по данным НМ-МРТ.

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Площадь ГЧС справа, см ² – Площадь ЧС справа, пиксели	-0,056	Нет связи	0,731
Площадь ГЧС слева, см ² – Площадь ЧС слева, пиксели	-0,062	Нет связи	0,705

Примечание: ρ – коэффициент корреляции; p – уровень значимости.

Несмотря на отсутствие статистически значимой связи, необходимо обратить внимание на выявленные нами тенденции: шансы визуализировать нигросому-1 у пациентов без ГЧС были выше, чем у пациентов с наличием данного феномена (для правой ножки шанс визуализации выше в 2,40 раз, для левой ножки – в 1,67 раз), а при увеличении площади ГЧС следует ожидать уменьшение площади НМ-зависимого контраста (при увеличении площади ГЧС справа на 0,1 см² следует ожидать уменьшение площади ЧС справа на 3,947 пикселей; а при увеличении площади ГЧС слева на 0,1 см² – площадь ЧС слева будет уменьшаться на 4,441 пикселей). Возможное объяснение данного наблюдения заключается в разрушении комплекса НМ-Fe с высвобождением железа, избыток которого обуславливает исчезновение нигросом 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 et al., 2005]. Если рассматривать феномен ГЧС в роли качественного маркера БП (как и отсутствие визуализации нигросом), то 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 в мире опубликовано всего одно (не столь детализированное) исследование, сравнивающее нейровизуализационные изменения ЧС по данным всех трех вышеуказанных методик. Prasuhn et al. (2022) пришли к выводу, что феномен ГЧС у пациентов с БП не связан 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). Таким образом, для решения вопроса о возможных клинических и патофизиологических взаимосвязях различных нейровизуализационных биомаркеров БП целесообразно проведение дальнейших проспективных исследований, включающих сопоставление нейровизуализационных данных с патоморфологическими изменениями ЧС.

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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иллариошкин, С.Н. Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации / Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н. // *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., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // *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., Федотова Е.Ю. и др. // *Вестник РГМУ.* – 2022. – №1. – С. 50-55.
4. Москаленко, А.Н. Комбинированное клиничко-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.
5. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ГЧС – гиперэхогенность черной субстанции

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА – мультисистемная атрофия

МСА-П – мультисистемная атрофия, паркинсонический тип

НМ – нейромеланин

НМ-МРТ – нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

ВИ – взвешенные изображения

ТКС – транскраниальная сонография

Тл – Тесла

ЧС – черная субстанция

ЭТ – эссенциальный тремор

DJ1 (PARK7) – ген, кодирующий белок дегликазу

Fe²⁺ – двухвалентное железо

Fe³⁺ – трехвалентное железо

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

LRRK2 – ген белка дардарина

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

MoCA – Монреальская когнитивная шкала

NMSQuest – опросник количественной оценки немоторных симптомов болезни Паркинсона

PDQ-39 – опросник качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона

PRKN (PARK2, Parkin) – ген белка паркина

SWI – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости