

Серия «Двигательные расстройства»

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ СОНОГРАФИЯ ПРИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



АТМОСФЕРА
Atmosphere

Серия «Двигательные расстройства»

С.Н. Иллариошкин, А.О. Чечеткин, Е.Ю. Федотова

**ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ
СОНОГРАФИЯ
ПРИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

АТМО
Москва
2014

УДК 616-009.3
ББК 56.1+Р343.39
И44

Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю.

И44 Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях (Серия «Двигательные расстройства»). — М.: ООО «АТМО», 2014. — 176 с., ил.

ISBN 978-5-902123-54-5

Монография посвящена ультразвуковой оценке ряда диагностически значимых нейровизуализационных феноменов при основных экстрапирамидных заболеваниях — идиопатическом и атипичном паркинсонизме, эссенциальном треморе, дистонии, наследственных нейродегенерациях, проявляющихся двигательными расстройствами и др. Обобщена роль наиболее информативных на сегодняшний день биомаркеров экстрапирамидных заболеваний, подробно рассмотрены методические аспекты применения ультразвука при исследовании структур головного мозга, представлен большой собственный опыт авторов в области транскраниальной сонографии у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями с особым акцентом на изучении болезни Паркинсона.

Издание рассчитано на неврологов, специалистов в области ультразвуковой диагностики, рентгенологов, нейрофизиологов, а также клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

ISBN 978-5-902123-54-5

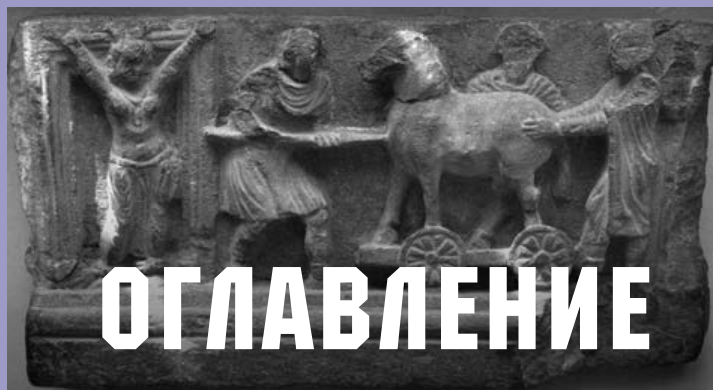
© С.Н. Иллариошкин,
А.О. Чечеткин, Е.Ю. Федотова, 2014 г.
© ООО «АТМО», 2014 г.

Ответственный редактор Г.В. Ходасевич
Технический редактор Ф.В. Дубасов
Корректор Л.С. Бражникова
Обработка иллюстраций Я.И. Терешин

ООО «АТМО»,
127018 Москва, ул. Сущевский Вал, 5,
стр. 15,
тел./факс: (495) 730-63-51

Подписано к печати 25.08.2014 г.
Формат 70 × 100 ¹/₁₆
Печать офсетная
Печ. л. 11,0
Тираж 1000 экз.
Заказ 2168

Отпечатано в ООО «Типография «Парадиз»
<http://www.paradiz.ru/>



Список сокращений	7
Введение	8
Глава 1. Роль биомаркеров при экстрапирамидных заболеваниях	10
1.1. Определение и классификация	13
1.2. Клинико-физиологические биомаркеры	18
1.3. Молекулярно-патохимические биомаркеры	25
1.4. Нейровизуализационные биомаркеры	28
Глава 2. Методические основы транскраниальной сонографии при исследовании структур головного мозга	33
2.1. Общие сведения	34
2.1.1. История развития ТКС при двигательных расстройствах	34
2.1.2. Преимущества ТКС в клинической практике	35
2.1.3. Техническое оборудование и системные настройки прибора	36
2.2. Порядок стандартного ТКС-обследования	37
2.2.1. Положение пациента и установка датчика	38
2.2.2. Качественные и количественные методы оценки эхогенности	38
2.2.3. Плоскости сканирования	39
2.3. Ограничения ТКС	58
2.4. Воспроизводимость ТКС при экстрапирамидных заболеваниях	60
Глава 3. Транскраниальная сонография в диагностике различных форм экстрапирамидной патологии	62
3.1. Болезнь Паркинсона	62
3.1.1. Общие сведения	62
3.1.2. Причины и механизмы формирования гиперэхогенного сигнала в области ЧС	64
3.1.3. Транскраниальная сонография при БП: данные международных исследований	66
3.1.4. Собственный опыт применения ТКС у пациентов с БП	71
3.2. Эссенциальный тремор	78

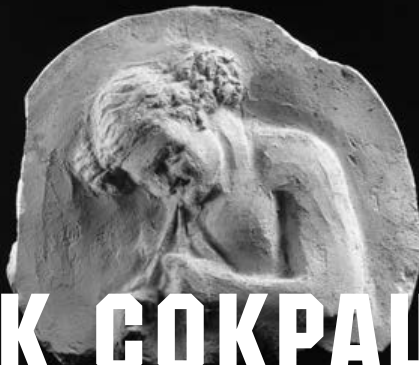
3.3. Атипичный паркинсонизм	83
3.4. Вторичный паркинсонизм	91
3.4.1. Сосудистый паркинсонизм	92
3.4.2. Посттравматический паркинсонизм	92
3.4.3. Нормотензивная гидроцефалия	93
3.4.4. Марганцевый паркинсонизм	94
3.4.5. Лекарственный паркинсонизм	95
3.4.6. Синдром SWEDD	96
3.5. Дистония	96
3.6. Гепатолентикулярная дегенерация	101
3.7. Нейродегенеративные заболевания с накоплением железа и кальция в головном мозге	105
3.7.1. Нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге	106
3.7.2. Наследственный гемохроматоз	113
3.7.3. Кальцификация базальных ганглиев	113
3.8. Болезнь Гентингтона	119
3.9. Синдром беспокойных ног	121
3.10. Другие заболевания	124
3.10.1. Спинаocerebellарные атаксии	124
3.10.2. Боковой амиотрофический склероз	126
3.10.3. Болезнь Крейтцфельда–Якоба	127
3.10.4. Патологическое поведение в фазу быстрого сна	127
3.10.5. Депрессия	128
3.10.6. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	129
3.10.7. Обсессивно-компульсивное расстройство	130

Глава 4. Транскраниальная сонография в алгоритме популяционного скрининга лиц с высоким риском болезни Паркинсона

4.1. Принципы организации и первые результаты скрининговых программ по выявлению лиц с высоким риском развития болезни Паркинсона	131
4.2. Российский опыт: исследование ПАРКИНЛАР	136
4.2.1. Общий дизайн и методы исследования	137
4.2.2. Результаты скрининга и перспективы дальнейших исследований	139

Список литературы

Приложения



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАС	— боковой амиотрофический синдром
БП	— болезнь Паркинсона
БПСПП	— БП-связанный пространственный паттерн
ГЛД	— гепатолентикулярная дегенерация
ГЧС	— гиперэхогенность черной субстанции
ДТЛ	— деменция с тельцами Леви
ЗЯ	— зубчатое ядро
КБД	— кортикобазальная дегенерация
КБС	— кортикобазальный синдром
КТ	— рентгеновская компьютерная томография
КЯ	— красное ядро
ЛЯ	— лентикулярное ядро
МР	— магнитно-резонансная(ый)
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСА	— мультисистемная атрофия
НДПК	— нейродегенерация с дефектом пантотенаткиназы
ННЖМ	— нейродегенерация с накоплением железа в головном мозге
ОКР	— обсессивно-компульсивное расстройство
ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная КТ
ПНП	— прогрессирующий надъядерный паралич
ППФБС	— патологическое поведение в фазу быстрого сна
ПЭТ	— позитронная эмиссионная томография
СБН	— синдром беспокойных ног
СДВГ	— синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СЦА	— спиноцеребеллярная атаксия
ТКС	— транскраниальная сонография
ХЯ	— хвостатое ядро
ЦНС	— центральная нервная система
ЧС	— черная субстанция
ЭМГ	— электромиография
ЭНМГ	— электронейромиография
ЭТ	— эссенциальный тремор
ЭТ–БП	— синдром «эссенциальный тремор–болезнь Паркинсона»
ЭЭГ	— электроэнцефалография



В последние годы чрезвычайно динамично развиваются исследования, связанные с разработкой и внедрением в практику новых технологий нейровизуализации. Применение разнообразных методов и режимов сканирования, основанных на принципах рентгеновской, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позволяет получать комплексную информацию о структурно-функциональном состоянии, метаболизме и кровотоке головного мозга, что открывает уникальные возможности в изучении нервной системы в норме и при патологии. Можно с уверенностью сказать, что именно «имиджинговая парадигма» в значительной степени определяет лицо и уровень современной клинической неврологии. Об этом свидетельствует растущее число тематических научных публикаций, появление специализированных журналов, организация растущего числа международных конференций по данной проблеме.

Говоря о сегодняшнем дне нейровизуализации, нельзя не отметить очевидный «ренессанс» технологий ультразвукового сканирования, что связано с появлением в клинике диагностических аппаратов экспертного класса. И если возможности ультразвуковых методик в оценке состояния экстра- и интракраниальных сосудов, кровоснабжающих головной мозг, уже вполне очевидны для широкого круга врачей-неврологов, то потенциал транскраниальной сонографии (ТКС) в диагностике изменений вещества мозга у лиц взрослого возраста до последнего времени оставался под вопросом. А между тем этот потенциал весьма велик, что убедительно продемонстрировано на примере экстрапирамидных заболеваний. Достаточно сказать, что, согласно недавним рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ и Европейской секции Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS), методике ТКС присвоен высший уровень доказательности А в дифференцировании болезни Паркинсона с атипичным и вторичным паркинсонизмом, в ранней диагностике болезни Паркинсона и в выявлении лиц, имеющих высокий риск развития данного заболевания (Berardelli et al., 2013). Интересно, что ни для МРТ, ни для ПЭТ такие рекомендации не сформулированы. И дело здесь не только в доступности и безопасности ультразвукового сканирования, но и в том парадоксальном факте, что ТКС способна выявлять ряд специфических церебральных характеристик (таких как повышение эхогенности черной субстанции среднего мозга вследствие накопления железа), до сих пор не воспроизводимых с достаточной степенью убедительности при использовании других нейровизуализационных методов. Не случайно одной из множества задач Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, созданного в нашей стране в

2009 г., является распространение ТКС и других доступных инструментальных методик на территории Российской Федерации и внедрение полученного опыта в практику работы специализированных центров экстрапирамидных расстройств.

Настоящая монография является первым в нашей стране изданием, посвященным ультразвуковой оценке нейровизуализационных феноменов при основных экстрапирамидных заболеваниях центральной нервной системы — болезни Паркинсона, атипичном и вторичном паркинсонизме, эссенциальном треморе, дистонии, наследственных формах мультисистемных заболеваний ЦНС, синдроме беспокойных ног и др. Представлен большой собственный опыт авторов в данной области клинической неврологии (с особым акцентом на изучении болезни Паркинсона), а результаты проведенных исследований сопоставлены с аналогичными данными зарубежных авторов. Рассмотрено место ТКС в диагностике различных форм двигательных расстройств и в общем алгоритме популяционного скрининга лиц, имеющих высокий риск развития болезни Паркинсона. Проанализирован потенциал данной технологии в ряду других разрабатываемых биомаркеров экстрапирамидных заболеваний.

Авторы рассчитывают, что книга будет интересна и полезна неврологам, специалистам в области ультразвуковой диагностики, рентгенологам, нейрофизиологам, а также клиническим ординаторам и студентам медицинских вузов.



РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Экстрапирамидные заболевания представляют собой обширную гетерогенную группу нозологических форм, характеризующихся поражением подкорковых ядер, нередко в сочетании с более распространенным мультисистемным вовлечением различных отделов головного и спинного мозга. Типичными клиническими проявлениями патологии подкорковых структур и их связей являются паркинсонизм, тремор, дистония, хорей, атетоз, баллизм и другие синдромы, которые при различных заболеваниях могут встречаться в самых причудливых комбинациях. Сложность клинической картины рассматриваемой группы заболеваний усиливается нередким сочетанием экстрапирамидных симптомов с когнитивным снижением, корковыми нарушениями в виде афазии, апраксии, сенсорных центральных расстройств, стволовой и пирамидной симптоматикой, нарушением тазовых функций и т.д.

Не случайно даже применительно к наиболее распространенным экстрапирамидным заболеваниям — эссенциальному тремору (ЭТ) и болезни Паркинсона (БП) — ошибочная диагностика может достигать 25–37% случаев (Jain et al., 2006; Joutsa et al., 2014), причем доля гипер- и гиподиагностики этих заболеваний высока не только в обычных клиниках, но и в специализированных центрах двигательных расстройств (Hughes et al., 2002; Schrag et al., 2000). Значительными остаются расхождения между клиническим и патологоанатомическим диагнозами заболеваний, проявляющихся синдромом паркинсонизма (Sage et al., 1990; Horvath et al., 2013). Есть данные, что на этапе донозологической диагностики доля ошибок при распознавании самого синдрома паркинсонизма составляет 10–15%, а на протяжении первых 3 лет остаются недиагностированными не менее 35% случаев паркинсонизма (Левин, Федорова, 2014; Feldman et al., 2012). Даже при следовании всем классическим критериям Британско-

го банка мозга, предложенным для диагностики БП (Gibb et al., 1988), у значительной части пациентов имеет место неоправданная диагностика данного заболевания (около 20% случаев) либо диагноз ошибочно не выставляется (до 10% случаев) (Hughes et al., 1992; 2002). Как показывают данные клинико-морфологических сопоставлений, в широкой неврологической практике обычно имеет место существенная гипердиагностика БП и, напротив, гиподиагностика заболеваний из группы атипичного паркинсонизма (Horvath et al., 2013; Joutsa et al., 2014).

Интересные результаты получили Hughes et al. (2002) при оценке специфичности и чувствительности международных диагностических критериев различных вариантов паркинсонизма в условиях специализированного центра двигательных расстройств: для БП специфичность составила 98,6% и чувствительность — 91,1%, для мульти-системной атрофии — 85,7 и 88,2%, для прогрессирующего надъядерного паралича — 80,0 и 84,2% соответственно. Для сравнения: при обследовании пациентов неврологами общего профиля некорректная диагностика мультисистемной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича достигает 30–50% (Litvan et al., 1996; 1997; Verny et al., 1996). Эти данные убедительно демонстрируют значительные сложности в клинической диагностике экстрапирамидных заболеваний и диктуют настоятельную необходимость разработки объективных методов их диагностики, которые могли бы быть применимы как на развернутой, так и на ранней стадии болезни.

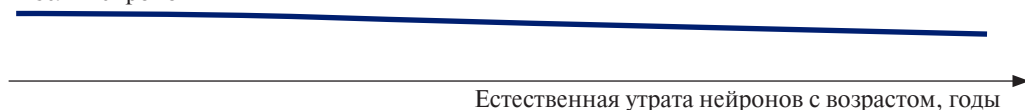
Характерной особенностью абсолютного большинства экстрапирамидных заболеваний (за исключением некоторых пароксизмальных синдромов) является постепенное, незаметное начало двигательных проявлений болезни. Более того, для нейродегенеративного процесса, лежащего в основе экстрапирамидных заболеваний, доказано существование многолетней *латентной стадии* (рис. 1), на протяжении которой нарастающая гибель нейронов не сопровождается появлением отчетливой двигательной симптоматики (Иллариошкин и др., 2013a; Jenner et al., 2013). Наличие такой латентной стадии определяется длительным развитием сложных патобиохимических каскадов в нейронах-мишенях в результате нарушений конформации ключевых белков, формирующих типичные для этих заболеваний фибриллярные структуры и включения — агрегаты α -синуклеина и тельца Леви при БП, полиглутаминовые включения при хорее Гентингтона, нейрофибриллярные клубки при таупатиях и т.д. (Иллариошкин, 2003; 2011). Среди механизмов нейропластичности, препятствующих до поры до времени клинической реализации болезни, ведущее значение имеют следующие (Stoessl et al., 2011; Kojovic et al., 2012; Greenbaum et al., 2013):

- изменение активности ряда трансмиссерных систем головного мозга (например, при паркинсонизме — повышение экспрессии тирозингидроксилазы, повышение уровня эндоканнабиноидов, снижающих выход стриатного глутамата, снижение экспрессии транспортера дофамина);
- повышение плотности соответствующих рецепторов на шипиковых нейронах;
- многоуровневые нейросетевые перестройки (активация дополнительной моторной коры, активация мозжечка и его проекций и т.д.);
- действие молекулярно-генетических модификаторов.

Трансформация латентной стадии в отчетливую клиническую происходит только после гибели свыше половины клеток в соответствующих нейронных популяциях (например, в компактной части черной субстанции (ЧС)), что с морфохимической точки зрения означает уже существование весьма серьезной патологии (Fearnley,

(а)

Гибель нейронов



(б)

Гибель нейронов

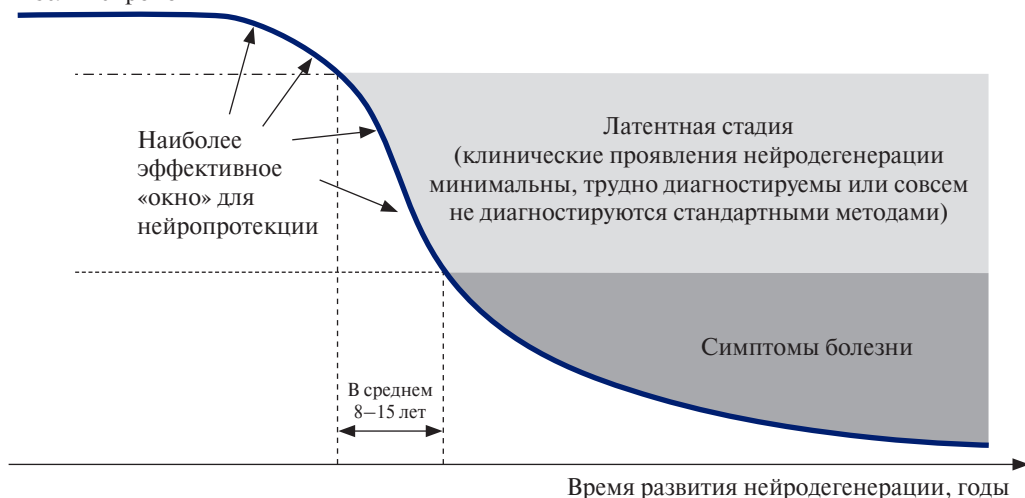


Рис. 1. Сравнительная динамика гибели нейронов в компактной части *s. nigra* при «нормальном» старении (а) и при БП (б). У лиц в общей популяции по мере старения отмечается линейная гибель нейронов *s. nigra* со скоростью 4,7% за десятилетие. При БП не менее 45–50% клеток *s. nigra* погибают за 10 лет уже в латентной и ранней клинической стадиях болезни (нелинейная динамика).

Lees, 1991; Price et al., 2001). Положение осложняется тем, что нейродегенеративный процесс носит нелинейный характер (Marek et al., 2001; Villemagne et al., 2011), так что катастрофическая гибель основной массы нейронов и/или критическое накопление патологических субстратов в них происходит в первые 3–4 года болезни либо даже непосредственно перед ее клинической манифестацией (см. рис. 1). Поэтому возможности оказания помощи пациентам (от изменений режима труда и физической активности до превентивной нейропротекции и адресной патогенетической терапии) максимальны именно в латентной стадии нейродегенерации.

Таким образом, идентификация латентной стадии нейродегенеративных заболеваний, в том числе протекающих с поражением экстрапирамидной системы, является чрезвычайно важной задачей, для решения которой предложено большое число новых подходов и технологий. В наши дни это весьма интенсивно развивающийся раздел неврологии, определяемый как *разработка прижизненных биомаркеров* нейродегенеративного процесса — нейровизуализационных, нейрофизиологических, молекулярно-патохимических (геномных, протеомных, метаболомных) и др. (Shi et al., 2011; Potter, 2012; Abdulkadir et al., 2013). Прижизненные биомаркеры необходимы

как для верификации этапа «предболезни» и обоснования соответствующего превентивного терапевтического окна, так и для эффективного длительного наблюдения за течением клинических стадий заболевания с точной количественной оценкой ключевых параметров состояния пациентов. Валидация таких биомаркеров и их интеграция в единые диагностические скрининговые программы при экстрапирамидных заболеваниях ведутся весьма активно во многих странах и для самых разных популяций и групп населения (Berg et al., 2013; Noyce et al., 2014).

1.1. Определение и классификация

Согласно классическому определению, данному специальной международной рабочей группой (Biomarkers Definitions Working Group) в 2001 г., *биомаркер (биологический маркер)* — это характеристика, которая может быть объективно измерена и оценена как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство (Atkinson et al., 2001). Понятие «биомаркер» является весьма широким и активно соотносится с рядом других индикаторов, отражающих течение и исход болезни (рис. 2) (Silva, Furie, 2009). Среди них выделяют следующие понятия:

- фармакодинамический маркер — биомаркер фармакологического ответа;
- суррогатная «конечная точка» — биомаркер, который призван заместить собой клиническую «конечную точку» и потенциально может предсказать улучшение, отсутствие эффекта или вред в результате применения исследуемого препарата (воздействия);
- клиническая «конечная точка» — характеристика (вариативный показатель), отражающая самочувствие, функционирование или выживаемость пациента.

Как видно из указанных определений, на сегодняшний день концепция биомаркеров развивается в первую очередь исходя из задачи объективного контроля за результатами применения тех или иных методов и технологий лечения. Однако роль биомаркеров в неврологии значительно шире, в том числе и в области изучения экстрапирамидных заболеваний. Биомаркеры помогают объективизировать наличие латентной (доклинической) стадии болезни, а также усовершенствовать дифферен-

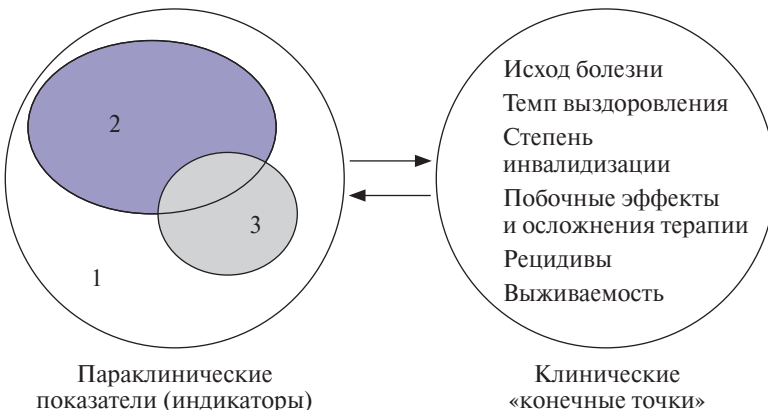


Рис. 2. Биомаркеры и другие индикаторы течения и исхода болезни: 1 — биомаркеры; 2 — фармакодинамические маркеры; 3 — суррогатные маркеры.

циальную диагностику (например, четко дифференцировать БП с ЭТ, паркинсонизмом при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях, со вторичным паркинсонизмом). Установление нозологической принадлежности крайне важно на самых начальных стадиях заболевания для правильного построения тактики лечения, и биомаркеры здесь могут стать весьма ценным диагностическим инструментом в арсенале врача. Еще одна важнейшая функция биомаркеров — оптимизация отбора максимально однородных групп пациентов для проведения клинических исследований. По мере течения болезни роль и акценты применения биомаркеров меняются. Первоначально они нужны для ранней (пресимптомной) и дифференциальной диагностики, а в развернутой клинической стадии — для мониторинга болезни и реакции на проводимую терапию.

Биомаркеры изучаемых заболеваний должны удовлетворять ряду специфических характеристик: простота количественного определения в доступных тканях, стабильность в общей популяции, независимость от тех или иных коморбидных факторов, а также быстрота и воспроизводимость измерения в разное время и в различных центрах (Henley et al., 2005). В идеале биомаркеры должны еще обладать линейным варьированием по мере прогрессирования болезни и/или при ответе на проводимую терапию. Очевидно, что какой-либо один маркер едва ли может соответствовать всем указанным критериям, поэтому наиболее распространенным подходом сегодня является комбинирование различных по своей сущности технологий (имиджинг, биохимия и т.д.). Примеры биомаркеров, используемых в настоящее время при нейродегенеративных заболеваниях, представлены в табл. 1.

Среди экстрапирамидных заболеваний БП является, бесспорно, ведущей «моделью» разработки и валидации ранних и доклинических биомаркеров нейродегенерации. Это не случайно, поскольку за последние 10–15 лет получено много новых данных, свидетельствующих о чрезвычайно сложной, системной и многоуровневой динамике патологического процесса при БП, выходящей далеко за пределы «видимого» спектра клинических проявлений данного заболевания.

Таблица 1. Примеры биомаркеров, используемых при нейродегенеративных заболеваниях (по Silva, Furie, 2009, с дополнениями)

Класс биомаркеров	Оцениваемый показатель либо метод исследования	Заболевание
Структурная нейровизуализация (МРТ)	Объем медиальной височной доли Соотношение площадей среднего мозга и моста Индекс атрофии стриатума Воксельная морфометрическая оценка различных отделов мозга Диффузионно-тензорная МРТ с оценкой фракционной анизотропии Визуализация железа и нейромеланина в специальных режимах	Болезнь Альцгеймера Прогрессирующий надъядерный паралич Болезнь Гентингтона Болезни Альцгеймера, Гентингтона, БП и др. Различные заболевания с поражением проводящих путей БП, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге
Функциональная нейровизуализация (функциональная МРТ)	Активность гиппокампа и парагиппокампальной области Активность «сетей покоя» в мозге и функциональная коннективность	УКР Различные нейродегенеративные заболевания

Таблица 1. Окончание

Класс биомаркеров	Оцениваемый показатель либо метод исследования	Заболевание
МРТ-спектроскопия	Соотношение N-ацетиласпартата, холина и креатина в конкретных участках мозга	УКР и болезнь Альцгеймера, БП, деменция при «болезнях телец Леви» и др.
Радиоизотопная функциональная нейровизуализация (ПЭТ, ОФЭКТ)	Метаболическая активность мозга (захват [¹⁸ F]-флюороредоксиглюкозы) Захват [¹¹ C]-PIB – маркера β-амилоида Захват [¹⁸ F]-дофа Связывание лигандов стриатных дофаминовых рецепторов и транспортеров дофамина Связывание [¹²³ I]-S-IBZM – маркера шипиковых ГАМК-нейронов Связывание [¹¹ C]-BF-227 – маркера α-синуклеина в глиальных клетках	БП, УКР, болезнь Альцгеймера и другие деменции Болезнь Альцгеймера БП БП, заболевания из группы атипичного паркинсонизма Болезнь Гентингтона Мультисистемная атрофия
ДНК-чипы	Профилирование генной экспрессии по уровню мРНК в биологических жидкостях и биопсийных тканях	Болезни Альцгеймера, Гентингтона, БП
Протеомика	Поиск уникальных протеомных «фингерпринтов» в биологических жидкостях и биопсийных тканях	Болезни Альцгеймера, Гентингтона, БП, атипичный паркинсонизм, болезни мотонейрона и др.
Метабомика, биохимические показатели	Поиск уникальных метаболитов в биологических жидкостях и биопсийных тканях Уровень α-синуклеина, в том числе его агрегированных и модифицированных форм, в крови и ликворе Уровень Aβ-42 и τ-белка в ликворе Уровень DJ-1 в крови и ликворе Уровень орексина в ликворе	Различные нейродегенеративные заболевания БП, мультисистемная атрофия УКР и болезнь Альцгеймера, БП БП Болезнь Гентингтона
Нейрофизиологические биомаркеры	Спектральная ЭЭГ, вызванные потенциалы различных модальностей (включая когнитивные), уровень постоянного потенциала мозга и т.д.	Болезни Альцгеймера, Гентингтона, БП, спиноцеребеллярные атаксии, лобно-височная деменция и др.
Гистохимические биомаркеры	Прионный белок в биоптатах глоточных/небных миндалин Фосфорилированный α-синуклеин в вегетативных нейронах биоптатов периферических тканей	Инокуляционный вариант болезни Крейтцфельда–Якоба БП
Клинические биомаркеры	Нейропсихологическое и психометрическое тестирование, оценка двигательной и вегетативной сферы, обоняния, зрения и т.д.	Различные нейродегенеративные заболевания

Обозначения: МРТ – магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, УКР – умеренное когнитивное расстройство, ЭЭГ – электроэнцефалография.

Таблица 2. Немоторные симптомы развернутой клинической фазы БП и наиболее ранние премоторные симптомы в латентной стадии нейродегенеративного процесса

Вегетативная дисфункция	Сенсорные симптомы	Расстройства сна	Нервно-психические симптомы
• Констипация • Ортостатическая гипотензия • Императивные позывы и недержание мочи • Импотенция • Гипер- или ангидроз	• Нарушение обоняния • Нарушение контрастного зрения и цветовосприятия (дискриминации цветов) • Боль	• Нарушение движений в фазу быстрого сна • Синдром беспокойных ног • Инсомния • Дневная сонливость и приступы дневного сна • Фрагментация сна	• Депрессия • Ангедония • Апатия • Психозы • Деменция • Тревога • Панические атаки

Примечание. Синим цветом указаны наиболее значимые премоторные симптомы в латентной стадии БП.

Основными предпосылками, позволившими обосновать положение о длительной фазе «предболезни» при первичном паркинсонизме, стали: а) установление ведущей роли в патогенезе БП *нарушений конформации α -синуклеина* — основного белкового компонента телец Леви — и внедрение в практику надежных методов его иммунохимического определения в центральных и периферических нейронах (Mosharov et al., 2009; Jenner et al., 2013); б) параллельно происходившее развитие концепции *немоторных и премоторных проявлений* БП (Иллариошкин, 2011; Иллариошкин и др., 2013a; Poewe, 2008; Hawkes et al., 2010; Stern, Siderowf, 2010; Uc et al., 2012).

Вопреки традиционной точке зрения об «ограниченности» морфологического субстрата БП в виде дофамин-продуцирующих нейронов ЧС, имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о наличии патологических синуклеин-позитивных включений в обонятельных луковицах, клетках каудальных отделов ствола мозга, ядрах шва и ретикулярной формации уже в дебюте заболевания (Braak et al., 2003). Более того, на более ранней, латентной стадии БП четкие нейродегенеративные изменения «паркинсонического» типа (агрегаты α -синуклеина и тельца Леви) выявляются в периферических вегетативных нейронах — клетках мейсснера и ауэрбахова сплетений, дистальных симпатических терминалях, нейронах надпочечников, слюнных желез, кожи и т.д. (Braak et al., 2006; Hawkes et al., 2010; Jellinger, 2011; Beach et al., 2010; 2013). На этой стадии, по-видимому, имеется определенная хронологическая и топическая последовательность вовлечения различных отделов нервной системы, которая требует уточнения (Jellinger, 2012).

Таким образом, задолго до манифестации классических двигательных симптомов БП у пациентов имеют место сначала скрытые, а затем и клинически определяемые признаки поражения периферических вегетативных нейронов и ряда экстраинтраспинальных ядер головного мозга, связанных с контролем сенсорных функций, аффективной сферы, механизмов сна и т.д. (Иллариошкин, 2011). Основные премоторные симптомы латентной фазы нейродегенеративного процесса при БП, возникающие в результате вовлечения структур периферической вегетативной системы и центральной нервной системы (ЦНС), представлены в обобщенном виде в табл. 2. Выявление этих симптомов — важный ключ к ранней и «предранней» диагностике БП (рис. 3).

Интересно отметить, что некоторые из указанных немоторных проявлений БП могут иметь место и при других нейродегенеративных заболеваниях. Так, снижение

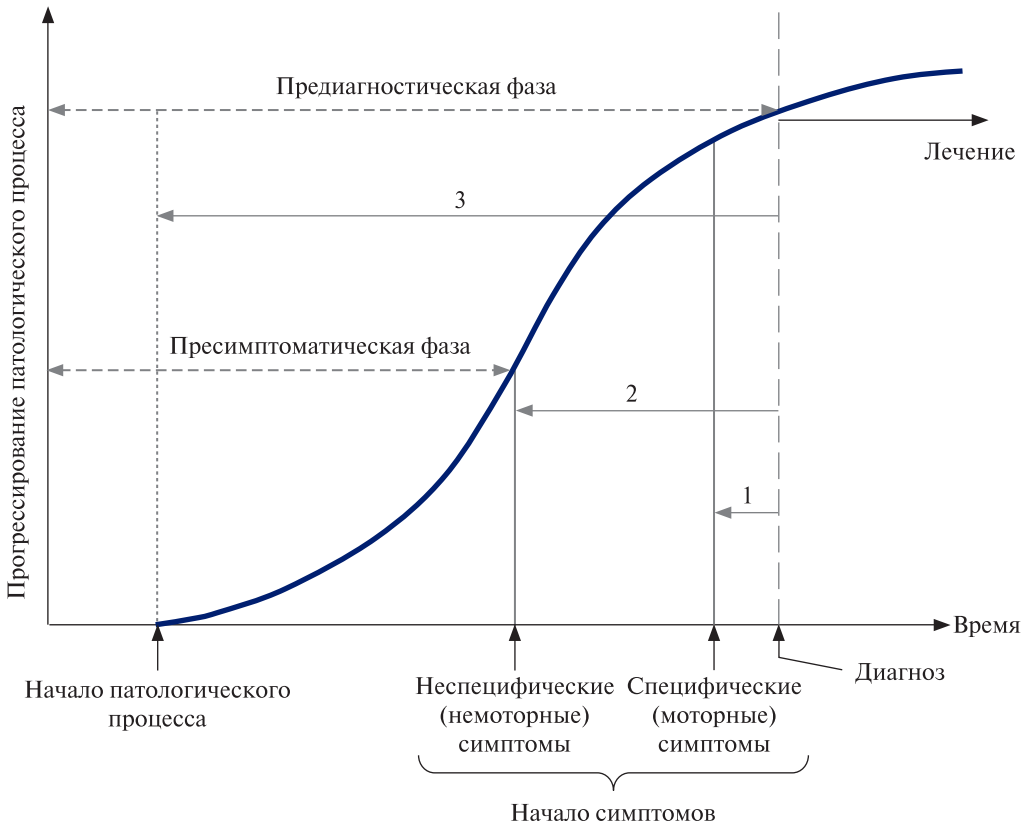


Рис. 3. Роль биомаркеров в диагностике БП. После начала патологического процесса проходит в среднем не менее 5–10 лет бессимптомной латентной стадии (гибель <50% дофаминергических нейронов и других популяций нейронов в ЦНС и на периферии). Первые симптомы нарастающей нейродегенерации неспецифичны, и до момента манифестации характерных нарушений моторики проходит еще около 4–8 лет (стадия премоторных проявлений БП). Далее к нарастающим двигательным симптомам присоединяются минимальные двигательные нарушения, недостаточные для постановки диагноза («продромальная» стадия продолжительностью около 2–3 лет), после чего в соответствии со стандартными критериями становится возможной клиническая диагностика БП. У разных пациентов характер течения болезни и темпы ее прогрессирования (ход кривой) могут различаться в зависимости от генетических, средовых и иных факторов. Постановка диагноза и назначение специфического лечения могут быть ускорены с внедрением клинических биомаркеров (1), информативных и чувствительных лабораторно-инструментальных биомаркеров премоторной стадии (2) и повышением квалификации врача. В идеале, необходимо стремиться к разработке и назначению превентивной нейропротекторной терапии — при условии идентификации максимально ранних специфических биомаркеров «паркинсонического» нейродегенеративного процесса (3).

обоняния, выявляемое при специальном исследовании у подавляющего большинства пациентов с БП, может также встречаться при деменции с тельцами Леви (ДТЛ) и (реже) при болезни Альцгеймера (Роewe, 2008). Отдельные симптомы вегетативной дисфункции (например, симпатическая денервация миокарда) или патологическое поведение в фазу быстрого сна весьма характерны не только для БП, но и для других

синуклеинопатий — ДТЛ и мультисистемной атрофии (Yoshita et al., 2001; Iranzo et al., 2010). Даже, казалось бы, патогномоничные для БП агрегаты фосфорилированного α -синуклеина в подчелюстной слюнной железе изредка могут обнаруживаться также у пациентов с разными вариантами первичных деменций (Beach et al., 2013). Эти данные, по-видимому, позволяют говорить о существовании ряда общих механизмов развития нейродегенерации на молекулярном и клеточном уровнях или о действии сходных факторов инициации патологического процесса при разных нозологиях.

Все указанные показатели и клинико-инструментальные характеристики могут рассматриваться в качестве потенциальных (в том числе ранних) биомаркеров. Диагностическая цель применения биомаркеров при нейродегенеративных заболеваниях двоякая.

1. Идентификация пациентов, имеющих высокую предрасположенность к развитию изучаемой патологии, т.е. выделение в популяции лиц повышенного риска еще до того, как разовьются симптомы болезни. Это важно, в частности, для разработки и апробации новых препаратов с потенциальными нейропротекторными свойствами, а также для динамического наблюдения и детального изучения компенсаторных и нейропластических факторов, препятствующих манифестации клинической симптоматики. Эффективность решения данной задачи определяет *чувствительность* биомаркера.

2. Точная нозологическая идентификация изучаемого заболевания среди большой группы нейродегенеративных синдромов, проявляющихся сходной симптоматикой. Способность решить эту задачу показывает *специфичность* биомаркера.

Именно высокие показатели специфичности и чувствительности в сочетании с доступностью и экономической целесообразностью применения конкретной методики являются ключевыми в оценке потенциала того или иного биомаркера. Согласно современным представлениям, для БП и других нейродегенеративных заболеваний оптимальные показатели специфичности и чувствительности биомаркеров, позволяющие уверенно использовать их в практических и исследовательских целях, должны составлять не менее 75–90% (Michell et al., 2004; Henley et al., 2005; Silva, Furie, 2009). Для большинства предлагаемых на текущий день биомаркеров такие целевые показатели пока недостижимы.

Исходя из типичного набора симптомов (в том числе на ранней стадии и на стадии латентно протекающего нейродегенеративного процесса) и с учетом современных возможностей прижизненной идентификации церебральных и экстрацеребральных изменений, свойственных БП и другим нейродегенеративным заболеваниям с поражением экстрапирамидной системы, все известные биомаркеры могут быть разделены на три группы: клинико-физиологические, молекулярно-патохимические и нейровизуализационные.

1.2. Клинико-физиологические биомаркеры

Клинико-физиологические биомаркеры БП и других форм экстрапирамидной патологии являются недостаточно специфичными, но при этом легко определяемыми на практике. Повышение их чувствительности и информативности происходит

благодаря постепенному внедрению новых инструментальных технологий скрининга, позволяющих объективизировать и измерять количественно оцениваемые показатели (Uc et al., 2012).

Одним из наиболее ранних проявлений премоторной стадии БП, возникающим ориентировочно за 15 лет и более до постановки диагноза, является нарушение вегетативных функций, обусловленное вовлечением в патологический процесс кишечных и тазового сплетений, блуждающего нерва, симпатических ганглиев и их терминалей (Braak et al., 2006; Jellinger, 2011). В целом агрегаты α -синуклеина выявляются в периферической вегетативной нервной системе у 9–17% здоровых лиц, причем у заметной части из них регистрируются те или иные премоторные проявления либо (спустя 30 мес после проведенной биопсии) «мягкие» симптомы паркинсонизма (Minguez-Castellanos et al., 2007). Типичными являются желудочно-кишечные (констипация, гипосаливация и др.), урогенитальные, сердечно-сосудистые расстройства, себорея, нарушение симпатической иннервации кожи. В проспективных исследованиях наиболее четко прослежен риск БП у неврологически здоровых лиц, имеющих склонность к запорам:

- риск развития БП у лиц с низкой перистальтикой кишечника в 2,7–4,1 раза выше, чем в популяционной группе нормы (Abbott et al., 2001);
- констипация ассоциирована не только с α -синуклеиновой патологией, но и со сниженной плотностью нигральных нейронов (вне зависимости от наличия или отсутствия телец Леви на секции) (Petrovitch et al., 2008).

В качестве доступной и объективной технологии скрининга лиц, имеющих высокий риск БП, предложен малоинвазивный тест, основанный на проведении игольчатой биопсии кожи, ректальной слизистой или слюнной железы с целью иммуногистохимического выявления агрегатов α -синуклеина в периферических вегетативных нейронах (Del Tredici, Duda, 2011; Beach et al., 2013; Malek et al., 2014). При этом установлены четкие дифференциально-диагностические отличия БП от синдромов атипичного паркинсонизма, а также показано появление периферической α -синуклеиновой патологии уже в латентной (премоторной) стадии «паркинсонического» нейродегенеративного процесса (Shannon et al., 2012). Тем не менее, как показывают последние работы, чувствительность данного метода не абсолютна, а частота выявления агрегатов α -синуклеина при БП вариабельна и в значительной степени зависит от источника и техники проведенной биопсии, подготовки срезов, протокола иммуногистохимического исследования и других факторов (Adler et al., 2014; Gelpi et al., 2014). Поэтому окончательно судить о потенциале данного теста для ранней идентификации пациентов с БП и лиц «высокого риска» пока преждевременно.

Весьма ранним признаком дисфункции периферической вегетативной нервной системы в латентной стадии БП является симпатическая денервация миокарда. Она возникает вследствие дегенерации дистальных участков аксонов симпатических волокон, иннервирующих сердечную мышцу, с появлением в них агрегатов α -синуклеина и телец Леви (Poewe, 2008; Uc et al., 2012). Эти изменения могут быть выявлены при проведении сцинтиграфии миокарда с изотопом [123 I]-MIGB – аналогом норадrenalина: уже в самой ранней стадии болезни имеет место снижение захвата и ускоренное «вымывание» изотопы из миокардиального компартмента (Spiegel et al., 2005). Десимпатизация сердца относительно специфична именно для «болезней телец Леви» и не встречается при мультисистемной атрофии и прогрессирующем надъядерном парали-

че. Более простыми, хотя и существенно менее информативными методами диагностики вегетативной дисфункции при БП, в том числе на ранней и «предранней» стадиях нейродегенеративного процесса, являются специальные опросники (SCOPA-AUT и др.), эхокардиография (снижение вариабельности сердечного ритма), мониторинг артериального давления (выявление «скрытых» эпизодов ортостатической гипотензии), исследование кожных симпатических вызванных потенциалов и т.д.

У 90–95% пациентов с БП выявляется гипосмия, связанная с дегенеративными изменениями в структурах основания мозга (включая обонятельные луковицы) и появляющаяся в среднем за 10–13 лет до манифестации двигательной симптоматики (Hawkes, Doty, 2009; Grinberg et al., 2010). В развитии обонятельных нарушений при БП играют роль также изменения холинергической активности в гиппокампе, миндалине, неокортексе (Bohnen et al., 2010) и атрофические изменения пириформной и орбитофронтальной областей – корковых центров обоняния (Lee et al., 2014). Показано, что снижение обоняния характерно для БП и ДТЛ, но не для других паркинсонических синдромов (прогрессирующий надъядерный паралич и т.д.) (Roewe, 2008). У пациентов с БП степень гипосмии коррелирует с основными двигательными и недвигательными проявлениями БП, такими как нарушение поведения в фазу быстрого сна, а также с дисфункцией дофамина по данным изотопной нейровизуализации (Berendse et al., 2011). Лица со сниженной функцией обоняния имеют более высокий риск развития БП либо выявления телец Леви на аутопсии. По данным обширного проспективного исследования Гонолулу, риск развития БП у неврологически здоровых людей с гипосмией возрастает в 5 раз (Ross et al., 2008). У родственников больных БП гипосмия повышает риск развития заболевания в ближайшие 2 года на 10–20% (Ponsen et al., 2004). Точность оценки степени и характера гипосмии значительно повышается при использовании специальных ольфактометрических тестов – UPSIT (Пенсильванский тест), Sniffin' Sticks и др. Несмотря на неспецифичность данного симптома, исследование обонятельных функций является одним из наиболее доступных на практике маркеров «паркинсонического» нейродегенеративного процесса. Согласно полученным нами результатам (Алексеева и др., 2012), у 90% пациентов с БП имеется снижение обоняния по данным применения теста Sniffin' Sticks: данный тест эффективно выявляет характер гипосмии по трем параметрам – порогу, дифференциации и идентификации запахов. Нами показано, что для выявления гипосмии у пациентов с БП наиболее информативен тест на идентификацию запахов. У пациентов с ЭТ обонятельная функция оставалась сохранной, поэтому в ранней дифференциальной диагностике БП и идентификации ее латентной стадии может помочь ольфакторное тестирование (Алексеева и др., 2012; Hawkes, Doty, 2009). В последние годы показан определенный потенциал ольфактометрии как биомаркера течения БП и предиктора инвалидизирующих нейropsychиатрических осложнений. По данным Stephenson et al. (2010), выраженная гипосмия является прогностически неблагоприятной в отношении развития когнитивных нарушений и зрительных галлюцинаций.

Еще одним сенсорным расстройством, выявляемым в том числе и в латентной стадии нейродегенеративного процесса при БП, является ухудшение цветового зрения: снижение дискриминации цветов и контрастной чувствительности (Pieri et al., 2000; Uc et al., 2012). Это наблюдение подтверждает факт дофаминовой модуляции цветовой системы сетчатки глаза: по-видимому, недостаточность ретинального дофамина

избирательно производит определенные пространственно-временные нарушения функции ганглиозных клеток (Moschos et al., 2011). Интересно, что параллельно у пациентов с БП могут наблюдаться истончение и дегенерация определенных участков сетчатки, но без четких признаков снижения остроты зрения. Для объективизации указанных нарушений всё шире начинают применяться такие современные технологии, как оптическая когерентная томография, мультифокальная электроретинография, электроокулография, исследование цветовых вызванных потенциалов. По нашим данным (Федин и др., 2013), при исследовании цветовых вызванных потенциалов у больных БП (с отменой всех дофаминергических препаратов за 12 ч до тестирования) амплитуда пика P100 на разные виды цветового шахматного паттерна оказалась статистически значимо ниже в сравнении со здоровыми испытуемыми, латентность пика P100 на черно-зеленый и черно-белый паттерны в группе БП была значимо удлиненной, а также наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению латентности на черно-красный и черно-синий паттерны (рис. 4).

Расстройства сна различного характера — хорошо известные немоторные проявления БП, которые могут задолго предшествовать манифестации двигательной фазы болезни и выступать в качестве биомаркеров (Roewe, 2008; Grinberg et al., 2010; Hawkes et al., 2010). Связаны они главным образом с поражением ядер ретикулярной формации мозгового ствола. Основное предиктивное значение имеет *патологическое поведение в фазу быстрого сна (REM-фаза, от англ.: Rapid Eye Movements)*. Эти резкие, размашистые движения, происходящие в момент быстрых движений глазных яблок (т.е. в тот момент, когда при нормальной структуре сна должна иметь место мышечная атония), в развернутой стадии БП наблюдаются у 15–33% пациентов, а с учетом субклинических форм, определяемых только при полисомнографии, — у 58% больных (Marion et al., 2008). Чрезвычайно большую роль данной парасомнии подчеркивают следующие факты:

- патологическое поведение в REM-фазу сна у 20–48% пациентов с БП предшествует двигательной симптоматике в среднем на 3–13 лет (Iranzo et al., 2006), но есть и данные о появлении REM-нарушений уже за несколько десятилетий до развития клиники БП или других форм синуклеинопатий (Claassen et al., 2010);

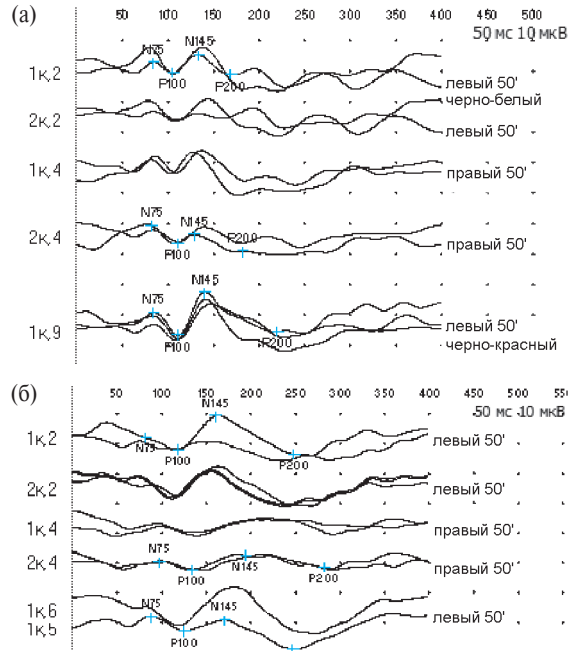


Рис. 4. Регистрация нарушений дофаминергической модуляции сетчатки при БП с помощью цветовых вызванных потенциалов. а — норма. б — пациент с БП: отчетливо определяется дезорганизация и снижение амплитуды пика P100, а также увеличение латентности основных пиков.

- патологическое поведение в REM-фазу сна с вероятностью 38–65% предвещает последующее развитие синуклеинопатий – БП, ДТЛ или множественной системной атрофии (Iranzo et al., 2010);
- у пациентов с изолированными патологическими движениями в REM-фазу сна выявляется снижение пресинаптического оборота стриатного транспортера дофамина (Eisensehr et al., 2003), что позволяет говорить о патогенетической взаимосвязи между обсуждаемой парасомнией и БП.

Таким образом, расстройства поведения в REM-фазу сна представляют собой наиболее убедительный двигательный маркер риска БП. По самым скромным оценкам, свыше трети всех лиц с наличием данного феномена заболевают БП на протяжении 12 лет наблюдения (Postuma et al., 2009). Клиническая значимость ранней диагностики феномена патологического поведения в REM-фазу сна не вызывает сомнений. Это может оцениваться посредством специальных опросников либо, что предпочтительнее, с помощью технологии *полисомнографии* в специализированной сомнологической лаборатории.

К характерным клиническим двигательным биомаркерам БП, которые могут выявляться чрезвычайно рано, относят аффективные расстройства, в первую очередь депрессию. В начальной стадии заболевания она встречается почти у трети пациентов (Роеве, 2008; Uc et al., 2012). Считается, что аффективные расстройства при БП связаны с вовлечением ряда норадреналинергических и серотонинергических структур ствола головного мозга (голубого пятна, ядер шва) и дофаминовой недостаточностью в мезолимбической системе (Grinbegr et al., 2010). Многие наблюдения подтверждают неслучайность ассоциации аффективных расстройств и риска развития БП:

- лица с депрессией имеют повышенный в 2,2–3,2 раза риск развития БП в сравнении с людьми без аффективных расстройств (в среднем 9,2 vs 4,0%) (Роеве, 2008);
- депрессия и чувство тревоги могут манифестировать за 10–20 лет до дебюта БП, но их частота особенно повышается за 3–6 лет до постановки клинического диагноза (Ishihara, Brayne, 2006);
- частота депрессии повышена у родственников пациентов с БП (Arabia et al., 2007).

Своевременное выявление и коррекция депрессии, тревожности, апатии, эмоциональной лабильности и т.п. весьма важны, поскольку аффективные нарушения существенно влияют на качество жизни, характер течения БП (более «злокачественный» при наличии депрессии) и прогноз (повышенная смертность в группе больных с наличием аффективных расстройств) (Роеве, 2008). Диагностика этих расстройств осуществляется с помощью большого числа валидированных клинических шкал и опросников.

Описан целый ряд других клинко-физиологических маркеров прогрессирования патологического процесса в латентной стадии БП, которые становятся очевидными по мере распространения нейродегенерации и приближения момента манифестации основных двигательных симптомов заболевания. В их числе скелетно-мышечные и другие болевые синдромы (Gonera et al., 1997), утомляемость (Kang et al., 2013), тонкие нарушения моторики (содружественных движений, почерка), саккадических движений глазных яблок и т.п. (Hawkes et al., 2010). Выявление этих (во многом «скрытых») симптомов и повышение их роли в качестве биомаркеров нейродегенеративного процесса возможно с помощью нейрофизиологического и нейрокибернетического тестирования, включающего применение специальных аппаратно-программных

комплексов, цифровых компьютерных планшетов, платформ и других современных устройств и технологий (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011; Miralles et al., 2006; Baziyan, 2012).

Клинико-физиологические биомаркеры находят свое применение и при других экстрапирамидных заболеваниях, в том числе в контексте ранней и доклинической диагностики текущего нейродегенеративного процесса.

При болезни Гентингтона — тяжелом аутосомно-доминантном заболевании с поздним началом, проявляющемся сочетанием двигательных, когнитивных и поведенческих расстройств, — весьма актуальной является задача точного установления дебюта клинической симптоматики у носителей мутантного гена *HTT*. Первые проявления болезни возникают незаметно и могут быть отнюдь не очевидными: минимально выраженное двигательное беспокойство («неусидчивость»), депрессия, агрессивность либо апатия, снижение памяти, брадифрения и т.п.

Между тем диагностика болезни Гентингтона в максимально ранней стадии важна как для своевременного начала симптоматической и модифицирующей терапии (в настоящее время на апробации находится целый ряд новых лекарственных препаратов возможной «патогенетической» направленности), так и для адекватного решения вопросов трудо- и дееспособности (развитие психических и личностных изменений) (Иллариошкин и др., 2006; Fiszer et al., 2012; Videnovic, 2013). По данным Научного центра неврологии РАМН и зарубежных авторов, у «асимптомных» носителей мутантного гена *HTT* задолго до явной манифестации болезни уже могут быть выявлены отклонения от нормы в когнитивной сфере. При использовании специальных психометрических шкал у них определяются достоверное снижение объема оператив-

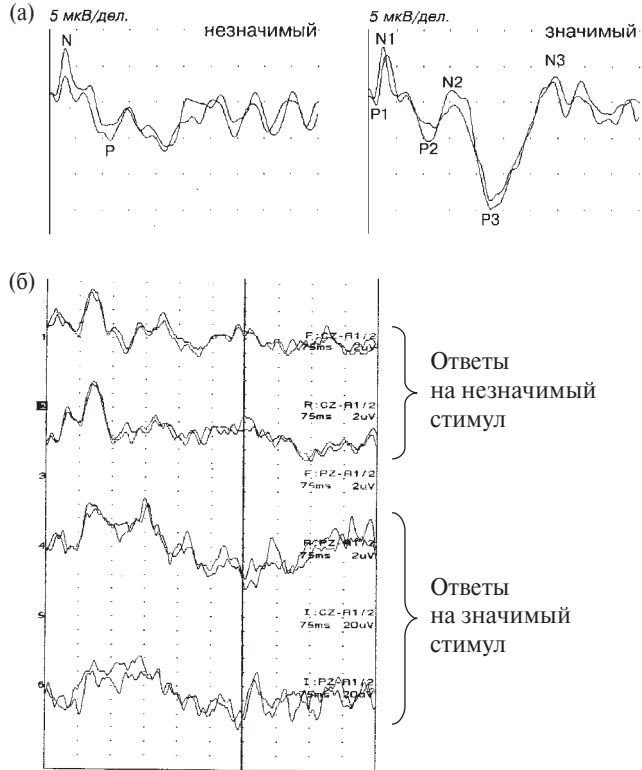


Рис. 5. Когнитивные вызванные потенциалы (P300) у пациента в латентной стадии болезни Гентингтона. а — норма (возраст испытуемого 25 лет). Показаны формы кривой в ответ на предъявление незначимого (слева) и значимого (справа) стимулов. б — когнитивные вызванные потенциалы у 25-летнего клинически здорового носителя мутантного гена *HTT* (мутантный аллель содержит 44 копии CAG-повторов). Отмечается удлинение латентности пика P300 до 450 мс и снижение его амплитуды до 4,9 мкВ (возрастные нормы — 320 мс и 9,4 мкВ соответственно) (Клюшников, 1998).

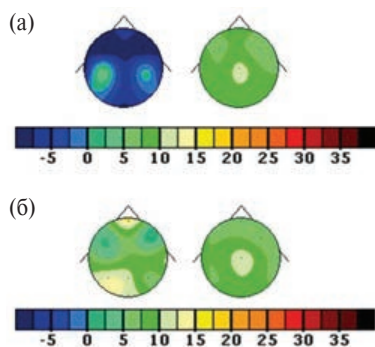


Рис. 6. Уровень постоянного потенциала мозга у пациентов в клинически манифестной и латентной стадиях болезни Гентингтона. а — слева — 52-летний больной с развернутой стадией болезни Гентингтона, справа — здоровый индивидуум (контроль). б — слева — 30-летний «асимптомный» носитель мутантного гена *HTT*, справа — здоровый индивидуум (контроль). У больного определяется выраженное снижение уровня постоянного потенциала, отражающего суммарный энергетический метаболизм мозга («напряженность энергозатрат» мозга), особенно в лобных отделах. Аналогичные, но минимально выраженные изменения в лобных долях отмечаются у клинически здорового носителя мутации.

ной памяти, нарушения концентрации внимания, мышления и изменение профиля личности с повышением уровня реактивной и личностной тревожности (Клюшников, 1998; Paulsen et al., 2013). Изменения в когнитивной сфере у внешне здоровых носителей мутации впервые были нами объективизированы с помощью метода когнитивных вызванных потенциалов мозга (рис. 5), исследования уровня постоянных потенциалов мозга (рис. 6) и применения специальных методов анализа ЭЭГ (Пономарева и др., 2011; Ponomareva et al., 2014). Было установлено наличие четкой взаимосвязи между степенью когнитивных нарушений и числом лет, оставшихся до дебюта болезни (прогнозируемый срок манифестации болезни у носителя патологического гена рассчитывался по специальной формуле исходя из тяжести мутации) (Клюшников, 1998).

Яркой иллюстрацией большого значения, которое придается в мире поиску биомаркеров при болезни Гентингтона, является многоцентровая программа REGISTRY–Enroll-HD Европейской сети по борьбе с болезнью Гентингтона (European Huntington's Disease Network — EHDN, www.euro-hd.net). Основная цель этого проспективного обсервационного исследования — изучение естественного течения заболевания, определение его биомаркеров и модификаторов (Юдина и др., 2012). В рамках программы предоставлены новые возможности разработки различных инструментов оценки симптомов болезни Гентингтона, а также создана фундаментальная база для клинических испытаний новых лекарственных препаратов. Под эгидой EHDN действует более 20 рабочих групп, открытых для всех исследователей, желающих принять участие в научной работе по различным аспектам заболевания. Программа объединяет проспективно и систематически собранные данные клинических исследований (например, фенотипические клинические признаки, семейный анамнез, демографические характеристики) с возможностью анализа биологических образцов (крови, мочи), полученных от пациентов с манифестными формами болезни Гентингтона, лиц без признаков болезни (носителей мутации или лиц из группы риска), а также участников из группы контроля (супругов, сибсов, потомков больных, которые не унаследовали мутацию). В нашей стране работа в рамках данной программы проводится на базе сотрудничающих центров Москвы, Воронежа, Нижнего Новгорода, Уфы (координатор программы — Научный центр неврологии РАМН).

Есть интерес к изучению когнитивных биомаркеров при ДТЛ, прогрессирующем надъядерном параличе и т.д. (Burn et al., 2014). Среди нейрофизиологических методов, помимо разнообразных вариаций исследования биоэлектрической активности

мозга, у пациентов с экстрапирамидными нейродегенеративными заболеваниями могут быть полезны исследования мультимодальных вызванных потенциалов, транскраниальная магнитная стимуляция, электро- и нейромиография, стабิโลграфия, нистагмография, позволяющие оценивать состояние центральных и периферических проводящих путей и нейромоторного аппарата, функцию равновесия, окуломоторные реакции.

Таким образом, клинико-физиологические биомаркеры являются вполне доступными для широкого применения у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями. Однако их очевидным общим недостатком является низкая специфичность, что существенно ограничивает потенциал данного класса биомаркеров в ранней диагностике конкретных форм патологии.

1.3. Молекулярно-патохимические биомаркеры

Применение экспрессионных, протеомных, метаболомных, биохимических маркеров при экстрапирамидных заболеваниях – сравнительно новая и интенсивно развивающаяся область нейронауки. Такие биомаркеры, будучи четко определяемыми и воспроизводимыми, должны доказательно отражать текущий нейродегенеративный процесс в базальных ганглиях и/или нервной системе в целом. Более того, в идеале, любые корреляции с клиническим фенотипом должны быть лишь вторичными (опосредованными ролью биомаркера в механизмах развития болезни), а анализируемый показатель должен изменяться только под влиянием патогенетической (но не симптоматической!) терапии.

С учетом того, что ключевым молекулярным событием при БП является запуск « α -синуклеинового каскада», именно этот белок, а также его метаболиты и биохимические партнеры привлекают наибольшее внимание в качестве потенциальных биомаркеров. Подробно изучались уровни различных форм α -синуклеина в биологических жидкостях, факторы, влияющие на формирование агрегатов α -синуклеина, особенности его посттрансляционной модификации и т.д. (Пчелина, 2011; Ohrfelt et al., 2009; Parnetti et al., 2013). Результаты анализа немодифицированного мономерного α -синуклеина в биологических жидкостях и тканях пациентов с БП весьма противоречивы. В целом, несмотря на наличие ряда сообщений о снижении при БП содержания α -синуклеина в цереброспинальной жидкости, убедительных различий между общей группой БП, другими синуклеинопатиями и контролем пока не продемонстрировано (Mollenhauer et al., 2011; Shi et al., 2011; Wu et al., 2011; Wang et al., 2013). По-видимому, содержание α -синуклеина в цереброспинальной жидкости может служить биомаркером всей группы синуклеинопатий (например, по сравнению с болезнью Альцгеймера), но не годится для дифференцирования отдельных нозологических форм внутри этой группы (Tateno et al., 2012). С помощью вестерн-блоттинга выявлено снижение α -синуклеина лимфоцитов крови при *LRK2*-ассоциированной форме БП, по-видимому, за счет усиленной деградации белка (Пчелина и др., 2010). Перспективной представляется оценка агрегированных либо модифицированных форм α -синуклеина. Так, у пациентов с БП показано увеличение уровня α -синуклеиновых олигомеров в ликворе (Tokuda et al., 2010) и плазме крови (El-Agnaf et al., 2006), повы-

шение уровня фосфорилированной формы α -синуклеина (PS-129) в ликворе (Wang et al., 2012), повышение уровня нитрозилированной формы α -синуклеина в лимфоцитах крови (Prigione et al., 2010), но эти данные нуждаются в уточнении. Еще для одной формы синуклеинопатий — мультисистемной атрофии — совсем недавно было показано повышение уровня α -синуклеина в плазме крови (Sun et al., 2014).

В механизмах нейродегенерации в настоящее время важное значение придает-ся патологии τ -белка — компонента нейронального цитоскелета, осуществляющего полимеризацию мономерного тубулина в процессе сборки микротрубочек (Иллариошкин, 2003). Предполагается также, что τ -белок принимает участие в регуляции транспорта везикул и/или органелл по микротрубочкам, поддерживая рост аксонов и служа в качестве «якоря» для различных ферментов. Не случайно много работ посвящено изучению τ -белка в качестве биомаркера нейродегенеративных заболеваний, в том числе сопровождающихся поражением экстрапирамидной системы. Показано снижение содержания τ -белка и его фосфорилированной формы ($p\text{-}\tau_{181}$) в цереброспинальной жидкости больных БП (Montine et al., 2010; Shi et al., 2011). Хорошей иллюстрацией потенциала комбинации указанных биомаркеров являются данные о том, что соотношение α -синуклеина, τ -белка и $p\text{-}\tau$ в ликворе может помочь в дифференцировании БП и мультисистемной атрофии (Shi et al., 2011).

У пациентов с экстрапирамидными заболеваниями, сопровождающимися когнитивным снижением, интересные результаты были получены при сочетанном исследовании τ -белка и β -амилоида ($A\beta$) — классического маркера болезни Альцгеймера, накапливающегося в мозге в виде амилоидных бляшек (Kuo et al., 1996; Small, Duff, 2008). Как известно, при болезни Альцгеймера имеет место снижение уровня $A\beta$ и повышение уровня τ -белка в ликворе. Высокий уровень τ -белка сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами (Shaw et al., 2009) и уже в латентной стадии болезни коррелирует с накоплением $A\beta$ в головном мозге (Fagan et al., 2009). Установлено, что БП с когнитивным снижением или деменцией также характеризуется снижением в ликворе уровня определенных изоформ $A\beta$ ($A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$), но при этом в отличие от болезни Альцгеймера концентрация τ -белка не меняется (Montine et al., 2010; Vuongiorno et al., 2011). Фосфорилированная изоформа позволяет дифференцировать болезнь Альцгеймера и ДТЛ (Hampel et al., 2004). Соотношение микроглиального воспалительного медиатора фракталкина и $A\beta_{42}$ в ликворе положительно коррелирует с тяжестью и прогрессированием БП (Shi et al., 2011).

В патогенез БП активно вовлечен белок DJ-1 — антиоксидант, мутантная форма которого обуславливает развитие одной из форм аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма (PARK7). В ряде работ показано повышение уровня DJ-1 в цереброспинальной жидкости и плазме крови больных БП, причем уровень белка коррелировал со стадией болезни по функциональной шкале Хен—Яра (Waragai et al., 2006; 2007). Другие авторы не нашли подтверждения этим данным и показали, что повышение содержания DJ-1 может носить возрастзависимый характер (Hong et al., 2010; Wang et al., 2013).

Определенные перспективы при БП имеют и метаболомные биомаркеры. Метаболом — уникальный спектр малых молекул, получаемых из биологических источников (жидкостей, тканей) и используемых для оценки индивидуальных параметров обмена. Так, при спорадической и генетической формах БП показаны достоверные различия между группой больных и контрольной группой по содержанию в плазме

крови мочевой кислоты, глутатиона, пирувата и других метаболитов, а также установлена возможная связь уровня уратов в крови и ликворе с характером прогрессирования БП (Ascherio et al., 2009; Wang et al., 2013). Следует отметить, что сравнительно ограниченное число работ в данной области обуславливает необходимость рассмотрения полученных результатов лишь как предварительных, требующих валидации на независимых выборках и широких сравнений БП с различными нейродегенеративными заболеваниями.

Новый подход к разработке биомаркеров при экстрапирамидных заболеваниях связан с совокупностью современных технологий молекулярного профилирования (Малиновская, 2013; Potter, 2012). Так, изучение экспрессионных биомаркеров предполагает сравнение индивидуальных профилей мРНК (транскриптомов) между группами больных БП и здоровых лиц. Большинство этих работ выполнены на постмортальном веществе мозга и не приближают неврологов к получению клинически ориентированных биомаркеров. Лишь в небольшом числе публикаций представлены результаты исследования экспрессии генов в клетках крови больных БП. Авторы сообщают об обнаружении определенных индивидуальных «почерков» — комбинаций генов (*ST13*, *GSK3B*, *HIP2*, *HSPF9* и др.), экспрессия которых меняется в ту или иную сторону специфически для данного заболевания (Wang et al., 2013). В недавней работе Karlsson et al. (2013) установлено, что одновременный анализ транскриптов 650 информативных генов, проводимый на специальном биочипе, позволяет распознавать пациентов с БП (в том числе на самой ранней стадии) с чувствительностью 84–88%, что близко к результатам клинической диагностики. Функциональный анализ соответствующих транскриптов, ассоциированных с БП, указывает на их участие в митохондриальных функциях, убиквитинировании белков, регуляции генной активности и механизмах клеточной гибели (Karlsson et al., 2013). В совместных исследованиях нашей группы и Института молекулярной генетики РАН у нелеченых пациентов с начальной стадией БП в клетках крови было выявлено значительное нарушение экспрессии и сплайсинга ряда генов, имеющих отношение к внутриклеточному транспорту и функционированию иммунной системы (Alieva et al., 2014).

В этом же ряду стоит и протеомный анализ — сравнение индивидуальных белковых «фингерпринтов», полученных при анализе биологических жидкостей больных нейродегенеративными заболеваниями и лиц из контрольной группы. Так, протеомное профилирование по 1500 белкам цереброспинальной жидкости позволило с чувствительностью 95% дифференцировать БП с болезнью Альцгеймера и ДТЛ, выявив уникальные изменения белкового состава ликвора в каждой сравниваемой группе (Abdi et al., 2006). Последующие работы подтвердили потенциал протеомных биомаркеров при БП, атипичном паркинсонизме и болезни Альцгеймера (Zhang et al., 2008; Sinha et al., 2009; Constantinescu et al., 2009; Santiago, Potashkin, 2014). Наибольшее маркерное значение имеют некоторые нейротрофические факторы (BDNF, IGF-1), гаптоглобин, интерлейкин-8, витамин D-связывающий белок, β_2 -микроглобулин, аполипопротеины АII, E и другие белки (Wang et al., 2013).

Признавая перспективность молекулярно-патохимических биомаркеров при экстрапирамидных заболеваниях, следует отметить, что пока эти технологии всё же носят преимущественно исследовательский характер и не вошли в реальную клиническую практику. Причин здесь несколько. Во-первых, этот класс биомаркеров чрезвычайно зависим от подготовки биологических образцов, а также приборов,

методов детекции, вариабельных условий проведения анализов и т.д., поэтому жесткая стандартизация исследований является одной из непростых и первоочередных задач. Во-вторых, проблемой для поиска молекулярно-патохимических биомаркеров являются сложные взаимоотношения между генотипом и фенотипом при нейродегенеративной патологии, в силу чего многие выявляемые изменения на поверку оказываются лишь вторичными. Большинство полученных результатов не валидированы и не воспроизведены в разных популяциях и этнических группах, и совсем мало данных по возможности применения этих биомаркеров в латентной (доклинической) стадии нейродегенерации. Чувствительность и специфичность отдельных биомаркеров нуждаются в доказательной оценке. Очевидно, что надежды получить какой-то один «универсальный» маркер в столь гетерогенной группе заболеваний малореалистичны, поэтому задачей является определение оптимально информативной комбинации исследуемых показателей. И в первую очередь молекулярные биомаркеры должны комбинироваться с современными прижизненными методами нейровизуализации.

1.4. Нейровизуализационные биомаркеры

При различных формах паркинсонизма и других экстрапирамидных заболеваний технологии нейровизуализации имеют чрезвычайно большое значение для дифференциальной диагностики и объективизации патологического процесса на его различных стадиях, от латентной до развернутой клинической.

«Золотым стандартом» диагностики паркинсонизма являются методы радиоизотопной компьютерной нейровизуализации — позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) (Snow et al., 1993; Seibyl et al., 1998; Stoessl et al., 2011). С их помощью возможно изучение nigrostriатной системы на двух уровнях — пре- и постсинаптическом. Пресинаптическая дисфункция может быть установлена по снижению интенсивности декарбоксилирования [^{18}F]-дофа (маркер кругооборота дофамина) при ПЭТ-исследовании либо по снижению захвата маркеров дофаминовых транспортеров ([^{123}I]-β-CIT, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1) пресинаптическими окончаниями при ОФЭКТ-сканировании (рис. 7). Оба метода позволяют четко объективизировать снижение плотности пресинаптических терминалей и дегенерацию nigrostriатного пути, подтверждая тем самым диагноз БП (первичного паркинсонизма). О постсинаптической дисфункции, характерной для синдромов атипичного паркинсонизма, можно судить при ОФЭКТ-исследовании по нарушению связывания лиганда дофамина ([^{11}C]-раклоприд) стриатными постсинаптическими D_2 -рецепторами. Следует отметить, что при различных вариантах паркинсонизма соотношение пре- и постсинаптических изменений в полосатом теле может быть различным, что затрудняет трактовку получаемых результатов.

В практике работы специализированных центров двигательных расстройств основное значение имеет применение лигандов пресинаптических терминалей. Характерные для БП изменения дофаминового обмена в базальных ганглиях визуализируются за 4–6 лет до начала клинической стадии болезни (Stoessl et al., 2011). Методы ПЭТ/ОФЭКТ при БП позволили продемонстрировать прогрессирующее

снижение интенсивности сигнала от полосатого тела со скоростью 3–9% в год (в норме – 0–2,5%) (Marek et al., 2001). Показана хорошая корреляция между интенсивностью сигнала, тяжестью двигательных нарушений и их сторонностью, а также установлено, что появление первых симптомов БП наблюдается при снижении дофаминергического обмена в стриатуме на 40–60% (Guttman et al., 1997; Stoessl et al., 2011). Чувствительность данных технологий в дифференцировании БП от ЭТ и нормального возрастного контроля составляет свыше 90%. Применение ПЭТ и ОФЭКТ позволило разработать концепцию так называемого «синдрома SWEDD» (от англ. *Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit* – *томограммы без признаков дофаминергического дефицита*). Речь идет о заболеваниях, которые внешне проявляются типичным синдромом первичного паркинсонизма, но при этом характеризуются нормальным метаболизмом дофамина в нигростриатной системе (Utiumi et al., 2012). Такие случаи составляют около 4–15% клинически диагностированной БП и представляют собой серьезную клиническую проблему. Чаще всего пациенты с синдромом SWEDD страдают ЭТ либо дистонией, реже такой фенотип «псевдо-БП» с сохранностью нигростриатных терминалей наблюдается при лекарственном и сосудистом паркинсонизме, психогенном треморе, депрессии, апатико-абулическом синдроме, синдроме FXTAS, плечелопаточном периартрозе и некоторых других состояниях (Marshall et al., 2006; Scherfler et al., 2007; Schneider et al., 2007; Bain, 2009; Hall et al., 2010; Utiumi et al., 2012).

Можно заключить, что ПЭТ и ОФЭКТ с дофаминовыми лигандами позволяют надежно диагностировать нигростриатную дисфункцию на латентной и клинической стадиях, проводить мониторинг «паркинсонического» патологического процесса и дифференцировать БП с нормой, ЭТ, дистонией и некоторыми другими двигательными расстройствами. Однако они сложны и дороги в эксплуатации, что пока препятствует их широкому внедрению в неврологическую клинику. Эти методы не могут быть использованы для четкой дифференциальной диагностики первичного и атипичного паркинсонизма (мультисистемной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации, ДТЛ) (Scherfler et al., 2007; Utiumi et al., 2012). Они являются полуколичественными, и поэтому трактовка результатов сканирования не всегда точна и воспроизводима (так, более чем у 5% пациентов с БП, верифицированной на секции, ПЭТ/ОФЭКТ давали «нормальную» картину на протяжении ряда лет) (Stoessl et al., 2011). В ранней стадии БП захват лигандов дофаминовых транспортеров снижается в большей степени по сравнению с захватом [^{18}F]-дофа (из-за компенсаторного снижения экспрессии транспортеров дофамина в попытке клетки поддержать синаптический уровень медиатора), что может приводить к расхождению данных при использовании разных радиофармпрепаратов (Lee et al., 2000). Серьезный недостаток ОФЭКТ и ПЭТ с дофаминовыми лигандами – зависимость результатов от получаемой дофаминергической терапии, что довольно существенно искажает интерпретацию сканов (Brooks et al., 2003). Наконец, размах вариабельности данных ОФЭКТ и ПЭТ в норме весьма значителен, в силу чего наиболее ранняя доклиническая стадия нейродегенерации с гибелью менее 50% дофаминергических нейронов с помощью этих методов не может быть диагностирована с достаточной уверенностью (Michell et al., 2004).

Рассмотренные методы оставляют в стороне дегенерацию недофаминергических систем мозга при БП и не отражают вовлечение в патологический процесс многих

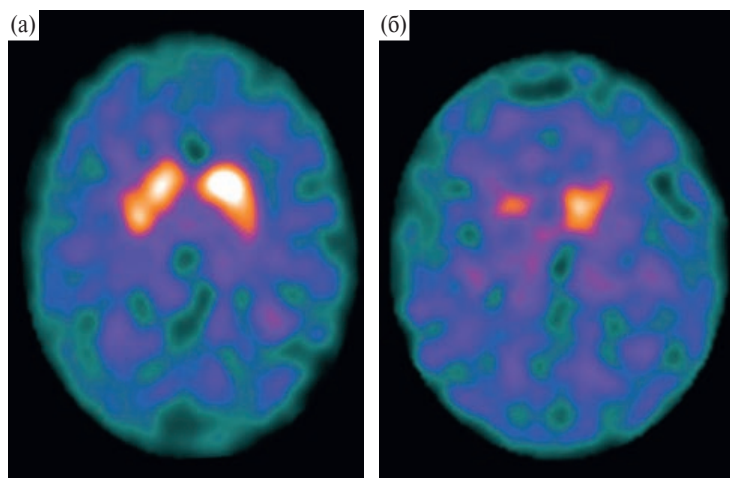


Рис. 7. Результаты ОФЭКТ-сканирования головного мозга с радиофармпрепаратом [^{99m}Tc]-TRODAT-1. а — норма. б — пациент с БП: отчетливо визуализируется двустороннее асимметричное снижение захвата лиганда в полосатом теле, больше выраженное слева — контралатерально преимущественно правосторонней симптоматике паркинсонизма (Utiumi et al., 2012).

структур, лежащих вне nigrostriатного пути. Эта проблема частично решается с помощью использования других радиофармпрепаратов. Одно из интересных направлений — изучение метаболических сетей головного мозга с помощью [^{18}F]-флюородеоксиглюкозы. Показано, что пациентам с БП свойственна весьма характерная «метаболическая карта» мозга — повышение обмена в области паллидоталамических

и стволовых структур в комбинации с его угнетением в латеральных премоторных и заднепарietальных отделах коры (Wang et al., 2013). Этот феномен обозначается как *БП-связанный пространственный паттерн* (БПСПП, от англ.: *Parkinson disease-related spatial covariance pattern — PDRP*). Выявление БПСПП позволяет корректно классифицировать БП с чувствительностью 84% и специфичностью 97%, причем изменения нейросетевой активности мозга по типу БПСПП могут быть зарегистрированы как минимум за 2 года до манифестации отчетливых двигательных проявлений заболевания (Tang, Eidelberg, 2010). Эти данные в сочетании с высоким уровнем воспроизводимости (Ma et al., 2007) и корреляцией выявляемых изменений с тяжестью

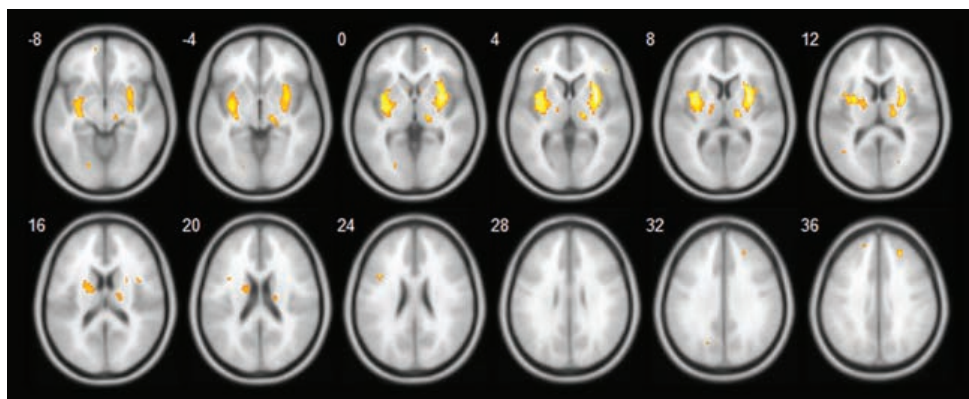


Рис. 8. Зоны атрофии головного мозга у доклинических носителей мутантного гена болезни Гентингтона в сравнении с контролем по данным вокселориентированной МРТ-морфометрии. Зоны уменьшенного объема вещества мозга выделены цветом (Юдина, 2014).

клинической симптоматики (Asanuma et al., 2006) делают БПСПП привлекательным биомаркером прогрессирования БП (начиная от ее латентной стадии) и мониторинга проводимой терапии.

Дополнительные диагностические и исследовательские возможности при оценке отделов мозга, лежащих за пределами нигростриатного тракта, дает применение радиофармпрепарата [^{11}C]-МР4А — маркера кортикальной ацетилхолинэстеразной активности. Применение ПЭТ с этим лигандом позволяет визуализировать у пациентов с БП, осложненной когнитивным снижением, диффузный холинергический дефицит в церебральной коре (Hilker et al., 2005). Весьма перспективными следует признать работы, связанные с прямой визуализацией α -синуклеина в ЦНС. При мультисистемной атрофии, являющейся «глиальной синуклеинопатией», показано накопление специфического радиофармпрепарата [^{11}C]-BF-227 в головном мозге (Kikuchi et al., 2010). Однако возможности данного трейсера в идентификации церебральной α -синуклеиновой патологии у пациентов с БП остаются неясными.

Предложен ряд новых технологий и режимов МРТ-нейровизуализации (особенно на основе использования высокопольной МРТ), расширяющих возможности ранней диагностики БП (Lehéricy et al., 2012). Они касаются визуализации накопления железа в среднем мозге (Martin et al., 2008), определения площади (Schwarz et al., 2011) и трехмерной организации ЧС (Cosottini et al., 2014), тонких изменений объема различных отделов мозга с помощью вокселориентированной морфометрии (Баранова и др., 2011; Труфанов и др., 2013; Filoteo et al., 2014). Применение при БП режима диффузионно-тензорной МРТ с оценкой фракционной анизотропии позволяет регистрировать изменения ольфакторных трактов (субстрат гипосмии) (Scherfler et al., 2006) и изменения в области ЧС, коррелирующие со стадией болезни по шкале Хен—Яра (Vaillancourt et al., 2009). Методом функциональной МРТ уже в самой ранней стадии нейродегенеративного процесса показана динамическая реорганизация сенсомоторной коры и других отделов мозга (Kojovic et al., 2012). У больных БП с помощью протонной МР-спектроскопии выявляются прижизненные церебральные метаболические нарушения в виде снижения соотношения N-ацетиласпартата к холину и креатину в полосатом теле и некоторых корковых отделах головного мозга (Ellis et al., 1997; Hu et al., 1999). Весьма интересны первые сообщения о применении у пациентов с БП таких новых методик, как нейромеланинчувствительная МРТ (Ohtsuka et al., 2013) и технология автоматизированной оценки данных МРТ с помощью специального математического «супервайзингового» алгоритма (Salvatore et al., 2014).

Не меньшее значение имеют нейровизуализационные биомаркеры и при других экстрапирамидных заболеваниях — атипичном паркинсонизме, болезни Гентингтона, гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД), нейродегенерациях с накоплением железа в головном мозге и др., причем у пациентов с данными заболеваниями находят свое применение многие новейшие технологии, представленные выше применительно к БП (Селивёрстова и др., 2013; Юдина и др., 2013; Boelmans et al., 2012; Cherubini et al., 2014; Padowski et al., 2014). Уточняются конкретные параметры структурно-функциональной реорганизации ЦНС при экстрапирамидной патологии, механизмы нейропластичности и генез отдельных симптомов, изучается потенциал различных нейровизуализационных методик в качестве ранних биомаркеров манифестации и прогрессирования патологического процесса (рис. 8).

Основными проблемами в применении нейровизуализационных биомаркеров при экстрапирамидных заболеваниях являются техническая сложность и значительная стоимость исследований, а также ограниченная доступность специального высокотехнологичного оборудования (ПЭТ, ОФЭКТ, МР-томографы ≥ 3 Тл). В связи с этим в повседневной практике эти биомаркеры пока неприменимы. По многим перспективным направлениям в данной области неврологии и нейрорадиологии работы остаются единичными и не позволяют провести полноценную валидацию применяемых методик на большом числе пациентов в рамках многоцентровых исследований. Очевидно также, что все рассмотренные биомаркеры не могут стать основой для широкого популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию нейродегенеративной патологии.

Во второй половине 1990-х годов в распоряжении исследователей появился новый нейровизуализационный подход, который в значительной степени преодолевает многочисленные проблемы доступности и информативности диагностики БП-ассоциированных изменений в головном мозге. Речь идет о выявлении феномена *гиперэхогенности черной субстанции* (ГЧС) среднего мозга при транскраниальном ультразвуковом сканировании. Данный ультразвуковой феномен при БП обладает специфичностью более чем 90% и почти столь же высокой чувствительностью, а накопленный к настоящему времени опыт позволяет включить метод транскраниальной сонографии (ТКС) во все экспертные рекомендации, посвященные диагностике БП (Berg et al., 2006; Walter et al., 2007a; Vlaar et al., 2009; Berardelli et al., 2013). Более того, многолетняя практика показала ценность данного метода и для ряда других экстрапирамидных заболеваний. В последующих разделах монографии подробно рассматриваются методические основы и современные возможности транскраниальной сонографии у данной категории пациентов.



МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СОНОГРАФИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА

Транскраниальная сонография вещества и желудочков головного мозга у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями получила всеобщее признание как важный диагностический тест, который в течение последних двух десятилетий стал всё больше использоваться в мировой клинической практике. Ультразвуковой метод является неинвазивным и позволяет в В-режиме с высоким разрешением визуализировать эхогенные глубоко расположенные структуры головного мозга. Транскраниальная сонография оказалась чувствительным и надежным инструментом в обнаружении изменений стволовых структур мозга и базальных ганглиев при различных двигательных расстройствах, дополняя клиническую и патофизиологическую информацию, которая может быть получена с помощью других методов нейровизуализации. Растущий интерес к этому методу и расширение применения ТКС при экстрапирамидных заболеваниях требуют соблюдения стандартизированных принципов, касающихся процедуры проведения исследования и установок параметров ультразвукового аппарата для обеспечения сопоставимости результатов. Этим аспектам посвящена данная глава монографии.

2.1. Общие сведения

2.1.1. История развития ТКС при двигательных расстройствах

Подход к оценке внутричерепных структур с помощью ультразвука через неповрежденный череп осуществлялся в течение длительного времени. Еще в начале 1960-х годов использовали одномерную сонографию (эхозцефалография, М-режим) для диагностики объемных поражений по сдвигу сигнала М-эхо от срединных структур мозга, которые рассеивают и отражают ультразвуковой луч. Эта методика постепенно потеряла свою актуальность с появлением рентгеновской компьютерной томографии (КТ). В 1982 г. Aaslid et al. с помощью импульснoволновой доплеровской системы удалось зарегистрировать кровоток от крупных артерий основания головного мозга через неповрежденный череп. В последующее десятилетие транскраниальная доплерография стала широко использоваться для оценки гемодинамики во внутричерепных артериях, например при диагностике стенозов сосудов, ангиоспазма (при субарахноидальных кровоизлияниях) и артериовенозных мальформаций (Aaslid et al., 1986). Постоянное совершенствование технологий и ультразвуковой техники привело к тому, что с 1990-х годов транскраниальная доплерография и транскраниальное дуплексное сканирование с цветовым картированием кровотока стали ключевыми методами диагностики у больных с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями (Никитин, Труханов, 2004; Bartels, 1999; Bogdahn et al., 1998).

Визуализация вещества головного мозга с помощью ТКС является еще более сложной задачей, так как необходимость применения низкочастотных ультразвуковых волн (от 2 до 3,5 МГц, максимум 5 МГц) ограничивает разрешение получаемого изображения. Двухмерное изображение вещества мозга в В-режиме с помощью транскраниального ультразвука стало возможным только в 1980 г. У детей ТКС выполнялась уже в 1980–1990-е годы. У взрослых клиническое применение ТКС было разработано позднее из-за более сложных условий для визуализации, связанных с большей толщиной височных костей. В 1993 г. G. Becker и U. Bogdahn описали нормальную эхографическую картину мозга у взрослых и тем самым открыли путь для диагностики состояния мозговых структур (Becker, Bogdahn, 1993). Была показана возможность дифференцировать желудочковую систему и основные структуры в различных частях головного мозга. Ранние клинические приложения метода включали выявление объемных процессов, таких как внутричерепные новообразования (Becker et al., 1992) и внутричерепные гематомы (Seidel et al., 1993), а также диагностику расширения желудочков и оценку внутрижелудочкового давления (Becker et al., 1994a; Seidel et al., 1995).

Возможность использования ТКС при двигательных расстройствах с выявлением специфических изменений, не определяемых обычными методами нейровизуализации, была впервые показана в 1995 г. G. Becker et al. Ученые описали экоструктурную перестройку в ножках среднего мозга у пациентов с идиопатической БП, а именно наличие расширенного сигнала повышенной эхогенности в анатомической области локализации ЧС (Becker et al., 1995b). Авторы обозначили этот феномен как **гиперэхогенность черной субстанции**. Годом ранее этой же группой авторов сообщалось о характерных изменениях шва среднего мозга у пациентов, страдающих униполярной депрессией (Becker et al., 1994b). И хотя при ТКС удалось обнаружить еще несколько патологических находок у пациентов с различными двигательными нарушениями,

эти результаты на протяжении многих лет воспринимались научным сообществом скептически, в том числе и в нашей стране (Чечёткин, 2000). Врачам было трудно поверить в то, что ультразвуковой метод, используемый в основном для выявления изменений гемодинамики в артериях головного мозга, способен при определенных болезнях показать в В-режиме диагностически значимые изменения, которые не могут быть верифицированы другими хорошо зарекомендовавшими себя методами нейровизуализации, такими как КТ и МРТ. Тем не менее эти пионерские работы на стыке веков открыли новое направление в нейросонологии — использование ТКС для диагностической оценки ствола головного мозга и базальных ганглиев при экстрапирамидных заболеваниях и аффективных расстройствах.

В последующие годы благодаря проведению независимыми группами во всем мире многочисленных исследований и подтверждению выявленных специфических находок ТКС получила широкое признание. Характерные изменения эхогенности ЧС, шва среднего мозга, красных, зубчатых и лентикулярных ядер, ширины желудочковой системы были обнаружены не только при различных нейродегенеративных заболеваниях, но и при некоторых воспалительных процессах в головном мозге (Berg et al., 2008; Walter et al., 2008b). Развитие ТКС в качестве важного диагностического теста при целом ряде нейродегенеративных расстройств привело к необходимости создания рекомендаций по проведению этой процедуры. В 2004 г. на 9-м заседании Европейского общества по нейросонологии и церебральной гемодинамике (European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics — ESNCH) в городе Ветцлар (Германия) была создана рабочая группа, которая разработала **Рекомендации по стандартизации проведения ТКС при нейродегенеративных заболеваниях** (далее в тексте — **Рекомендации**) (Walter et al., 2007a). Постоянное совершенствование ультразвуковых технологий и В-режима привело к значительному улучшению визуализации структур вещества головного мозга, что способствовало неуклонному расширению показаний к практическому применению ТКС в клинической неврологии. Особенно полезной ТКС оказалась для диагностики и дифференциальной диагностики БП и других экстрапирамидных расстройств, при которых имеют место прогрессирующие изменения в глубоких структурах головного мозга (Behnke, Berg, 2013; Skoloudík, Walter, 2010).

2.1.2. Преимущества ТКС в клинической практике

Можно выделить следующие основные преимущества ТКС в клинической (в том числе амбулаторной) практике:

- возможность визуализации различных структур головного мозга на основе иных физических принципов получения изображения, нежели существующие методы, использующие рентгеновское излучение (КТ) и магнитное поле (МРТ);
- получение изображения глубоких структур головного мозга в реальном времени с высоким разрешением в В-режиме;
- относительно невысокая цена приборов и технического оснащения;
- широкая доступность исследования, поскольку одни и те же датчики используются как для ТКС, так и для трансторакальной эхокардиографии;
- относительно короткое время проведения обследования (в среднем 15–20 мин);
- неинвазивность и неограниченная повторяемость метода;
- отсутствие необходимости в специальной подготовке пациента;
- мобильность приборов;

- небольшой уровень помех, которые возникают в основном при движениях пациентов и не оказывают существенного влияния на получение адекватного изображения структур мозга.

2.1.3. Техническое оборудование и системные настройки прибора

При ТКС в исследовании структур головного мозга используются те же ультразвуковые приборы и те же датчики, что и для транскраниального дуплексного сканирования при оценке состояния мозговых артерий, а также для трансторакальной эхокардиографии. Обследование желательно проводить на ультразвуковом аппарате высокого класса (оптимально — экспертного), оснащенном фазированным низкочастотным датчиком частотой от 2,0 до 3,5 МГц.

Ультразвуковые сканеры, которые упоминались в литературе при представлении результатов диагностики экстрапирамидных нейродегенеративных заболеваний, приводятся в табл. 3. Как видно из таблицы, изображение хорошего качества может быть получено на приборах разных моделей. Необходимо учитывать, что некоторые измерения, например размер гиперэхогенной области, зависят от системных настроек ультразвукового прибора. Системные параметры, такие как ширина ультразвукового луча, плотность линий и даже срок эксплуатации датчика, влияют на получаемое разрешение изображения. Таким образом, пороговые значения должны быть получены отдельно для каждой ультразвуковой системы и, в идеале, обновляться тем же датчиком каждые 2—3 года. Кроме того, так как разрешение изображения может варьировать при использовании различных устройств, рекомендуется для количественной оценки

Таблица 3. Ультразвуковые приборы, используемые для ТКС при экстрапирамидных заболеваниях (Skoloudik, Walter, 2010, с дополнениями авторов)

Фирма-производитель (город, страна)	Ультразвуковой прибор
Advanced Technologies Laboratories (Washington, DC, USA)	Ultramark 3000 Ultramark 9
Aloka (Tokyo, Japan)	SSD-550
Esaote (Florence, Italy)	MyLab 25
General Electric (Milwaukee, WI, USA)	Logiq 7 Logiq 9
Philips (Eindhoven, Netherlands)	HDI 5000 SONOS 4500 SONOS 5500 iU22
Siemens (Erlangen, Germany)	Sonoline CF Sonoline Elegra Acuson Antares Acuson S2000
Toshiba (Tokyo, Japan)	SSH-140A Aplio

выявляемых изменений разработать в каждой ультразвуковой лаборатории свои значения нормы, исследуя здоровых лиц (Walter et al., 2007a; Berg, 2010). Стандартные настройки параметров прибора, которые могут быть индивидуально адаптированы в зависимости от модели ультразвуковой системы, приведены в табл. 4. Исходя из этих рекомендаций сонографическое аксиальное разрешение церебральных структур в зоне фокуса достигает 0,7—1,0 мм, а боковое разрешение составляет около 3 мм (некоторая вариабельность связана с моделью применяемого прибора). Использование современного оборудования с высоким разрешением в В-режиме позволяет добиваться изображения в зоне фокуса с еще более высоким разрешением (0,6 × 1,1 мм), что превышает даже разрешение МРТ (1,0 × 1,0 мм), — это было доказано в проведенном сравнительном фантомном исследовании ТКС с МРТ (Walter et al., 2008).

При ТКС использование датчика частотой 2,0—3,5 МГц позволяет наиболее детально

визуализировать структуры мозга вблизи средней линии, т.е. на расстоянии 5–8 см от места установки датчика. Таким образом, глубинные структуры мозга — ножки среднего мозга с его экзогенными подструктурами (ЧС, красные ядра, линия шва ствола мозга) и базальные ганглии — могут быть достаточно хорошо оценены. Причиной ограниченного разрешения изображения МРТ является то, что небольшие движения головы пациента, вызванные, например, дыханием, ухудшают максимально достижимое разрешение томографических снимков. Изображение, получаемое при ТКС, искажается при движениях головы пациента незначительно, так как датчик твердо фиксируется к голове исследуемого и разрешение изображения остается высоким даже у больного с произвольными движениями головы, вызванными двигательными расстройствами. Это позволяет применять ТКС у пациентов с гиперкинезами, которым при выполнении КТ или МРТ пришлось бы вводить релаксирующие препараты. Новые технологии ультразвука, такие как «тканевая гармоника», позволяют улучшить разрешение изображения, но в значительной степени зависят от качества акустического окна и могут применяться только на определенных глубинах (Puls et al., 2000). Таким образом, эти технологии применимы не для всех пациентов и не могут быть рекомендованы в качестве базового стандарта (Walter et al., 2007a). Тем не менее в сравнении с обычным серошкальным режимом использование режима «тканевой гармоника» может быть полезным в подчеркивании контура гиперэхогенного сигнала.

Таблица 4. Настройки ультразвукового прибора для ТКС при оценке структур вещества и желудочковой системы головного мозга (Skoloudík, Walter, 2010)

Параметр	Настройки
Глубина сканирования	Исходно 14–16 см и далее уменьшается, если это необходимо
Зона фокуса	7–8 см
Динамический диапазон	45–55 дБ
Контур усиления	От среднего до высокого
Функция постобработки	Умеренное подавление сигналов низкой эхогенности
Компенсация прироста времени	Регулируется вручную по мере необходимости. Используется функция «оптимизация изображения» (если доступна)
Яркость изображения	Регулируется вручную (при этом не следует стремиться к слишком светлому изображению). Используется функция «оптимизация изображения» (если доступна)
Ультразвуковой датчик:	
кристалльный/канальный	Как можно выше (идеально — «матричный» датчик)
частота	2,0–3,5 МГц

2.2. Порядок стандартного ТКС-обследования

В этом разделе мы приводим методику обследования в соответствии с рекомендациями по стандартизации проведения ТКС при нейродегенеративных заболеваниях (Berg et al., 2008; Huber, 2010; Skoloudík, Walter, 2010; Walter et al., 2007a).

2.2.1. Положение пациента и установка датчика

При проведении ультразвукового обследования пациент находится в положении лежа на спине на кушетке в затемненной комнате. Врач сидит либо сбоку от пациента рядом с головным концом кушетки (как принято у нас в лаборатории), либо позади головного конца кушетки (чаще выполняется за рубежом). Датчик устанавливается в преаурикулярную область (транстемпоральный доступ; височное ультразвуковое окно) последовательно с каждой стороны. Обычно используется заднее или среднее акустическое окно. Врач плотно прижимает ультразвуковой датчик к височной кости (рис. 9). Перед установкой датчика на поверхность головы в области его фиксации и на сам датчик наносится ультразвуковой гель для обеспечения оптимального контакта между соприкасаемыми поверхностями (недостаточно обработанные гелем волосы приводят к появлению помех и снижению качества получаемого изображения).

2.2.2. Качественные и количественные методы оценки экзогенности

Для различных структур головного мозга на экране монитора может быть оценена интенсивность оттенков серого цвета и степень их экзогенности. Исходя из того что лучшая зона разрешения у низкочастотных датчиков составляет от 5 до 7 см, почти все срединные структуры мозга оцениваются на гомолатеральной стороне относительно



Рис. 9. Положение врача, пациента и место установки датчика. При обследовании пациент лежит на спине на кушетке, а врач сидит либо сбоку от пациента рядом с головным концом кушетки (а — общий план, б — увеличенное изображение), либо позади головного конца кушетки (в — общий план, г — увеличенное изображение).

установленного датчика, в то время как для достижения оптимального разрешения все другие регионы мозга оцениваются на противоположной стороне.

Патологические эхографические изменения в головном мозге описываются как «гиперэхогенность» в случае:

1) определения anomalously большой площади физиологически повышенной экзогенности с планиметрически измеренными значениями, превышающими пороговые величины, установленные для здоровых лиц (для ЧС);

2) повышения экзогенности по сравнению с окружающей

тканью, где при нормальных условиях ожидается эхоизоденсивный сигнал (для базальных ганглиев).

«Гипоэхогенность» определяется как отсутствие или аномально малая площадь структуры, которая обычно имеет повышенную эхогенность. В этом случае планиметрически измеренные значения гиперэхогенных регионов должны опускаться ниже определенных нормативных значений (т.е. определенных процентилей – 75-го и 90-го).

Функция «тканевой гармонии» (ТНГ) подразумевает использование гармонических отражений ультразвуковых волн, что приводит к повышению разрешающей способности и контрастности ткани. Тем не менее использование «тканевой гармонии» ограничивает разрешение на больших глубинах локализации и вызывает больше артефактов, чем стандартный В-режим. Кроме того, области гиперэхогенности кажутся непропорционально большими, из-за чего происходит преувеличение размеров некоторых структур (Puls et al., 2000). Эти ограничения и многолетний практический опыт привели к заключению, что все количественные и полуколичественные методы оценки структур головного мозга должны выполняться исключительно с использованием обычного В-режима.

2.2.3. Плоскости сканирования

Для стандартизированной оценки глубоких структур мозга, а именно среднего мозга, базальных ганглиев, желудочковой системы и зубчатых ядер, используются четыре плоскости сканирования на следующих уровнях: 1) среднего мозга; 2) III желудочка и таламусов; 3) центральной части боковых желудочков; 4) мозжечка (рис. 10).

Две плоскости сканирования, определенные такими церебральными структурами, как средний мозг и таламус, рекомендованы для обязательного применения в качестве стандарта для любого диагностического обследования у больных с двигательными нарушениями (Skoloudík, Walter, 2010). В соответствии с существующими знаниями при проведении ТКС у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями диагностическое значение имеет оценка вполне конкретных церебральных структур. К ним относятся:

ЧС, шов среднего мозга, красные ядра (КЯ), мозжечок и его зубчатые ядра (ЗЯ), таламусы, лентикулярные ядра (ЛЯ), хвостатые ядра (ХЯ), а также ширина IV желудочка, ширина III желудочка, лобных рогов и тел боковых желудочков. Структуры, выделенные синим цветом, следует всегда оценивать при двигательных расстройствах, если это возможно.

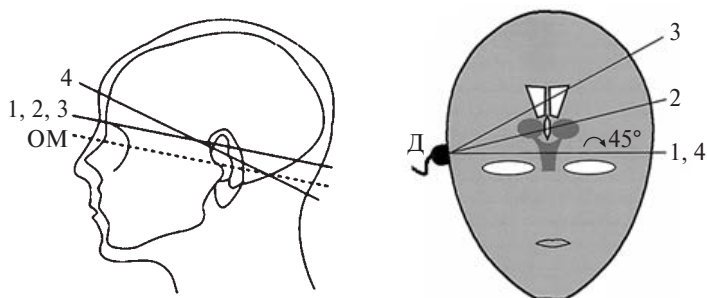


Рис. 10. Схемы стандартных плоскостей сканирования при проведении ТКС у пациентов с двигательными нарушениями. Ультразвуковой датчик (Д) устанавливается в преаурикулярную область, как показано на рис. 9: 1 – плоскость сканирования на уровне среднего мозга; 2 – плоскость сканирования на уровне III желудочка и таламусов; 3 – плоскость сканирования на уровне центральной части контралатерального бокового желудочка; 4 – плоскость сканирования на уровне мозжечка; OM – орбитомеатальная линия (Walter et al., 2007a; Huber, 2010).

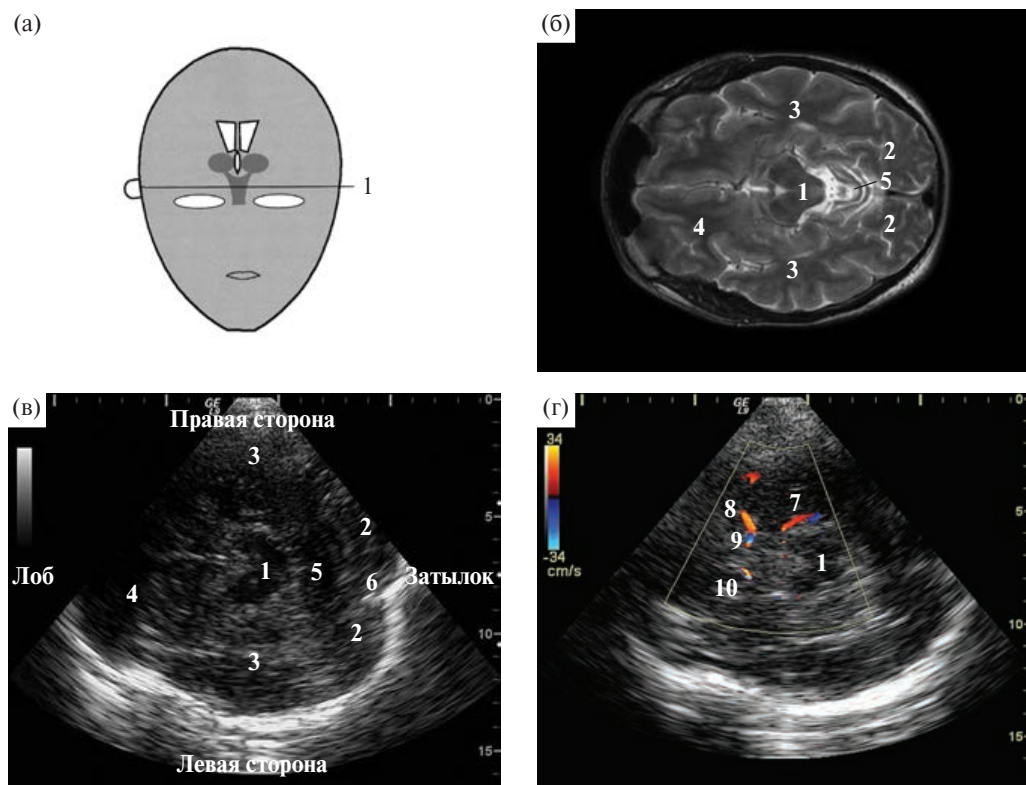


Рис. 11. Плоскость сканирования на уровне среднего мозга (аксиальная проекция). а — схема плоскости сканирования. МРТ-изображение в Т2-режиме (б) полностью соответствует ТКС-плоскости (в). Ультразвуковое изображение в режиме цветового доплеровского картирования (г): 1 — ножки среднего мозга; 2 — затылочные доли; 3 — височные доли; 4 — лобная доля левого полушария; 5 — верхняя часть червя мозжечка; 6 — внутренний затылочный выступ; 7 — правая задняя мозговая артерия; 8 — правая средняя мозговая артерия; 9 и 10 — правая и левая передние мозговые артерии соответственно.

Плоскость сканирования на уровне среднего мозга. Обследование всегда начинают с плоскости сканирования на уровне среднего мозга, для чего датчик устанавливают параллельно воображаемой орбитомеатальной линии (соединяет верхний край орбиты и наружный слуховой проход) (см. рис. 10). При аксиальном сканировании нетрудно идентифицировать в центре изображения ключевую для исследования структуру — ножки среднего мозга, которые визуализируются в форме расправившей крылья «бабочки»: они имеют гипо-/анэхогенную структуру, окруженную со всех сторон базальными цистернами повышенной эхогенности. В качестве ориентира нахождения среднего мозга могут выступать огибающие его задние мозговые артерии, которые визуализируются при активации режима цветового доплеровского картирования (рис. 11). Ножки среднего мозга могут быть легко очерчены у 90–95% лиц, даже у тех, кто имеет очень узкое ультразвуковое окно. В этой плоскости сканирования могут быть визуализированы несколько структур повышенной эхогенности: ЧС, КЯ, шов среднего мозга и силвиев водопровод (рис. 12). Гипоэхогенные половинки среднего мозга разделены видимой тонкой гиперэхогенной структурой по средней линии, ко-

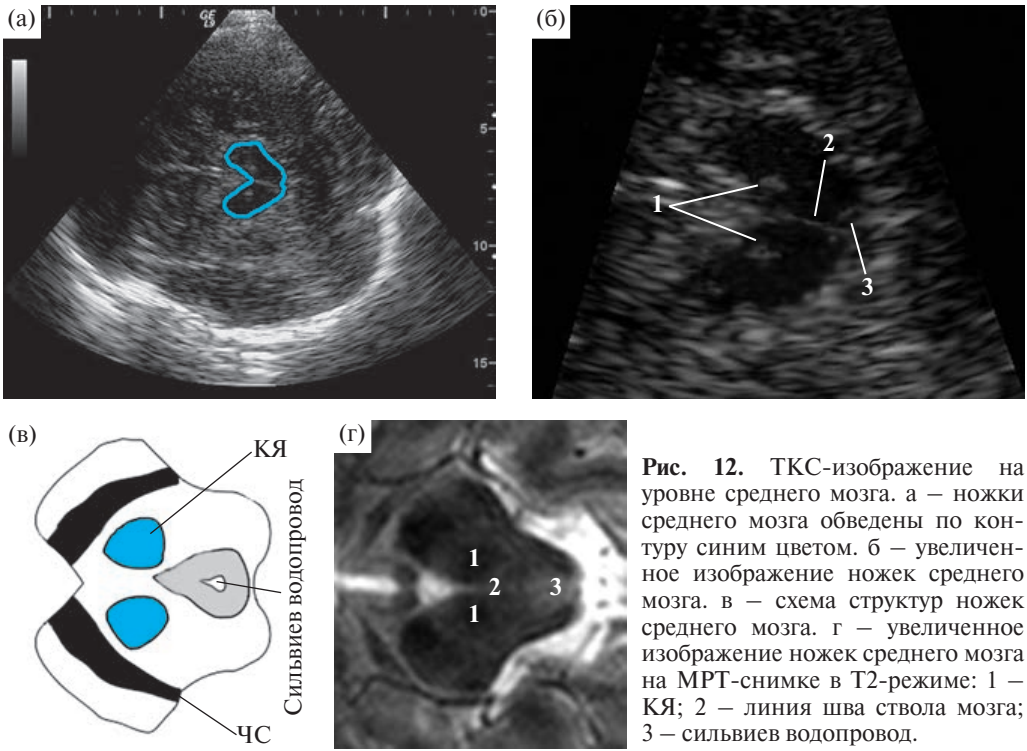


Рис. 12. ТКС-изображение на уровне среднего мозга. а — ножки среднего мозга обведены по контуру синим цветом. б — увеличенное изображение ножек среднего мозга. в — схема структур ножек среднего мозга. г — увеличенное изображение ножек среднего мозга на МРТ-снимке в Т2-режиме: 1 — КЯ; 2 — линия шва ствола мозга; 3 — сильвиев водопровод.

торая разделяет «бабочку» на два «крыла», — это так называемый шов ствола мозга. Он расширяется в задней части среднего мозга, где гиперэхогенный сигнал соответствует сильвиевому водопроводу, пересекающему верхнюю часть ствола мозга в краниокаудальном направлении. В гипозоногенных ножках мозга иногда можно увидеть тонкую линию или маленькое овальное пятно повышенной эхогенности на анатомическом месте расположения ЧС (рис. 13). В конце сигнала от ЧС, ближе к средней линии, при хорошем ультразвуковом окне могут быть визуализированы небольшие, округлой формы КЯ, которые по эхогенности сравнимы с базальными цистернами. Важно точно понимать расположение КЯ для того, чтобы избежать неправильной интерпретации сигнала от них, а не от ЧС и оценить обе структуры отдельно друг от друга.

В дополнение к структурам среднего мозга в этой плоскости сканирования можно также хорошо визуализировать другие структуры мозга, а именно нижнюю часть лобных долей, части височной и затылочной долей, верхнюю часть мозжечка (см. рис. 11). После того как структуры мозга четко отображаются на экране монитора, изображение должно быть увеличено в 2–4 раза для более детальной оценки и проведения измерений.

Черная субстанция. В пределах ножек среднего мозга, преимущественно гомолатерально по отношению к датчику, оценивают область анатомического расположения ЧС, которая в норме имеет пониженную эхогенность и не отличается от окружающей ее структуры среднего мозга (см. рис. 12). При повышении эхогенности она визуализируется в виде пятнистого или лентовидного эхогенного сигнала, который необходимо получить как можно более четко. Согласно принятым **Рекомендациям**, оценка

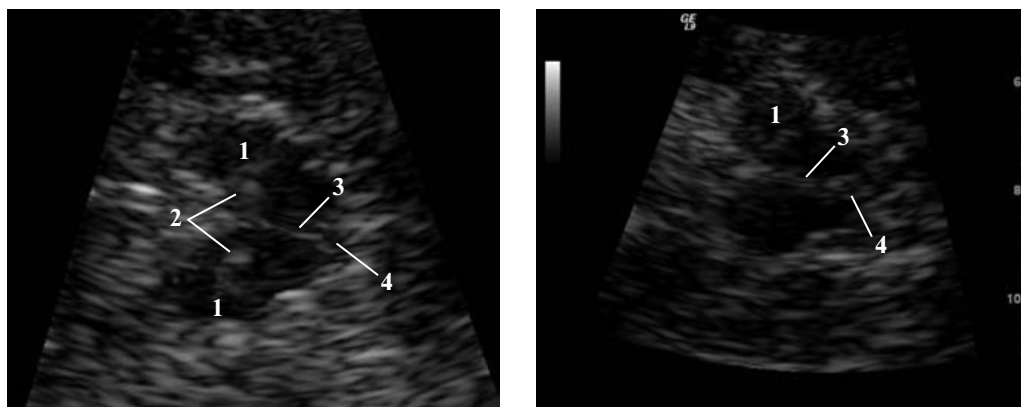


Рис. 13. Примеры визуализации структур повышенной эхогенности в ножках среднего мозга: 1 – ЧС; 2 – КЯ; 3 – линия шва ствола мозга; 4 – сильвиев водопровод.

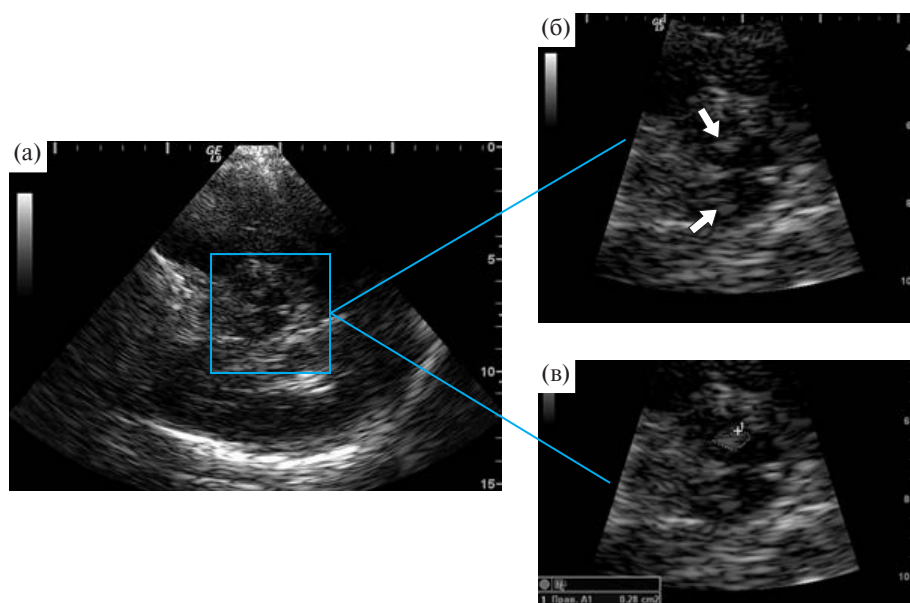


Рис. 14. ТКС-изображение на уровне среднего мозга при повышении эхогенности ЧС (измерения с ипсилатеральной стороны). а – общий план: квадратом выделены ножки среднего мозга. б – увеличенное изображение: стрелками указан сигнал повышенной эхогенности в области анатомического расположения ЧС. в – маркером обведен ипсилатеральный по отношению к датчику гиперэхогенный сигнал с автоматическим расчетом его площади (0,28 см²).

эхогенности ЧС всегда должна быть выполнена ипсилатерально относительно стороны исследования (рис. 14). Это означает, что для двустороннего измерения эхогенности ЧС при ТКС исследование должно быть выполнено с обеих сторон. Однако, по нашему мнению, измерения с двух сторон можно произвести из одного доступа в следующих случаях: 1) если визуализация ножек мозга и ЧС достаточно хорошая для проведения планиметрических измерений; 2) если одно из височных ультразву-

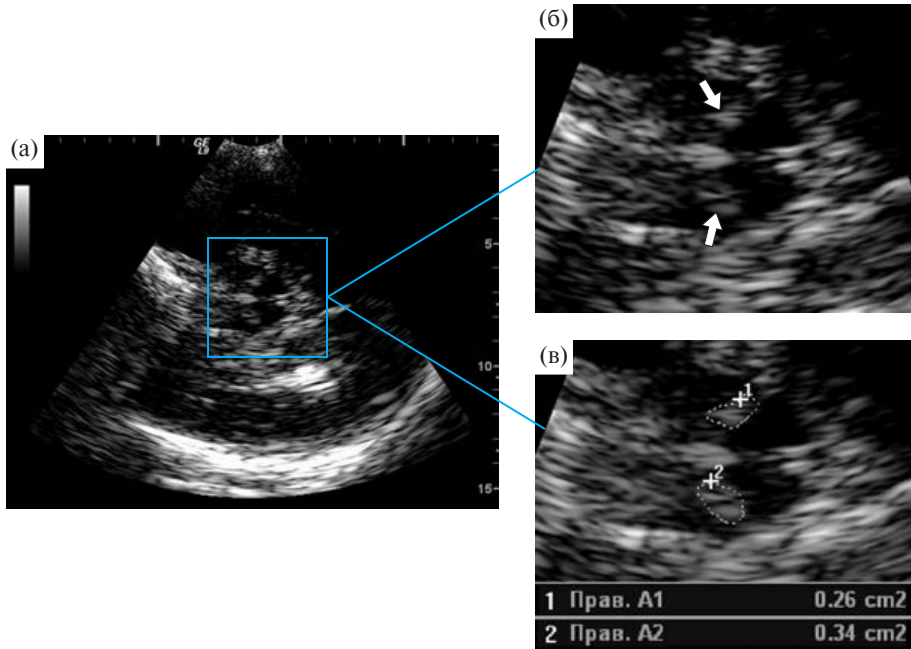


Рис. 15. ТКС-изображение на уровне среднего мозга при повышении эхогенности ЧС (измерения с двух сторон из одного доступа). а — общий план: квадратом синего цвета выделены ножки среднего мозга. б — увеличенное изображение: стрелками указаны четко визуализируемые сигналы повышенной эхогенности в области анатомического расположения ЧС. в — маркерами обведены с двух сторон гиперэхогенные сигналы с автоматическим расчетом их площади (0,26 и 0,34 см²).

ковых окон недостаточно хорошего качества для детальной визуализации небольших структур мозга (рис. 15). Кроме того, мы считаем, что визуализация структур мозга, и главным образом ЧС, в ряде случаев может быть улучшена с применением режима цветового псевдоокрашивания, особенно в случаях получения не очень четкого изображения (рис. 16). Это связано с тем, что человеческий глаз воспринимает оттенки других цветов несколько лучше (контрастнее), чем оттенки серого цвета.

Поскольку количественная оценка эхогенности ЧС с точки зрения яркости сигнала ограничена в связи с методическими проблемами, может быть использована полуколичественная оценка с помощью шкалы, предложенной Skoloudik et al. (2007) (табл. 5). Однако предпочтительны планиметрические измерения эхогенной области ЧС, которые могут быть довольно легко выполнены.

Таблица 5. Полуколичественная визуальная оценка эхогенности ЧС

Шкала	Эхогенный сигнал от ЧС
I степень	Сходный с окружающим ЧС мозговым стволом
II степень	Очень низкий, но ясно определяемый
III степень	Средней эхогенности, но ниже чем от базальных цистерн, окружающих ножки среднего мозга
IV степень	Той же эхогенности, что и базальные цистерны, окружающие ножки среднего мозга
V степень	Выше, чем сигнал от базальных цистерн, окружающих ножки среднего мозга

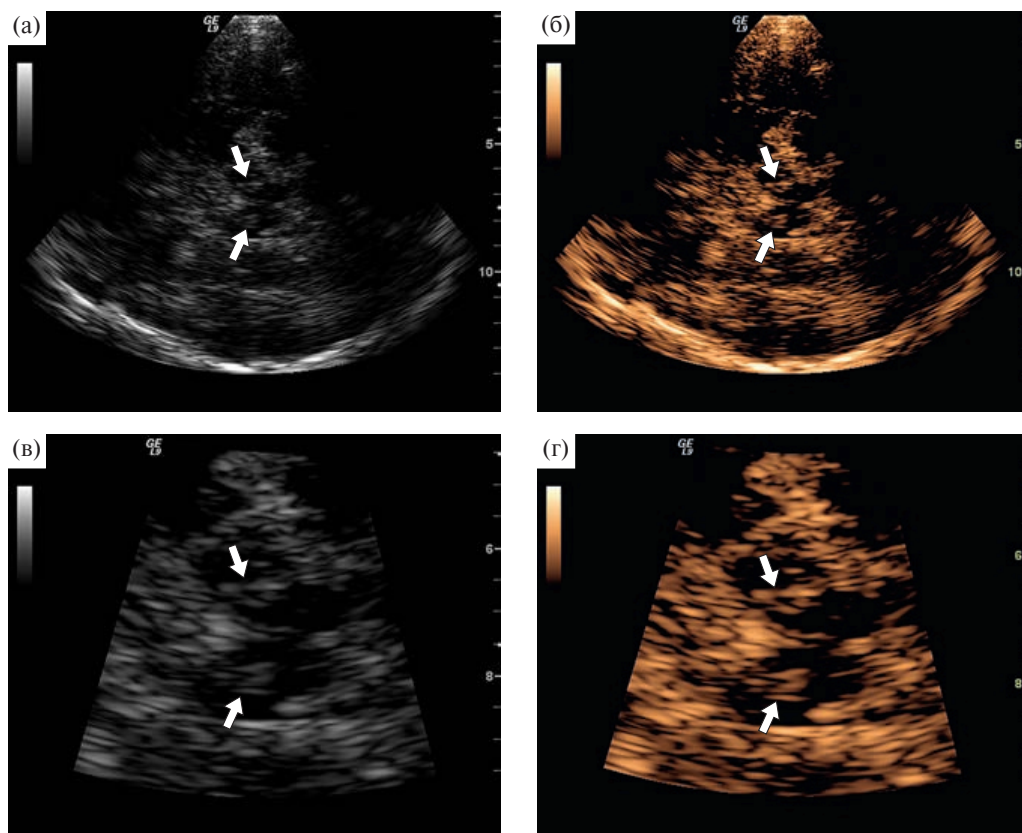


Рис. 16. Ультразвуковое изображение при повышении эхогенности сигнала (стрелки) в области ЧС. а, в – изображения в обычном серошкальном режиме, или В-режиме. б, г – изображения в режиме цветового псевдоокрашивания (а, б – общий план; в, г – увеличенное изображение ножек среднего мозга).

Следует подчеркнуть, что для точных измерений эхогенной области ЧС изображение ножек среднего мозга «замораживают» сразу же после получения адекватной картинки. Далее посредством покадрового просмотра кинопетли выбирают оптимальное изображение, которое затем следует увеличить в 4 раза. Сигнал повышенной эхогенности ЧС обводят по контуру вручную курсором с помощью трекбола с последующим автоматическим расчетом площади, которая выводится на экран монитора и измеряется в см^2 (см. рис. 14, 15). Из двух значений площади (в правой или в левой ножке мозга) выбирают максимальное для последующей статистической обработки. Большинство исследовательских групп в настоящее время предпочитают контурное измерение ЧС с четкими пороговыми значениями. Как уже говорилось выше, хотя режим «тканевой гармоник» может подчеркивать контур эхогенного сигнала (рис. 17), он, как правило, ухудшает визуализацию, особенно при неудовлетворительном ультразвуковом окне, а величина площади измеренных образований может быть завышена в сравнении с обычным В-режимом (рис. 18).

Согласно положениям **Рекомендаций**, повышение эхогенности ЧС считается патологическим при увеличении площади измеренного планиметрически эхогенного

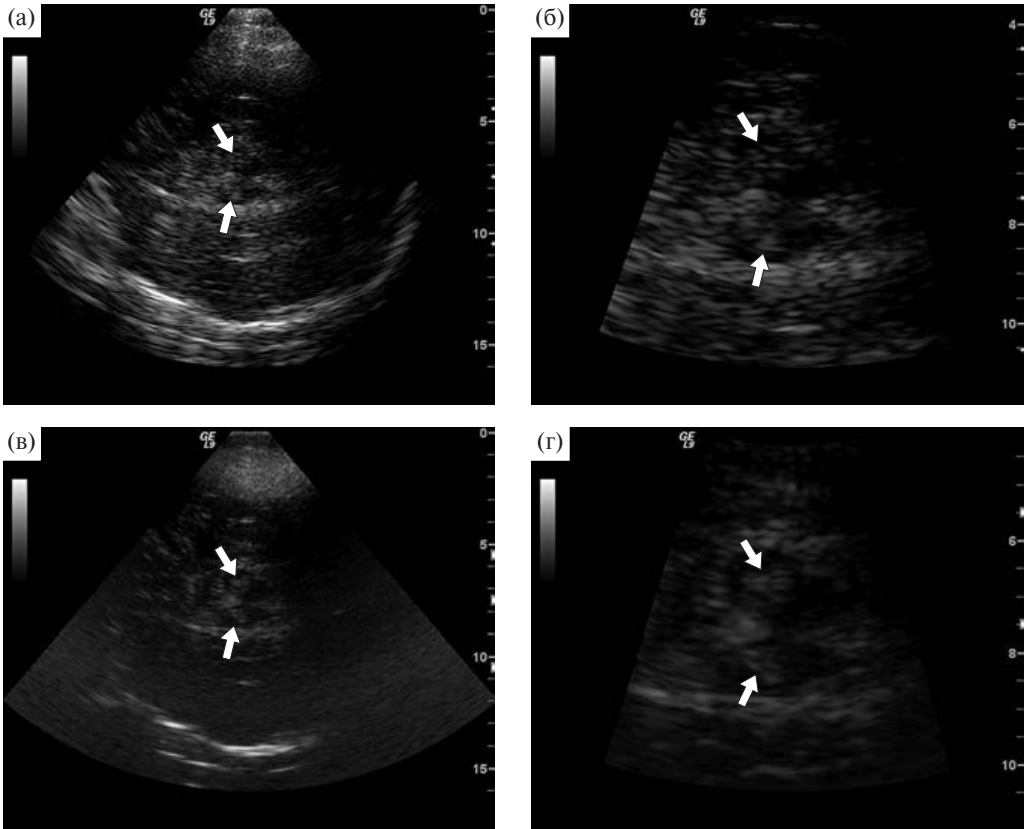


Рис. 17. ГЧС в разных режимах сканирования при хорошем акустическом окне. Обычное (а) и увеличенное (б) изображения: в обычном серошкальном режиме гиперэхогенный сигнал от ЧС (указан стрелками) имеет не очень четкие границы. Обычное (в) и увеличенное (г) изображения: в режиме «тканевой гармоник» гиперэхогенный сигнал (указан стрелками) имеет более четкий контур.

сигнала по сравнению с нормальными значениями (Walter et al., 2007a). Именно *выходящее за пределы нормы* повышение эхогенности ЧС мы в тексте называем **ГЧС**. Иными словами, термин ГЧС — это всегда четко патологический феномен. В настоящее время ГЧС считается установленной, если площадь эхогенного сигнала превышает заданное пороговое значение, определяемое 90-м перцентилем в нормальной популяции. За умеренную принимается эхогенность ЧС, если измеренная площадь колеблется от 75-го до 90-го перцентиля в нормальной популяции. Например, с помощью ультразвуковой системы Sonoline Elegra (Siemens, Германия) повышенная эхогенность ЧС размером менее $0,20 \text{ см}^2$ классифицируется как нормальная, от $0,20$ до $0,25 \text{ см}^2$ — как умеренная степень ГЧС (это уже патология), а от $0,25 \text{ см}^2$ и выше — как выраженная степень ГЧС (Berg et al., 1999a; Walter et al., 2002; Walter et al., 2007a). На рис. 19 мы представляем собственные изображения ЧС повышенной эхогенности, величина площади которой соответствует вышеназванным критериям оценки. Наши собственные данные о патологической величине сигнала повышенной эхогенности от ЧС хорошо согласуются с представленными выше литературными данными: при

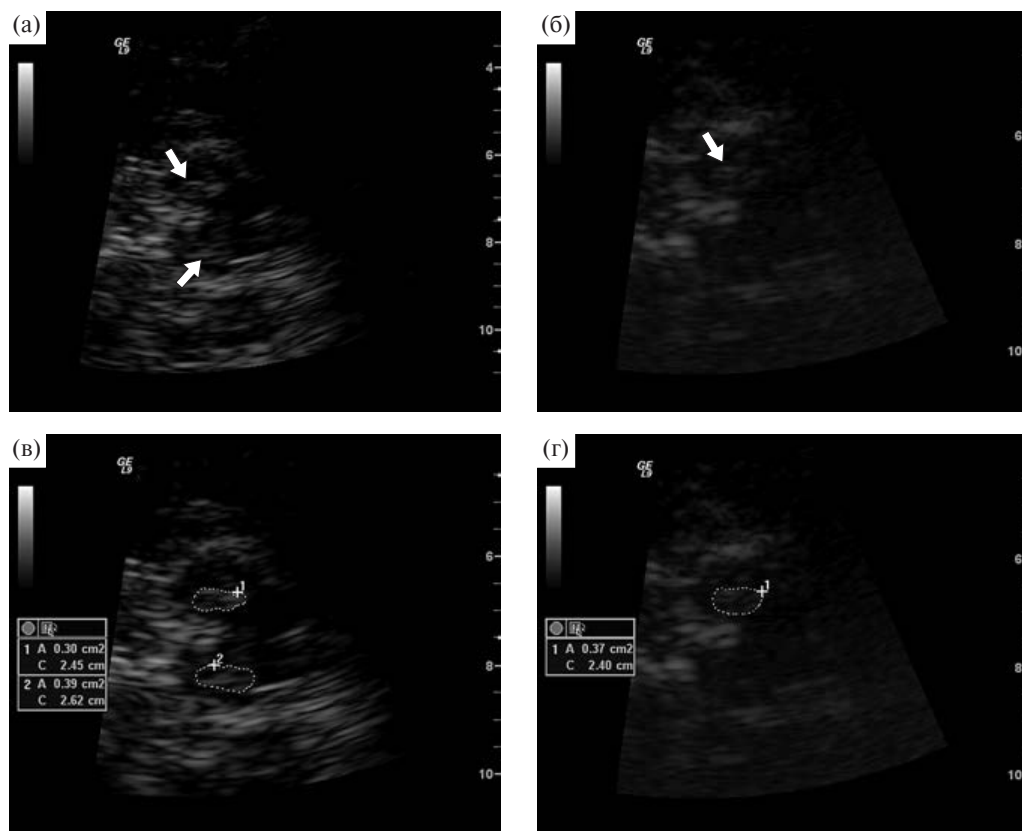


Рис. 18. Увеличенное изображение ножек среднего мозга, полученное у одного и того же пациента с БП. а, в — изображения, полученные в В-режиме: видно двустороннее (стрелки) повышение эхогенности сигнала в области ЧС. б, г — изображения в режиме «тканевой гармоника»: эхогенный сигнал, хорошо визуализируемый со стороны исследования (стрелка), с противоположной от датчика стороны перестает быть виден из-за большей глубины расположения. Кроме того, величина площади сигнала повышенной эхогенности от ЧС в режиме «тканевой гармоника» (г) превышает результат аналогичного измерения на гомолатеральной стороне, выполненного в обычном серошкальном режиме (в) (0,37 vs 0,30 см² соответственно).

работе на сканере Logiq 9 (GE, США) патологическое значение площади составило 0,20 см² и выше (Федотова и др., 2011). В табл. 6 мы приводим ультразвуковые приборы, на которых были получены справочные пороговые величины гиперэхогенных размеров ЧС. Основная часть авторов использует больший из размеров, измеренных с двух сторон, для определения величины нормы эхогенности ЧС.

Во многих исследованиях было показано, что ГЧС является самой частой находкой при идиопатической БП и встречается у 90–100% больных (Berg et al., 2006). Более подробная информация о патологических изменениях ЧС при данном и других экстрапирамидных заболеваниях, а также о клинической и патофизиологической значимости феномена ГЧС дается в главе 3.

Врачу, проводящему исследование, необходимо знать источники артефактов при визуализации, которые иногда могут вызывать трудности в оценке состояния ЧС.

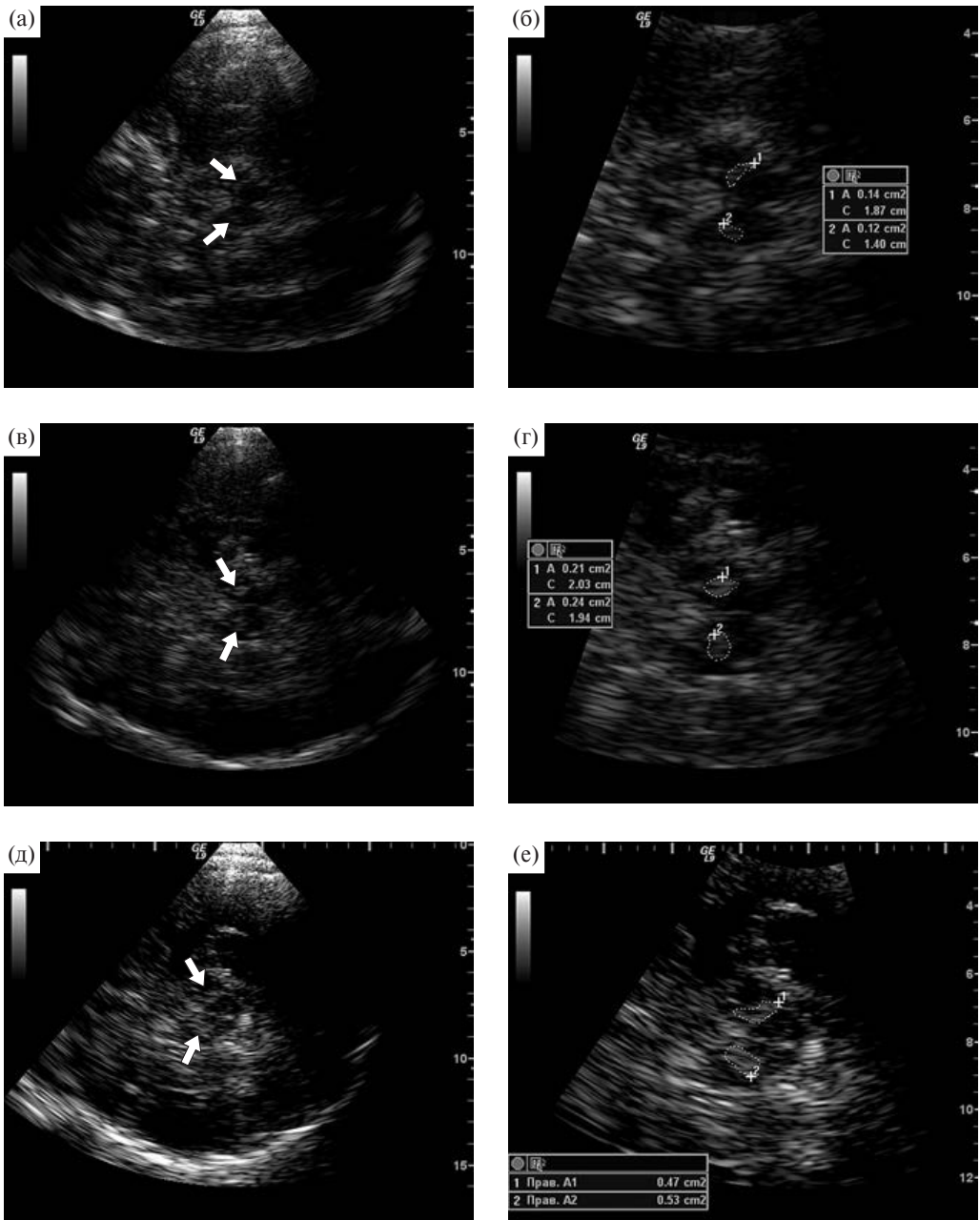


Рис. 19. Различная выраженность повышения эхогенного сигнала (стрелки) в области анатомического расположения ЧС. Обычное (слева) и увеличенное (справа) изображения ножек среднего мозга. а, б – норма (площадь повышенного эхогенного сигнала не превышает 0,20 см²). в, г – умеренно выраженная ГЧС (площадь эхогенного сигнала от 0,20 до 0,25 см²). д, е – выраженная ГЧС (площадь эхогенного сигнала составляет 0,25 см² и более).

Таблица 6. Пороговые значения, которые разграничивают нормальную эхогенность и гиперэхогенность ЧС, полученные на разных ультразвуковых приборах (Walter et al., 2012)

Фирма-производитель, модель прибора	Пороговая величина ГЧС, см ²	Литературная ссылка
Esaote, AU4	≥0,20	Ressner et al., 2007
Esaote, MyLab 25	≥0,20	Go et al., 2012
Esaote, Technos MP	≥0,19	Mijajlovic et al., 2008
General Electric, Logiq 7	≥0,24	Stockner et al., 2007
General Electric, Logiq 9	≥0,20	Федотова и др., 2011
Philips, SONOS 4500	≥0,20	Huang et al., 2007
Philips, SONOS 5500	≥0,20	Mehnert et al., 2010
Siemens, Acuson Antares	≥0,24	van de Loo et al., 2010
Siemens, Sonoline Elegra	≥0,20	Berg et al., 1999a

Во-первых, КЯ иногда бывает весьма эхогенным и может быть неверно истолковано как ГЧС. Чтобы преодолеть эту проблему, необходимо получить изображение не только нижней, но и верхней части среднего мозга. В случае ГЧС сигнал должен оставаться и в верхней части среднего мозга, а гиперэхогенный сигнал от КЯ исчезнет. Другим

источником ошибок может быть гиперэхогенность от стенок расширенного III желудочка, от пенетрирующих артерий или вследствие эффекта реверберации от базальных цистерн, окружающих средний мозг (рис. 20).

Красные ядра оценивают визуально, при этом используют только полуколичественную оценку. Как правило, КЯ можно различить по точечным эхосигналам, находящимся вблизи ЧС на задне-боковой границе и рядом со средней линией шва ствола мозга (см. рис. 12, 13 и 20). Хотя гиперэхогенность КЯ не была описана как патологическая находка, гиперэхогенность данной структуры в работе Godau et al. была связана с синдромом беспокойных ног (СБН) (Godau et al., 2007). Несмотря на то что оценка состояния КЯ при двигательных расстройствах не играет особой роли, знание его локализации необходимо, так как позволяет в случае его гиперэхогенности дифференцировать и правильно оценивать состояние ЧС.

Шов ствола мозга. Эхогенность шва ствола мозга оценивается в нижней части среднего мозга, часто расположенного немного ниже, чем ЧС, недалеко от пересечения с мостом. Тем не менее форма «бабочки» среднего мозга должна быть четко видна на экране монитора. Эхогенность шва ствола мозга оценивают полуколичественно относительно интенсивности сигнала от КЯ или базальных цистерн. В 90–95% случаев в нормальной популяции шов ствола мозга визуализируется как высокоэхогенная непрерывная линейная структура, идущая от передних к задним отделам среднего мозга, эхогенность которой идентична эхогенности КЯ или базальных цистерн (Skoloudík, Walter, 2010). Чтобы правильно оценить состояние шва ствола мозга при ТКС, исследование должно быть проведено из транстемпоральных доступов с двух сторон.

Градацию на слегка сниженную эхогенность (в случае прерывистости линии шва ствола мозга) и заметно сниженную эхогенность (в случае, когда линия шва ствола мозга не видна), используемую в ранних сообщениях некоторых авторов (Becker et al., 1994b; Becker et al., 1997), в настоящее время применять не рекомендуется (Walter et al., 2007a). Сегодня принято использовать понятие «сниженная эхогенность» — она может быть установлена только в случае двустороннего выявления прерывистости эхогенной линии от шва ствола мозга и при отсутствии ее визуализации (рис. 21).

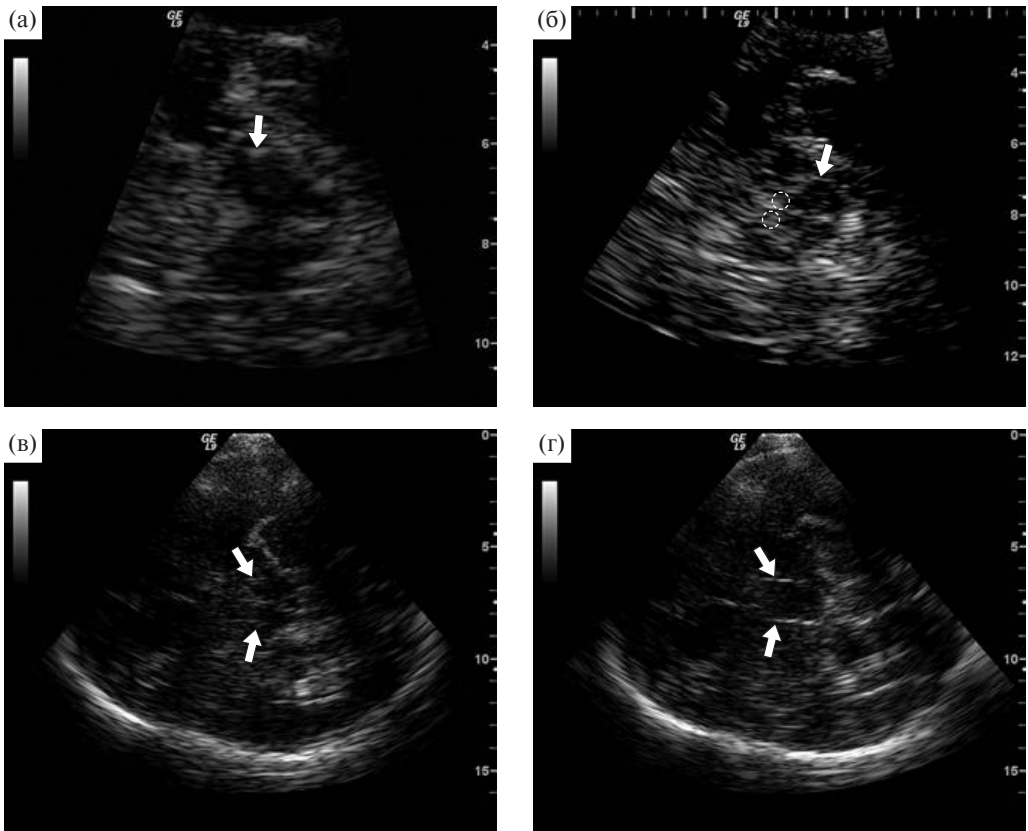


Рис. 20. Наиболее частые артефакты при ТКС-оценке ножек среднего мозга. а — стрелкой указан артефакт от базальной цистерны. б — ГЧС, находящуюся между стрелкой и кружком, необходимо четко дифференцировать с эхогенными КЯ (обведены в виде кружков пунктирной линией) и гиперэхогенным артефактом от базальной цистерны (указан стрелкой). в, г — ошибочно диагностируемая ГЧС. В области локализации ЧС с двух сторон визуализируются сигналы повышенной эхогенности (в, стрелки), но при небольшом наклоне датчика вверх указанные эхосигналы вытягиваются в гиперэхогенные линии, соответствующие стенкам расширенного III желудочка (г, стрелки).

У 5–10% здорового населения и у 50–70% пациентов с униполярной депрессией и депрессией при БП эхогенность шва ствола мозга снижается, что проявляется либо прерывистостью, либо отсутствием эхосигнала (Becker et al., 1994б; Becker et al., 1997; Berg et al., 1999б; Walter et al., 2007г).

Плоскость сканирования на уровне III желудочка и таламусов. Данная плоскость сканирования может быть достигнута при наклоне датчика вверх примерно на 10°–20° от плоскости сканирования среднего мозга. В этой плоскости сканирования визуализируются III желудочек, передний рог бокового желудочка, таламусы и анатомическая область расположения базальных ганглиев (рис. 22). Таламусы обычно отображаются как овальной формы гипоехогенные структуры, между которыми в центре изображения хорошо виден III желудочек. Он выглядит как две горизонтальные параллельные тонкие линии четкой гиперэхогенности, возникающие вследствие отражения ульт-

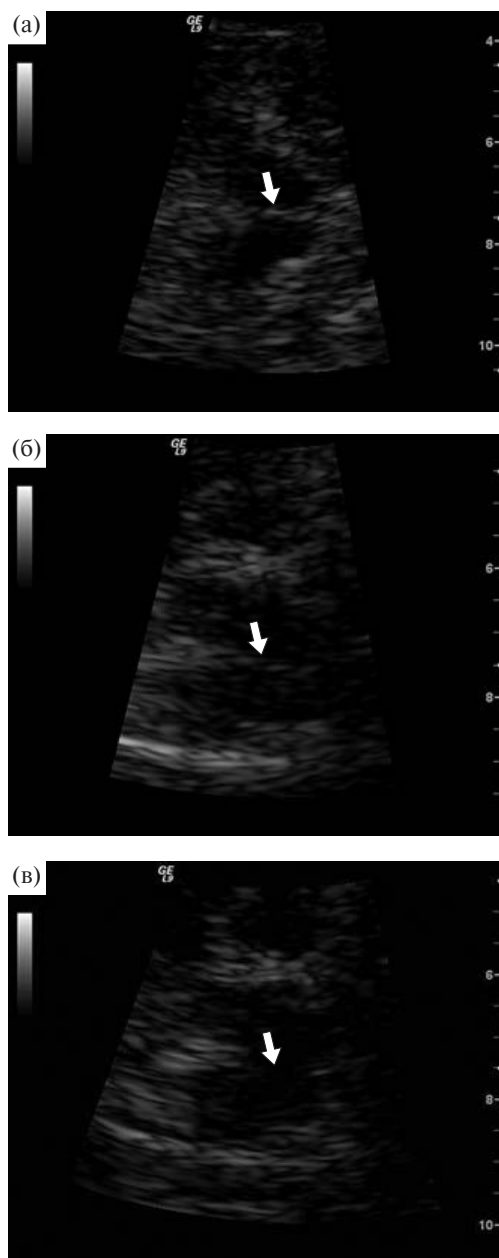


Рис. 21. Варианты визуализации шва ствола мозга (стрелки). а — непрерывная линия повышенной эхогенности (норма). б — прерывистая линия повышенной эхогенности. в — линия не визуализируется. Последние два варианта соответствуют понятию сниженной эхогенности и являются патологической находкой.

развукowego луча от границы эпендимы желудочка. Обе линии окутывают анэхогенное пространство, соответствующее цереброспинальной жидкости. В лобных частях ближе к средней линии можно видеть еще две гиперэхогенные, почти параллельные линии, ограничивающие анэхогенное пространство (ликвор), которые соответствуют переднему рогу противоположного бокового желудочка. В области локализации заднего рога бокового желудочка визуализируется гиперэхогенная область, которая обусловлена окутывающим и заходящим в него хориоидальным сплетением, которое часто кальцифицируется и имеет повышенную эхогенность.

Важным ориентиром правильности получения этого уровня является высокоэхогенный (вследствие обызвествления) сигнал от шишковидной железы, которая находится позади III желудочка. Небольшой угол наклона датчика в поперечном сечении не позволяет проводить прямое сравнение левой и правой сторон и приводит к несовместимости со стандартными аксиальными МР-срезами. Таким образом, за исключением III желудочка, оценивают только структуры, находящиеся на контралатеральной датчику стороне.

Таламусы и передние рога помогают различить анатомическую область базальных ганглиев: ХЯ и ЛЯ. Непосредственно позади переднего рога бокового желудочка находятся ХЯ, а ЛЯ — в треугольнике между задней поверхностью переднего рога бокового желудочка и передней поверхностью таламуса, вершина которого направлена в сторону III желудочка. Оценка ХЯ и ЛЯ производится полук количественно на контралатеральной датчику стороне. Как правило, эти структуры неразличимы, т.е. являются изоэхогенными в сравнении с окружающим их веществом головного мозга. Повышение эхогенно-

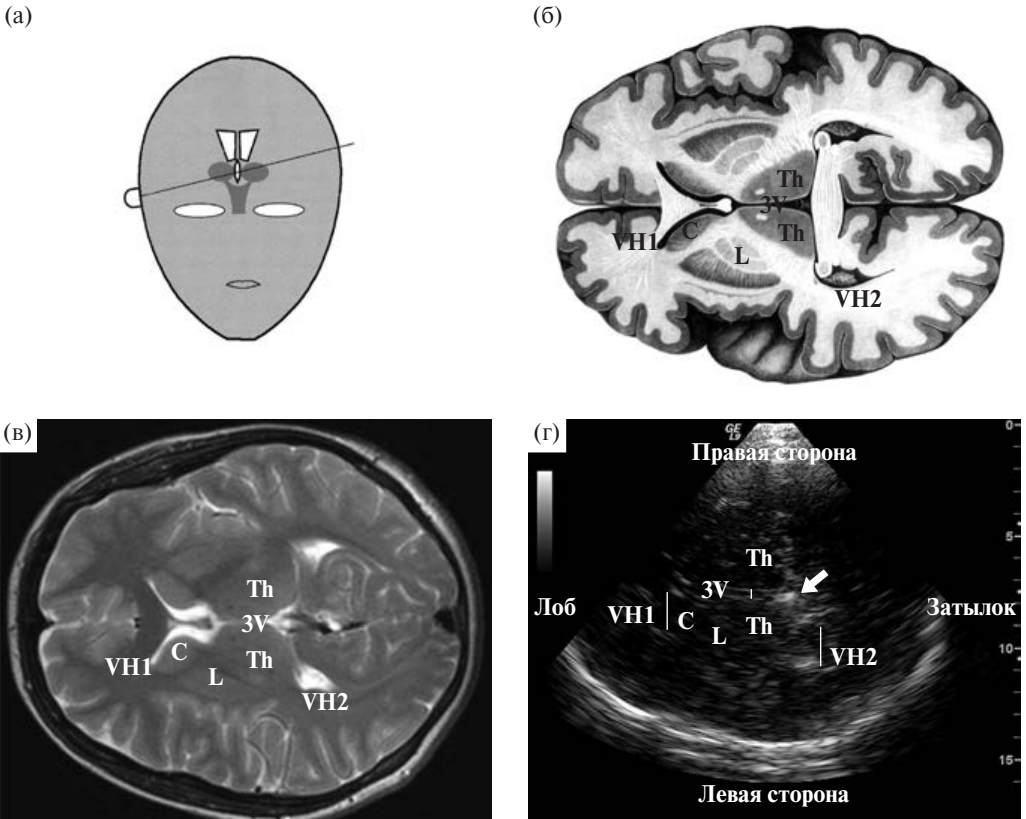


Рис. 22. Плоскость сканирования на уровне III желудочка и таламусов (аксиальная проекция). а — схема плоскости сканирования. б — анатомический срез мозга на уровне таламусов. МРТ-изображение в Т2-режиме (в) полностью соответствует ТКС-плоскости (г). Th — таламус; 3V — III желудочек; C — ХЯ; L — ЛЯ; VH1 — передний рог бокового желудочка; VH2 — задний рог бокового желудочка. Стрелкой указана шишковидная железа, вертикальными линиями — желудочки.

сти (гиперэхогенность) ЛЯ или ХЯ в сравнении с окружающим их белым веществом мозга хотя бы с одной стороны считается патологической находкой. В качестве дополнительной характеристики может быть выполнено количественное измерение площади гиперэхогенных сигналов от этих ядер, которое производится аналогично измерению ГЧС. Однако в настоящее время это не имеет клинического значения.

Желудочки. В рассматриваемой плоскости сканирования измеряется ширина III желудочка и переднего рога противоположного бокового желудочка. Желательно проводить измерения, когда неподвижное изображение желудочков увеличивается в 2–3 раза. Для обеспечения точного и воспроизводимого размера ширины желудочков измерения проводятся вручную маркерами от гомолатеральной до контралатеральной поверхности внутреннего слоя гиперэхогенной эпендимы (рис. 23). Измерение ширины III желудочка показывает надежные и достоверные результаты, так как данные ТКС хорошо коррелируют с результатами других методов нейровизуализации (Berg et al., 2005). Было установлено, что средние значения для III желудочка

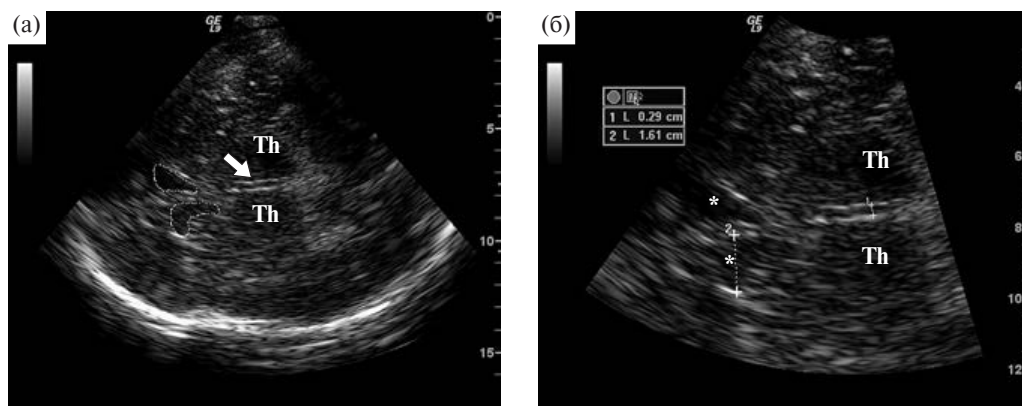


Рис. 23. ТКС-изображение на уровне таламусов. а — стрелкой указан III желудочек, представленный двумя параллельными тонкими гиперэхогенными линиями, пунктирной линией обведены передние рога боковых желудочков. б — увеличенное изображение области интереса. Маркерами произведено измерение ширины III желудочка (1, ширина 2,9 мм) и ширины переднего рога контралатерального бокового желудочка (2, ширина 16,1 мм). Звездочками обозначены передние рога боковых желудочков. Th — таламусы.

составляют $4,8 \pm 1,9$ мм и увеличиваются с возрастом: у лиц старше 60 лет средние значения были $7,6 \pm 2,1$ мм. Таким образом, нормативные значения для лиц младше 60 лет составили <7 мм, а для лиц 60 лет и старше — <10 мм. Результаты ТКС высоко коррелировали с данными КТ ($r = 0,83$) (Seidel et al., 1995). Полученные результаты в нашем исследовании на здоровых добровольцах (76 человек) хорошо согласуются с представленными литературными данными: для лиц до 60 лет ширина III желудочка составила <6 мм, для лиц от 60 лет и старше — <9 мм.

Измерение ширины контралатерального переднего рога бокового желудочка производят в месте слияния обоих передних рогов. Измеряется расстояние между внутренними поверхностями медиальной (ближайшей к средней линии) и латеральной гиперэхогенной эпандимы (дальней от средней линии) перпендикулярно к средней линии (см. рис. 23). Средние значения для переднего рога составили $16,7 \pm 2,3$ мм у пациентов в возрасте до 60 лет и $19,0 \pm 2,9$ мм у пожилых людей 60 лет и старше, при этом пороговые показатели составили <17 и <20 мм соответственно (Seidel et al., 1995; Walter et al., 2007a).

Установлено, что корреляция для III желудочка выше ($r = 0,83$ – $0,85$), чем для передних рогов боковых желудочков ($r = 0,73$), что может быть связано с более сильным влиянием угла локации при проведении измерений (Hernández et al., 2007; Seidel et al., 1995).

Задний рог бокового желудочка и высокоэхогенное сосудистое хориоидальное сплетение также могут быть визуализированы, однако ширина заднего рога не измеряется, так как до сих пор не установлены стандартные нормативные значения. Тем не менее впечатление от увеличенного в размере заднего рога рекомендуется отразить в протоколе заключения.

Таламусы. Как правило, эхогенность контралатерального таламуса оценивается полуколичественно. Таламус имеет низкую эхогенность. Фокусное или диффузное увеличение эхогенности («гиперэхогенность») можно считать патологической находкой. Тем не менее гиперэхогенность таламуса не была описана в качестве диагно-

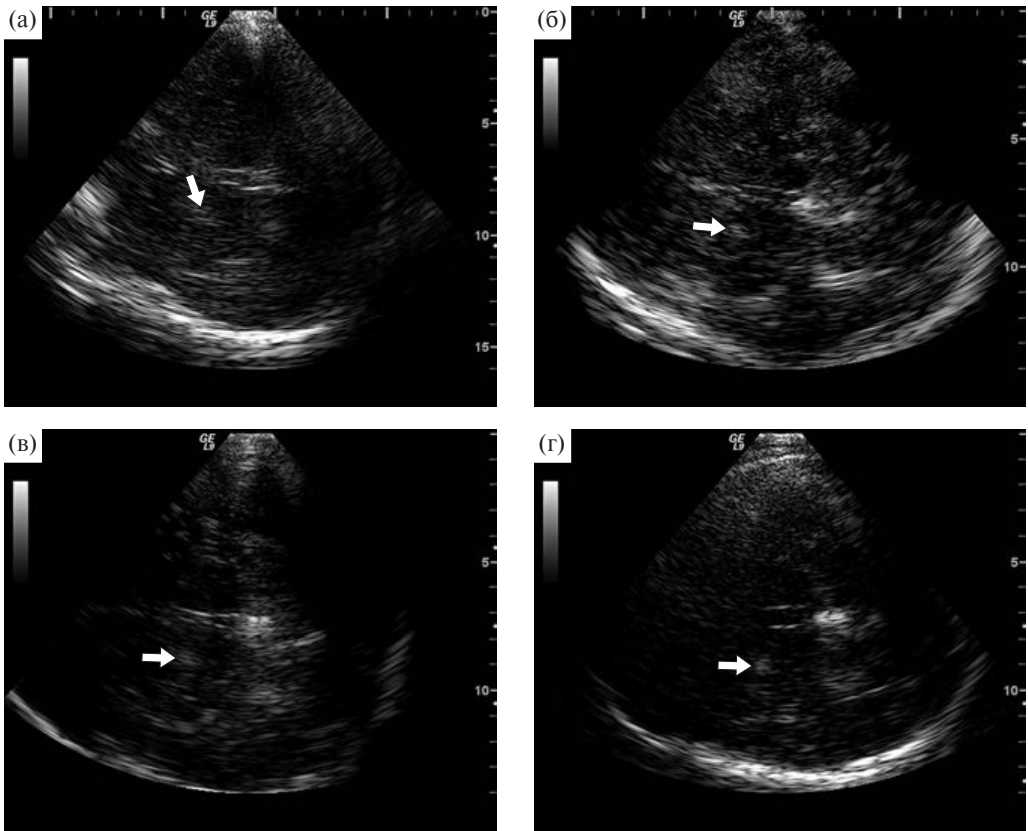


Рис. 24. Примеры гиперэхогенности ЛЯ (стрелки). а, в – ЛЯ расплывчатой формы. б, г – ЛЯ точкообразной формы.

стического маркера при экстрапирамидных заболеваниях. Диффузная гиперэхогенность таламуса иногда видна у пациентов с рассеянным склерозом (Walter et al., 2009).

Лентикулярные ядра. Повышенная эхогенность («гиперэхогенность») ЛЯ по сравнению с окружающим веществом мозга была впервые описана в 1996 г. у пациентов с идиопатической дистонией (Naumann et al., 1996). Впоследствии эта находка часто выявлялась у больных с атипичным паркинсонизмом (Walter et al., 2003; Walter et al., 2004; Behnke et al., 2005), болезнью Крейтцфельда–Якоба (Müller et al., 2008) и рассеянным склерозом (Walter et al., 2009). Это нарушение эхогенности при ТКС может быть оценено либо визуально и описывается как точкообразная или диффузная гиперэхогенность ЛЯ (рис. 24), либо количественно по площади с обведением контура гиперэхогенного сигнала. Однако для последнего способа измерения не существует справочных величин. Чаще всего гиперэхогенность ЛЯ определяется в медиальной части воображаемого треугольника, соответствующего контуру данной подкорковой структуры, т.е. в области бледного шара. Гиперэхогенность ЛЯ может быть обусловлена не только накоплением металлов, но и кальцификацией, которая встречается в 5–10% случаев в здоровой популяции (Berg et al., 2008). В последнем случае эхосигналы будут очень яркие (похожие на сигнал от шишковидной железы), с четким контуром (рис. 25) (Berg et al., 2006; Brüggemann et al., 2010).

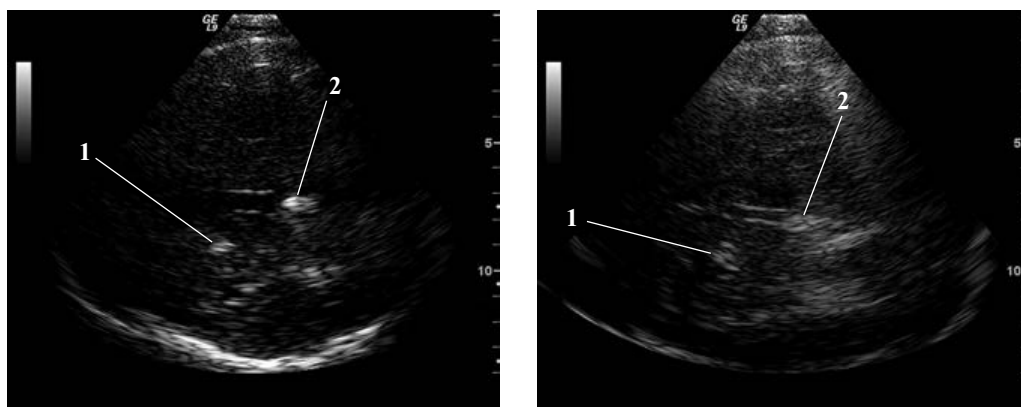


Рис. 25. Кальцинированные ЛЯ (1), которые по яркости сигнала (эхогенности) идентичны шишковидной железе (2).

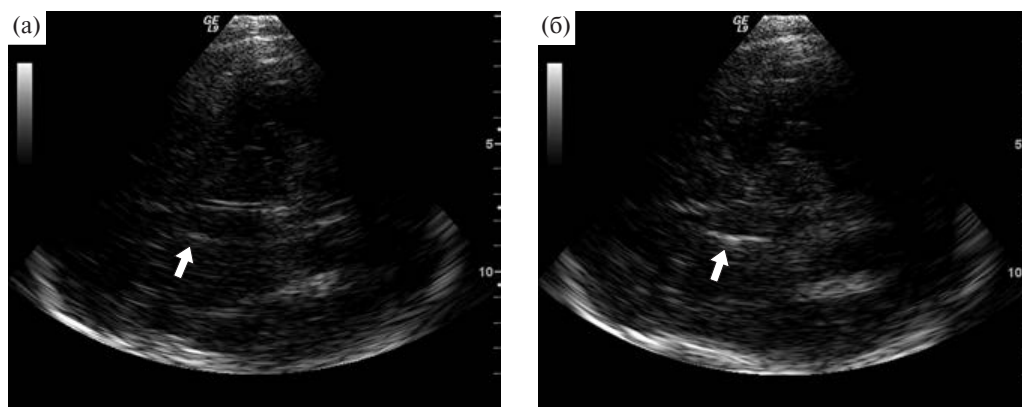


Рис. 26. Ошибочная диагностика гиперэхогенности ЛЯ. Плоскость сканирования на уровне III желудочка и таламусов. а — позади III желудочка (две тонкие параллельные гиперэхогенные линии в центре изображения) и спереди от гипохогенного таламуса стрелкой указана овальной формы гиперэхогенная область, которая соответствует локализации ЛЯ и может быть ошибочно принята за «гиперэхогенное ЛЯ». б — гиперэхогенный сигнал при небольшом наклоне датчика вверх вытягивается в гиперэхогенную линию, соответствующую медиальной стенке тела бокового желудочка.

Необходимо отметить, что оценка эхогенности ЛЯ представляет значительно бóльшие трудности, чем оценка эхогенности ЧС. Причина в том, что ЛЯ находится в окружении структур мозга более высокой эхогенности, нежели ножки среднего мозга. Поэтому квалификация врача, класс ультразвукового прибора и качество ультразвукового окна имеют в верификации состояния ЛЯ особенно большое значение, и именно в этом может быть источник расхождений в получаемых разными исследователями данных. При оценке эхогенности ЛЯ необходимо помнить, что ложноположительная гиперэхогенность ядра может быть получена при отражении ультразвукового сигнала от медиальной стенки бокового желудочка — при ее фрагментарной визуализации в анатомической области расположения ЛЯ. Для получения достоверного результата необходимо на несколько градусов наклонить датчик

Таблица 7. Изменения экзогенности глубоких структур мозга и состояния желудочков при экстрапирамидных и некоторых других заболеваниях

Изменения экзогенности при ТКС	Заболевания, связанные с изменениями	Дифференцируемые заболевания
Гиперэкзогенность черной субстанции	Болезнь Паркинсона Деменция с тельцами Леви Кортикобазальная дегенерация	Мультисистемная атрофия Прогрессирующий надъядерный паралич Деменция альцгеймеровского типа (?)
Гипоэкзогенный шов мозга	Униполярная депрессия	Биполярные аффективные расстройства
Гиперэкзогенность лентикулярных ядер	Идиопатическая дистония Синдромы атипичного паркинсонизма Гепатолентикулярная дегенерация	Болезнь Паркинсона Болезнь Паркинсона Болезнь Паркинсона
Гиперэкзогенность хвостатых ядер	Болезнь Гентингтона Синдромы атипичного паркинсонизма Болезнь Паркинсона в поздней стадии (на фоне длительного течения) Спиноцеребеллярные атаксии	Другие хореические синдромы (?) Болезнь Паркинсона — —
Расширение желудочков мозга	Прогрессирующий надъядерный паралич (для III желудочка) Атрофические процессы головного мозга Гидроцефалия Спиноцеребеллярные атаксии (для IV желудочка)	Болезнь Паркинсона — — —

вверх. Если гиперэкзогенный сигнал вытягивается в горизонтальную гиперэкзогенную линию, то гиперэкзогенности ЛЯ нет (рис. 26).

Хвостатые ядра. Гиперэкзогенность ХЯ, т.е. увеличение экзогенности по сравнению с окружающим веществом мозга (рис. 27), является находкой при болезни Гентингтона (Postert et al., 1999) и поздней стадии БП (Walter et al., 2007b). При БП этот феномен может служить определенным сонографическим биомаркером повышенного риска развития психоза независимо от длительности заболевания.

Диагностически значимые изменения экзогенности базальных ганглиев приводят-ся в табл. 7.

Плоскость сканирования на уровне тел боковых желудочков. Эта плоскость сканирования может быть получена при наклоне датчика вверх под углом $\sim 25^\circ - 30^\circ$ от уровня плоскости таламуса (рис. 28). На этом уровне визуализируется центральная часть противоположного бокового желудочка, измерение ширины которого производится вручную маркерами между внутренними слоями гиперэкзогенной эпандимы (рис. 29). При измерении ширины с правой и левой сторон для статистической обработки выбирают максимальное значение. Со-

Таблица 8. Нормальные значения желудочковой системы в зависимости от возраста (Walter et al., 2007a)

Возраст, годы	Ширина, мм		
	III желудочка	переднего рога бокового желудочка	тела бокового желудочка
20–60	<7	<17	<19
>60	<10	<20	<22

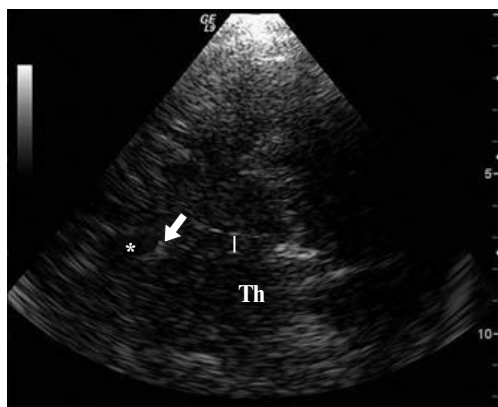


Рис. 27. Гиперэхогенность ХА (указано стрелкой) у пациента с болезнью Гентингтона. Вертикальной линией обозначен III желудочек, звездочкой — передний рог бокового желудочка; Th — таламус.

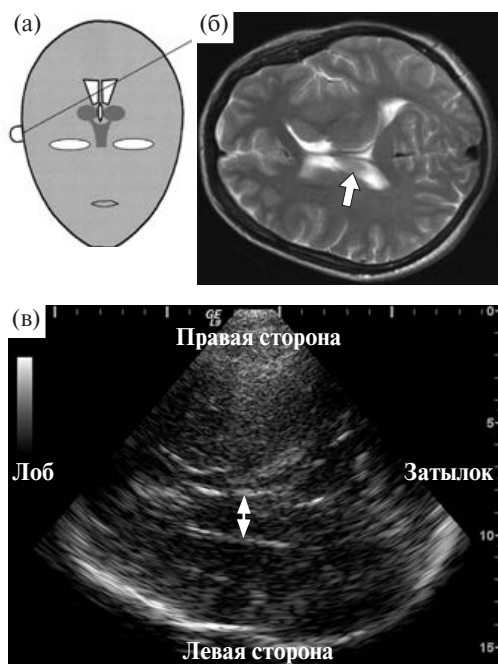


Рис. 28. Плоскость сканирования на уровне контралатерального от датчика тела бокового желудочка (аксиальная проекция). а — схема плоскости сканирования. б — МРТ-изображение в Т2-режиме (б) полностью соответствует ТКС-плоскости (в). Стрелками обозначены стенки центральной части бокового желудочка.

гласно нашим данным, полученным на здоровых добровольцах (39 человек), для лиц до 60 лет ширина тел боковых желудочков не превышает 18 мм, а для лиц от 60 лет и старше — 22 мм.

Следует отметить, что полученные нормальные значения ширины желудочков, связанные с возрастом (табл. 8), должны обязательно учитываться для правильной постановки диагноза расширения желудочковой системы, развивающегося вследствие атрофии мозга, гидроцефалии и других причин (рис. 30).

Плоскость сканирования на уровне мозжечка. Визуализация структур задней черепной ямки осуществляется из плоскости сканирования среднего мозга (см. выше), для чего датчик поворачивают, опуская его заднюю часть на $\sim 45^\circ$, а затем наклоняют вверх на $\sim 10^\circ\text{--}15^\circ$. В этой плоскости сканирования средний мозг и таламус можно увидеть одновременно с двух сторон. Затем датчик нужно наклонить вперед на $\sim 10^\circ\text{--}30^\circ$, так чтобы мозжечок большей частью выводился на центр экрана (рис. 31). Из этой плоскости сканирования можно провести оценку IV желудочка, полушарий мозжечка и ЗЯ. У здоровых людей вещество

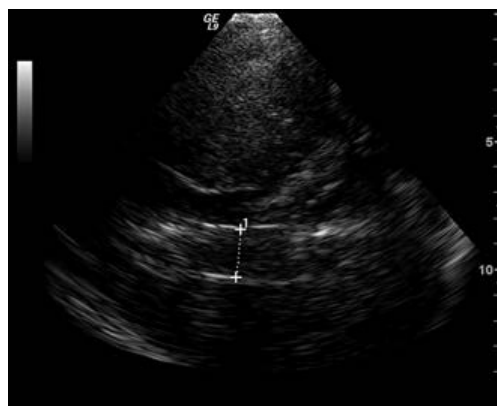


Рис. 29. Пример измерения маркерами ширины тела бокового желудочка (18,8 мм) на уровне его центральной части.

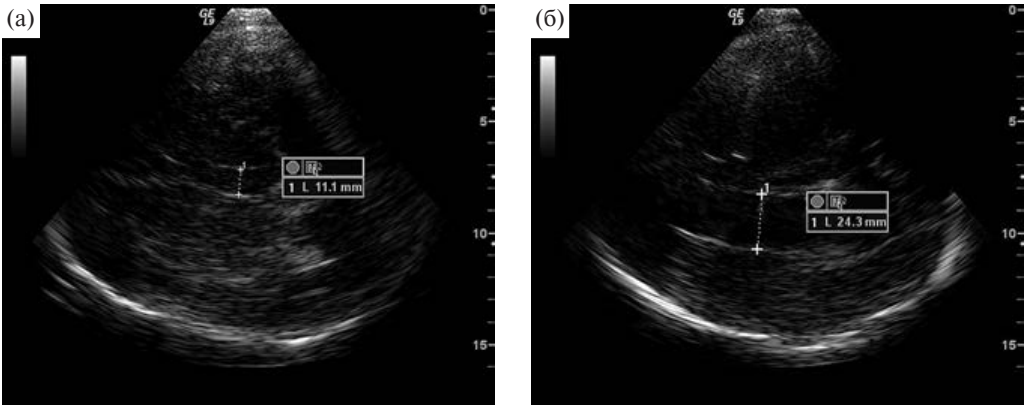


Рис. 30. Расширение желудочков головного мозга. а – расширение III желудочка до 11,1 мм. б – расширение тела бокового желудочка до 24,3 мм на контралатеральной датчику стороне.

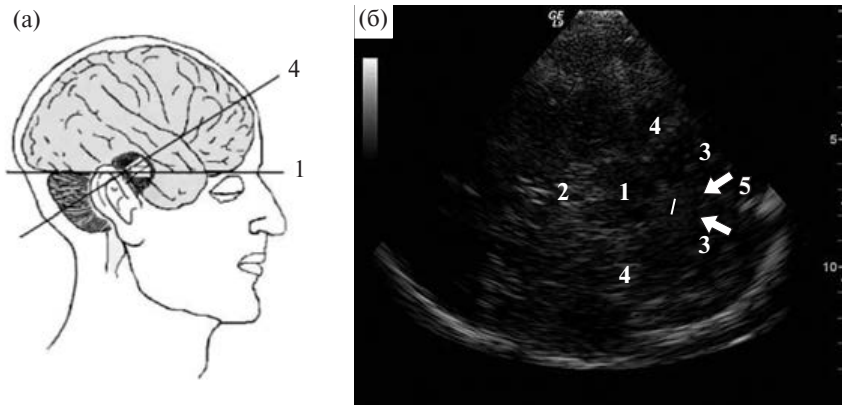


Рис. 31. Плоскость сканирования на уровне мозжечка. а – схема плоскости сканирования на уровне мозжечка обозначена линией 4, а исходная плоскость сканирования на уровне ножек среднего мозга обозначена линией 1 (Berg et al., 2006). б – изображение структур мозга при ТКС: 1 – ножки среднего мозга, 2 – III желудочек, 3 – гипоехогенные полушария мозжечка, 4 – гиперэхогенный намет мозжечка, 5 – внутренний затылочный выступ, линией обозначен анэхогенный IV желудочек, стрелки указывают на область локализации ЗЯ, которые в норме не визуализируются вследствие своей гипоехогенности.

и извилины мозжечка имеют гипоехогенную структуру, которая отграничена от полушарий большого мозга гиперэхогенной линией, соответствующей намету мозжечка. У больных с различными формами атрофии мозжечка древовидная структура мозжечковой архитектуры может достаточно хорошо визуализироваться благодаря своей повышенной контрастности на линиях, окружающих ликворное пространство. Следует сказать, что данная плоскость сканирования не является рутинной при проведении ТКС, и стандартизация выявляемых отклонений от нормы находится в стадии разработки.

IV желудочек в норме либо не визуализируется, либо определяется в виде структуры в форме запятой. При мозжечковой атрофии увеличенный в размере IV желудочек может быть идентифицирован как гипо- или анэхогенная структура кольцевидной

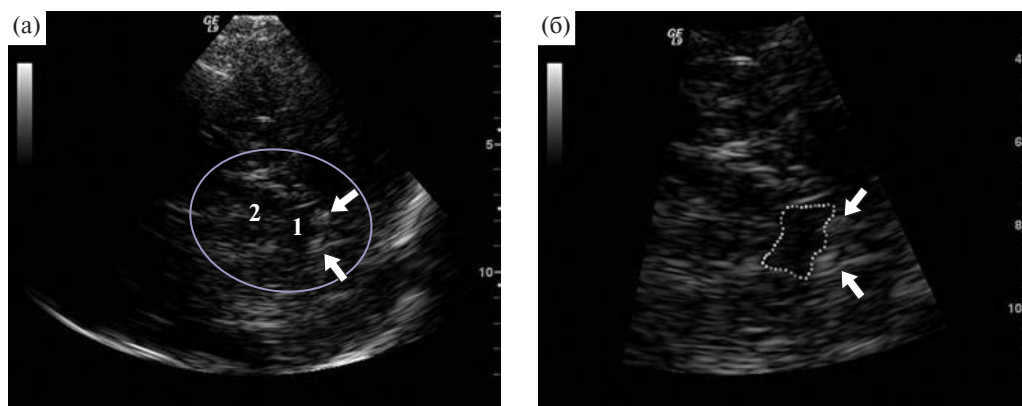


Рис. 32. ТКС-изображение в плоскости мозжечка у больного со спиноцереbellарной дегенерацией. а – крупный план (область интереса обведена): 1 – расширенный анэхогенный IV желудочек; 2 – ножки среднего мозга; стрелки указывают на гиперэхогенные ЗЯ с двух сторон, располагающиеся непосредственно за IV желудочком. б – увеличенное изображение зоны интереса: обведен по контуру расширенный IV желудочек. Стрелки указывают на ЗЯ.

формы, окруженная гиперэхогенной линией (эпендима желудочка) и определяемая в непосредственной близости от задней части среднего мозга. При этом можно дополнительно измерить диаметр и площадь желудочка при обведении по контуру (рис. 32). Согласно разработанным **Рекомендациям**, в норме ширина желудочка не должна превышать 3 мм (Walter et al., 2007a). Нормативных количественных значений площади IV желудочка не существует.

Зубчатые ядра. У пациентов со спиноцереbellарными дегенерациями, включая атаксию Фридрейха, эхогенность как белого вещества мозжечка, так и ЗЯ выглядит ярче, чем у здоровых лиц. У пациентов с атрофией мозжечка гиперэхогенные ЗЯ, прилегающие к гипоехогенному IV желудочку (см. рис. 31), могут быть идентифицированы с двух сторон (Postert et al., 2004; Mijajlovic et al., 2008; Krogias et al., 2010; Synofzik et al., 2011b). Гиперэхогенность ЗЯ была также обнаружена у больных с синдромом MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультподобными эпизодами) (Lukas et al., 2009).

2.3. Ограничения ТКС

Основные ограничения применения ТКС заключаются в следующем:

- зависимость от акустических характеристик височных костей;
- ограниченные возможности постпроцессинговой обработки сохраненных изображений;
- низкая разрешающая способность при визуализации структур мозга, находящихся вблизи датчика (на расстоянии от 0 до 2 см), в непосредственной близости от противоположной датчику кости черепа и в высоко расположенной лобно-теменной области;
- зависимость от технических характеристик (класса) ультразвукового прибора;

- зависимость от квалификации и опыта врача, проводящего исследование.

Главным техническим ограничением при использовании транскраниальных ультразвуковых методик являются неадекватные акустические характеристики костей черепа, в частности височных костей, которые являются ультразвуковыми окнами для направления луча (рис. 33). Известно, что при прохождении ультразвукового луча через среду происходит его затухание вследствие эффектов поглощения, рассеивания и отражения. Существенное влияние на характер изменения распространения ультразвука оказывает акустическое сопротивление среды. Акустическое сопротивление костной ткани является самым высоким (коэффициент затухания ультразвука составляет 10 дБ/см) в сравнении с любой другой тканью тела человека, что приводит к значительному ослаблению ультразвукового луча (Осипов, 2003). Показано, что при транскраниальном исследовании около 90% посылаемой энергии теряется в 1–2 мм черепа (White et al., 1978; Grolimund, 1986). Причиной, значительно ослабляющими посылаемый ультразвуковой сигнал, являются гиперостоз, ведущий к утолщению височной кости, и остеопороз, характеризующийся снижением костеобразования и усилением резорбции кости. В последнем случае происходит разрежение губчатого вещества с уменьшением общего числа костных перекладин и количества минеральных веществ, что приводит к эффекту рассеивания ультразвука в измененной костной ткани и снижению отраженного сигнала. К наиболее распространенным типам остеопороза относятся постменопаузальный (связан с прекращением секреции эстрогенов) и инволюционный (связан со скрытым длительным дисбалансом между скоростью резорбции и формирования кости у лиц старше 75 лет), которые встречаются у 30–40% женщин и 5–15% мужчин (Hashimoto et al., 1992).

Анализ литературы показал, что частота встречаемости пациентов с плохими или отсутствующими акустическими окнами зависит от возраста, пола и этнической принадлежности обследуемых пациентов. У лиц старшей возрастной группы, особенно у женщин, адекватные ультразвуковые окна встречаются реже (Skoloudík, Walter, 2010). Согласно данным проведенного нами исследования 835 пациентов (557 мужчин и 278 женщин) в возрасте от 15 до 88 лет, отсутствие височных ультразвуковых окон с двух сторон было выявлено в 8% случаев. Наиболее часто это техническое ограничение определяли у лиц старше 60 лет ($p < 0,001$): в подгруппе от 17 до 39 лет – в 0,8% случаев, от 40 до 59 лет – в 5,4% случаев, от 60 лет и старше – в 13,8% случаев. У лиц пожилого возраста (60 лет и старше) акустические окна значительно чаще отсутствовали у женщин, чем у мужчин: в 21,6 и 10,8% наблюдений соответственно (Чечёткин и др., 2005). Продемонстрирована четкая связь между наличием височных акустических окон и расовой принадлежностью. Наиболее часто это техническое ограничение встречается в азиатской популяции, несколько реже у представителей негроидной расы и еще реже у представителей белой расы. Так, по данным разных авторов,

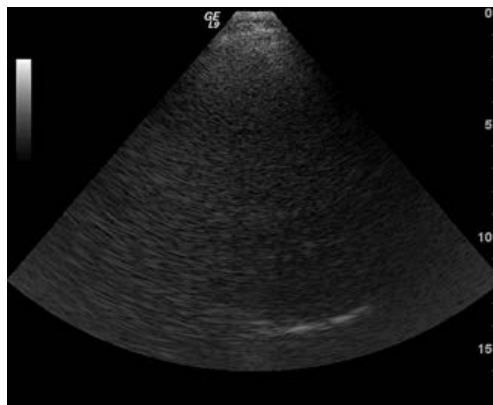


Рис. 33. Отсутствие височного акустического окна. Не визуализируется ни одна внутричерепная структура головного мозга.

отсутствие височных ультразвуковых окон наблюдается у 15–60% лиц азиатской популяции (Huang et al., 2007; Okawa et al., 2007; Tsai et al., 2007), у 21% чернокожих американцев и у 6% белых (Halsey, 1990).

Другим ограничением ТКС является зависимость от класса ультразвукового прибора. В целом современные ультразвуковые системы многих производителей обеспечивают достаточно высокое качество изображения в В-режиме, что позволяет надежно оценивать малые эхогенные структуры головного мозга. Тем не менее рекомендуется создавать собственные эталонные значения, которые вырабатываются в лаборатории для каждого имеющегося ультразвукового прибора (Berg et al., 2008). В нескольких исследованиях показаны значительные различия средних величин измеряемых эхогенных областей ЧС. Измерения могут различаться даже тогда, когда используются одни и те же ультразвуковые системы с одинаковыми параметрами измерений в разных лабораториях (Behnke et al., 2005). Эти небольшие различия могут иметь важное значение не только для научных исследований, но и в ежедневной рутинной практике, приводя к неправильной интерпретации полученных данных.

Еще одним ограничением, влияющим на адекватность получаемых результатов, является зависимость от опыта и знаний врача, проводящего ТКС. Для регистрации достоверных результатов при ТКС врач ультразвуковой диагностики должен быть хорошо обучен. По опыту группы Berg и Walter, врачи, которые имеют опыт проведения исследований в других областях сонологии при работе в В-режиме или при обследовании пациентов с цереброваскулярной патологией, могут обучаться ТКС в течение 1–3 нед. Врачу, не имеющему никакого опыта, возможно, потребуется до 8 нед, чтобы достичь достаточной квалификации (Berg et al., 2008).

2.4. Воспроизводимость ТКС при экстрапирамидных заболеваниях

Несмотря на зависимость от достаточно большого количества условий для получения необходимых и качественных изображений структур головного мозга, а также от квалификации врача, в ряде исследований была показана высокая надежность и воспроизводимость ультразвуковой оценки структур среднего мозга и ширины желудочковой системы между различными врачами (Becker, Berg, 2001; Berg et al., 1999a; Puls et al., 2000; Seidel et al., 1995; Skoloudik et al., 2007; van de Loo et al., 2010; Walter et al., 2007a). Так, например, Skoloudik et al. (2007) изучили при ТКС внутри- и межисследовательскую воспроизводимость оценки эхогенности ЧС и измерения ее площади. В это исследование было включено 22 пациента с расстройствами движений, которые были обследованы два раза в течение 2 нед врачом и опытным специалистом по ультразвуковой диагностике. Третье обследование было выполнено техническим помощником, имеющим опыт в доплерографическом исследовании мозговых сосудов, который не знал о результатах других специалистов по ультразвуковой диагностике. Все изображения были сохранены и проанализированы повторно слепым методом врачом-ультразвуковиком, его техническим помощником и техническим помощником без ультразвукового опыта. Все внутри- и межисследовательские кор-

реляции измерений контура области ЧС ($r = 0,69-0,88$ и $r = 0,5-0,61$ соответственно) и визуального выявления экзогенности ЧС ($r = 0,64-0,92$ и $r = 0,51-0,69$) были статистически значимыми ($p < 0,05$). Тем не менее внутриисследовательские корреляции были статистически значимы только для опытных специалистов по ультразвуковой диагностике ($r = 0,85-0,96$ для наличия экзогенности ЧС и $r = 0,51-0,69$ для измерения области гиперэхогенной ЧС, $p < 0,001$).

В исследовании, проведенном van de Loo et al. (2010), тестировали внутри- и межврачебную надежность измерений экзогенности ЧС четырьмя опытными специалистами. Была показана очень высокая диагностическая точность и превосходная внутри- ($ICC = 0,97-0,93$) и межврачебная ($ICC = 0,84-0,89$) воспроизводимость для измерения площади ЧС. В этих работах подтверждено, что оценка наличия экзогенности ЧС и количественный обсчет ее площади в значительной степени зависят от опыта специалиста, проводящего обследование.

В Приложении 1 приводятся справочные значения, определенные **Рекомендациями** для ЧС, базальных ганглиев и желудочковой системы головного мозга, которые необходимо учитывать при обследовании пациентов с экстрапирамидными заболеваниями (Walter et al., 2007a).



ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ СОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

3.1. Болезнь Паркинсона

3.1.1. Общие сведения

Болезнь Паркинсона — одно из наиболее изученных нейродегенеративных заболеваний человека, которое встречается с частотой 100–150 случаев на 100 000 населения, или 2–4% у лиц старше 65 лет. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, общее число больных БП в мире составляет около 3,7 млн., а ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни. Предполагается, что в ближайшие 25 лет число людей с БП может удвоиться и привести к значительному увеличению затрат национальных систем здравоохранения и семей пациентов, что ставит БП в первый ряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем (Шток и др., 2002; Левин, Федорова, 2014; Jankovic, Tolosa, 2007).

Классические проявления БП затрагивают двигательную сферу. К ним относятся гипокинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость. Разработан ряд критериев для постановки диагноза БП, в последнее время наибольшее распространение получили критерии Банка мозга Британского общества по изучению БП, в основу которых заложены именно двигательные симптомы заболевания (Приложение 2). За последние 20 лет стало очевидным, что нарушения моторики — это лишь видимая часть «клинического айсберга» БП: как подробно рассмотрено в главе 1, для заболевания не менее закономерен определенный комплекс немоторных проявлений, представленных вегетативно-висцеральными, эмоционально-аффективными, когнитивными симптомами, расстройствами сна, чувствительности, поведения и психики. Многие из них очевидны задолго до формирования «узнаваемого» и привычного для врачей паркинсонического двигательного синдрома (Chaudhuri et al., 2006; Chaudhuri, Naidu, 2008; Grinberg et al., 2010). Все указанные клинические проявления в целом удовлетворительно объясняются концепцией Braak et al. (2003) о постепенном распространении α -синуклеиновой нейродегенерации от каудальных отделов ствола мозга к коре больших полушарий, что в последние годы было дополнено находками, возможно, еще более ранних изменений в периферической вегетативной нервной системе (Olivares et al., 2009).

Болезнь Паркинсона является мультифакторным заболеванием, связанным с действием генетической составляющей, возрастных изменений и факторов окружающей среды (Sulzer, 2007; Le et al., 2009). В патогенезе БП решающее значение придается патологическому накоплению в нейронах везикулярного белка α -синуклеина, способного при определенных условиях трансформироваться из нормальной α -спиральной укладки в направлении β -складчатой конформации, ди- и олигомеризации, с последующим формированием цитотоксических фибрилл, агрегатов и телец Леви (Иллариошкин, 2003; Olivares et al., 2009). Последующий сложный каскад событий включает нарушение биodeградации нейрональных субстратов из-за дисфункции убиквитин-протеасомной системы и лизосомальной аутофагии, митохондриальную недостаточность, окислительный стресс, микроглиальные воспалительные реакции (Cook, Petrucelli, 2009; Mosharov et al., 2009; Przedborski, 2010; Jenner et al., 2013).

Из-за отсутствия доступных и надежных лабораторно-инструментальных методов исследования диагноз БП до сих пор ставится на основании клинической картины. В связи с этим точность диагностики попадает в зависимость не только от разнообразных клинических проявлений самой болезни и сходных состояний, но и от навыков и опыта врача. Известно, что даже в профильных учреждениях (Movement Disorders Clinics) в 10–25% случаев первоначальный диагноз с течением времени уточняется и заменяется на другой (Tolosa et al., 2006). Ряд дополнительных лабораторно-инструментальных методов и новых технологий могут рассматриваться как перспективные в контексте разработки информативных биомаркеров (подробнее — см. главу 1), но на сегодняшний день наиболее удобным, чувствительным, специфичным и валидированным в широких исследованиях биомаркером БП является феномен ГЧС. Без преувеличения можно сказать, что сам по себе метод ТКС в его современном виде, с использованием аппаратуры экспертного класса, состоялся применительно к исследованию вещества мозга в значительной степени благодаря изучению экстрапирамидной патологии, в первую очередь выявлению ГЧС у пациентов с БП.

3.1.2. Причины и механизмы формирования гиперэхогенного сигнала в области ЧС

Повышение эхогенности в области ЧС у пациентов с БП не отражает гибель нейронов, не связано с числом клеток в ЧС или с ее объемом (Double et al., 2010). На сегодняшний день есть все основания считать, что феномен ГЧС отражает повышенное содержание железа — это подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями у человека, а также данными специальных режимов МРТ, способных к детекции железа (Berg et al., 2002; Behnke et al., 2003; Berg, 2007; Stankiewicz et al., 2007; Stankiewicz, Brass, 2009). Кроме содержания железа, величина гиперэхогенного сигнала имеет прямую корреляцию с уровнем ферритина и активацией микроглии, а обратную корреляцию — с уровнем нейромеланина в ЧС (Berg et al., 2010; Zecca et al., 2001; Zecca et al., 2005). У отдельных пациентов с БП и ГЧС выявлено носительство определенных полиморфизмов в генах, участвующих в метаболизме железа, однако пока убедительной ассоциации какого-либо из этих генов с БП не установлено (Foglieni et al., 2007; Rhodes, Ritz, 2008).

Железо является самым распространенным металлом переменной валентности в организме (что отражает важность данного элемента в метаболизме и функционировании клеток), но одновременно и фактором, способным усугублять патологические процессы (Hirsch, 2009; Ke, Qian, 2003). Содержание железа в физиологических условиях в ЧС и базальных ганглиях выше, чем в других областях головного мозга, и даже превышает таковое в печени — главном депо железа. При БП концентрация железа в ЧС еще возрастает на 35%, при этом изменяется соотношение $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ — с 2 : 1 до 1 : 2. В свою очередь, повышение уровня ионов Fe^{2+} приводит к увеличению продукции свободных радикалов в реакции Фентона и, следовательно, к окислительному стрессу и нарушению нормального функционирования нигральных нейронов (Behnke et al., 2003; Berg, Hochstrasser, 2006; Gaeta, Hider, 2005; Ke, Qian, 2003; Mills et al., 2010). Помимо того что железо катализирует свободнорадикальные реакции в клетке, оно способствует олигомеризации α -синуклеина и образованию из него нейротоксичных протофибрилл. Интересно отметить, что в мРНК α -синуклеина обнаружен железочувствительный элемент, способный регулировать трансляцию белка (Olivares et al., 2009). Железо также может способствовать агрегации/инактивации паркина и потере активности белков UCH-L1 и DJ1 (все указанные белки являются продуктами генов семейных форм БП) (Berg, Hochstrasser, 2006).

Пока не вполне понятно, на каком этапе патологического каскада при БП происходит накопление железа в ЧС, и до сегодняшнего дня нет доказательств того, что именно нарушение метаболизма железа является первопричиной гибели клеток (Berg, Hochstrasser, 2006). Однако известно, что железо является важным звеном уже начавшегося процесса нейродегенерации, и уменьшение его содержания может быть перспективным терапевтическим подходом. Так, железохелатирующий препарат деферипрон может воздействовать на «сидероз» ЧС и потенциально модифицировать течение БП — это доказано снижением уровня железа в ЧС (МРТ в режиме R2*) и улучшением состояния пациентов (по шкале UPDRS) в недавнем пилотном плацебоконтролируемом исследовании с отсроченным стартом (Devos et al., 2014).

Прямое участие железа в формировании ГЧС впервые было показано в 1999 г. в исследовании на животных. При введении железа в ЧС крыс у животных отмечалось

дозозависимое увеличение эхогенного сигнала в данной области мозга (Berg et al., 1999b). При инъекции 6-гидроксидофамина — токсина, высвобождающего железо из депо ферритина, — также наблюдалось дозозависимое увеличение эхосигнала в ЧС, но совместное введение этого токсина с хелатором железа (дефероксамином) не оказывало существенного влияния на эхогенность, несмотря на повышение уровня железа в ЧС. Полученные результаты говорят о том, что гиперэхогенность зависит не только от повышенного содержания железа, но и от его состояния (железо свободное или, наоборот, связанное с теми или иными хелаторами и белками) (Walter, 2010).

Связь ГЧС с повышенным содержанием железа доказана в нескольких постморальных исследованиях (Berg et al., 2002; Zecca et al., 2005). По данным Zecca et al. (2005), гиперэхогенность коррелировала также с пониженным уровнем нейромеланина в области ЧС. Нейромеланин является полимерным катехоламиновым пигментом, присутствующим в дофаминергических нейронах компактной части ЧС, а также в ряде других катехоламиновых структур — вентральной тегментальной области и голубом пятне. Нейромеланин наряду с универсальным внутриклеточным железосвязывающим белком ферритином регулирует уровень свободного железа в клетке. При патологически повышенном уровне железа антиоксидантные свойства молекулы нейромеланина могут меняться на прооксидантные, дополнительно усугубляя патологические процессы (Fasano et al., 2006; Gaeta, Hider, 2005). При БП дегенерация нейромеланинсодержащих нейронов ведет к потере этого пигмента и к последующему высвобождению железа, что, как считается, лежит в основе гиперэхогенного сигнала от ЧС.

Получение указанных экспериментальных данных позволило инициировать многочисленные прижизненные МРТ-исследования при БП с различными режимами детекции железа. Наиболее широко используемым режимом, определяющим железо, является T2-взвешенный режим — парамагнетические свойства железа приводят к потере T2-сигнала. Если в ранних работах у пациентов с БП получали противоречивые результаты, то в последние годы были разработаны различные модификации режимов, в которых удается получить более четкое различие между патологией и нормой (Niehaus, Boelmans, 2010). Среди этих режимов наиболее часто применяются следующие: T2, $R = 1/T2$, T2*, $R^* = 1/T2^*$, T1p, T2p, SWI (Groger, Berg, 2012). С помощью этих новых возможностей доказана четкая корреляция МРТ-оценки железа в ЧС с уровнем железа по аутопсийным данным, а также способность «железовизуализирующих» режимов МРТ отражать клиническую тяжесть и прогрессирование БП (Langkammer et al., 2010; Rossi et al., 2013; Ulla et al., 2013). С помощью ультразвукового исследования было показано, что феномен ГЧС связан со структурными изменениями в режиме T2 МРТ, соответствующими аккумуляции железа в веществе мозга даже у здоровых лиц без признаков БП (Behnke et al., 2009).

Важным подтверждением взаимосвязи ГЧС с нарушенным метаболизмом железа явились результаты ТКС-исследований у пациентов с СБН. Этому заболеванию свойственно первичное нарушение метаболизма железа, приводящее к снижению его содержания в области ЧС и в других отделах мозга (изменения, противоположные таковым при БП). Оказалось, что в отличие от БП у пациентов с СБН обычно обнаруживается патологическое снижение эхогенности ЧС, которое согласуется с данными МРТ в режиме визуализации железа (Godau et al., 2008a).

3.1.3. Транскраниальная сонография при БП: данные международных исследований

Спорадическая БП. В пионерской работе Becker et al., выполненной у 25 пациентов со спорадической БП, в 48% случаев выявлялся повышенный эхосигнал от области ЧС, тогда как в контрольной группе из 30 человек отчетливая гиперэхогенность была выявлена только у 2 человек (Becker et al., 1995b). В последующие 20 лет изучению феномена ГЧС при спорадической БП и в норме было посвящено значительное количество работ различных исследовательских групп. Роль ГЧС как биомаркера БП подтвердилась у пациентов из разных популяций и этнических групп (Walter et al., 2002; Huang et al., 2007; Kim et al., 2007; Kolevski et al., 2007; Okawa et al., 2007; Ressner et al., 2007; Go et al., 2012). Показана высокая воспроизводимость получаемых ТКС-результатов (Schweitzer et al., 2006; van de Loo et al., 2010). Результаты работ по применению ТКС у пациентов с БП неоднократно обобщались в обзорах и рекомендациях (Becker, Berg, 2001; Walter et al., 2007a; Berg et al., 2008; Vlaar et al., 2009; Berg, 2011). В 2013 г. в международных рекомендациях методу ТКС был присвоен уровень доказательности А в дифференциальной диагностике БП с атипичным и вторичным паркинсонизмом, в ранней диагностике БП и в определении лиц с риском развития БП (Berardelli et al., 2013). Несмотря на это в клинической практике применение ТКС пока всё еще недостаточно распространено. Так, по данным китайского исследования, только 2% врачей, сталкивающихся на практике с БП, используют эту методику (Chen et al., 2012).

Многочисленными независимыми исследованиями, в том числе с дизайном слепых исследований (Prestel et al., 2006), показано, что ГЧС выявляется более чем в 90% случаев спорадической БП, тогда как в группе контроля примерно у 9–10% лиц (разброс от 8 до 15%, по данным разных авторов). Встречаемость ГЧС среди больных БП может варьировать от 68 до 99% в зависимости, например, от популяции, оборудования и принятого разграничительного значения по площади ГЧС. При обобщении результатов ТКС у 1534 больных БП частота встречаемости ГЧС составила в среднем 87%, тогда как среди лиц контрольной группы при обобщении данных 2463 обследованных — только 12% (от 0 до 20%) (Vlaar et al., 2009).

Считается, что площадь ГЧС не меняется и остается стабильной на протяжении заболевания, несмотря на клиническое ухудшение и прогрессирование процесса от начальных стадий до тяжелой инвалидизации. Отсутствие взаимосвязи ГЧС и клинического прогрессирования было доказано в двух проспективных исследованиях, при этом у некоторых пациентов период между двумя последовательными ТКС-исследованиями составил более 8 лет (Berg et al., 2005a; Behnke et al., 2013b). Также ГЧС не коррелирует с тяжестью состояния, оцениваемой клинически по шкале Хен–Яра или UPDRS (Berg et al., 2001a; Schweitzer et al., 2006; Kim et al., 2007; Okawa et al., 2007; Kajimoto et al., 2009; Mehnert et al., 2010), хотя есть несколько работ, определяющих зависимость ГЧС от тяжести состояния при БП (Kolevski et al., 2007; Tsai et al., 2007; Weise et al., 2009). Прямой количественной взаимосвязи с визуализационными данными ГЧС также не показывает. В радиоизотопных исследованиях показано, что площадь ГЧС не коррелирует количественно ни с данными ПЭТ (Behnke et al., 2009), ни с данными ОФЭКТ (Spiegel et al., 2006; Doepp et al., 2008; Lobsien et al., 2012), ни с результатами скинтиграфии сердца (Kajimoto et al., 2009; Behnke et al., 2013a). Следовательно, **ГЧС является маркером самого заболевания** (точнее, стабильным мар-

кером определенного физико-химического состояния области ЧС, определяющего риск развития и факт наличия БП), но не индикатором измененной архитектоники ЧС или гибели нейронов, а также не маркером тяжести и прогрессирования болезни, который мог бы быть использован для оценки степени нейродегенерации.

Кроме динамического изменения площади ГЧС, исследовались соотношения эхосигнала с различными описательными характеристиками клинической картины БП. В единичных работах показано, что ГЧС может быть больше с контралатеральной стороны по отношению к клинической симптоматике (Berg et al., 2001б; Walter et al., 2007б; Kajimoto et al., 2009). Пациенты с акинетико-ригидной формой заболевания могут иметь более симметричную ГЧС, тогда как пациенты с дрожательной формой — более асимметричный эхосигнал в ножках мозга (Walter et al., 2007в). Показано, что площадь ГЧС в случаях раннего начала БП превышает таковую при позднем начале заболевания (Schweitzer et al., 2006; Walter et al., 2007б). Однако в большинстве других исследований эти закономерности подтвердить не удавалось.

Кроме ЧС, у пациентов с БП исследовалась экзогенность ЛЯ: повышение экзогенности от ЛЯ встречалось в 23% случаев (в контроле — 6%) и чаще наблюдалось при акинетико-ригидной форме БП, чем при дрожательной (Walter et al., 2007в; Vlaar et al., 2009). Гипоэкзогенность шва встречалась у больных БП с депрессией в 46% случаев, а у пациентов с БП без депрессии — в 16% (в контрольной группе — в 5%). Гиперэкзогенность ХЯ при БП чаще определялась у лиц с лекарственно-индуцированными психотическими эпизодами, расширение бокового желудочка — у больных БП с деменцией (Walter et al., 2007в).

Возможности дифференциальной диагностики БП с атипичным и вторичным паркинсонизмом, а также с ЭТ будут разобраны далее в соответствующих разделах.

Генетический паркинсонизм. Кроме классических случаев БП, методика ТКС довольно широко исследовалась и при генетическом паркинсонизме. Моногенные формы выявляются с помощью ДНК-диагностики и являются патогенетически более однородными. На сегодняшний день четко идентифицировано 16 генетических локусов, ассоциированных с развитием конкретных моногенных форм паркинсонизма и обозначаемых акронимом PARK (Приложение 3). Для большинства локусов идентифицирован ген и его белковый продукт, но только для некоторых из них определены функции белка (см. Приложение 3) (Иллариошкин и др., 2007; Klein et al., 2009; Lesage, Brice, 2009; Corti et al., 2011).

Чаще всего ТКС использовалась у пациентов с мутациями в генах *SNCA*, *LRRK2*, *GBA*, *PRKN*, *PINK1* и *DJ1* — эти формы являются основными в структуре генетического паркинсонизма (Brockmann, Hagenah, 2010).

Ген *SNCA*. Ген α -синуклеина стал первым геном, для которого было показано сцепление с семейной формой БП. Однако мутации в этом гене встречаются довольно редко (Семенова и др., 2009): на настоящий момент найдены 3 миссенс-мутации, а также небольшое число случаев с дупликациями и трипликациями гена, приводящими к заболеванию. Показано, что с увеличением числа копий гена (от дупликации к трипликации) заболевание может принимать более тяжелую форму и развиваться в более раннем возрасте. В литературе описаны только 2 случая с мутациями *SNCA*, в которых была проведена ТКС (Schweitzer et al., 2007б; Brüggemann et al., 2008). У обоих больных зарегистрирована ГЧС, превышающая нормальные значения (0,22 и 0,46 см²), т.е. по основной ультразвуковой характеристике симп-

томные носители мутаций гена *SNCA* не отличались от таковых при идиопатическом паркинсонизме.

Ген *LRRK2*. Распространенной генетической формой паркинсонизма является аутосомно-доминантная форма *PARK8*, обусловленная мутациями в гене *LRRK2*, а самой часто встречающейся мутацией в этом гене — нуклеотидная замена G2019S. В европейской популяции эта мутация встречается с частотой 0,4–10% в зависимости от наличия или отсутствия семейного анамнеза (Berg et al., 2005b). В большинстве случаев по фенотипическим проявлениям *PARK8*-паркинсонизм близок к обычной клинической картине БП с поздним началом заболевания и с нигральными тельцами Леви на секции (Khan et al., 2005). Пенетрантность мутаций *LRRK2* зависит от возраста и составляет до 30% на пятом десятилетии жизни, около 50% на шестом и 75% на седьмом (Latourelle et al., 2008). У симптомных носителей мутаций в гене *LRRK2* обнаруживается феномен ГЧС с такой же частотой, как при обычной спорадической БП (Berg et al., 2005b; Hedrich et al., 2006; Schweitzer et al., 2007b; Brockmann et al., 2011; Brüggemann et al., 2011; Barrett et al., 2013). У асимптомных носителей мутации без проявлений заболевания площадь ГЧС превышала таковую в контрольной группе и была близка к показателю группы симптомной БП (Brockmann et al., 2011; Brüggemann et al., 2011).

Ген *GBA*. В ряде исследований была показана связь БП с гетерозиготными мутациями в гене лизосомального фермента глюкоцереброзидазы (*GBA*) (Mata et al., 2008; Neumann et al., 2009; Nichols et al., 2009). Интересно, что гомозиготность по мутациям в данном гене приводит к известной аутосомно-рецессивной болезни накопления — болезни Гоше. Описаны случаи коморбидности по обоим заболеваниям, а также частая встречаемость БП в семьях, отягощенных болезнью Гоше (Gan-Or et al., 2008; Goker-Alpan et al., 2008). При проведении многоцентрового исследования выявлена частота встречаемости гетерозиготных мутаций *GBA* при БП 7%, тогда как в общей популяции она составляет около 1%, в связи с чем мутации в гене *GBA* были признаны значимым фактором риска развития БП (Sidransky et al., 2009). Вычислена предположительная пенетрантность мутаций, соответствующая доминантному типу наследования, которая составляет 14% к 60 годам, 21% к 70 годам и 30% к 80 годам (Anheim et al., 2012). При обследовании больных БП с мутациями *GBA* феномен ГЧС был выявлен в 83% случаев (что сопоставимо с классической спорадической БП), а среди асимптомных носителей мутаций *GBA* — только в 22% случаев (Barrett et al., 2013; Kresojevic et al., 2013). При болезни Гоше без БП встречаемость ГЧС несколько выше общепопуляционных значений, что, вероятно, связано с некоторой предрасположенностью к нигростриатной дисфункции при этом заболевании (Barrett et al., 2013; Bottcher et al., 2013).

Гены *PRKN (PARK2)*, *PINK1* и *DJ-1*. В настоящее время принято считать, что мутации в гене *PRKN (PARK2)*, кодирующем белок паркин, являются самой частой причиной развития генетического паркинсонизма. Мутации в гене *PRKN* встречаются при аутосомно-рецессивном паркинсонизме в 20–50% случаев (в такой ситуации речь идет о гомозиготности), при спорадических случаях БП с ранним началом в 2–18% случаев и с поздним началом в 1–2% (Illarioshkin et al., 2003; Dawson, Dawson, 2010). Спорадические случаи БП обычно ассоциированы с гетерозиготностью по мутациям *PRKN*. Среди важных клинических и морфологических особенностей паркинопатий следует отметить раннее и нередко симметричное начало, сравни-

тельно медленное прогрессирование, частое развитие пирамидного синдрома и постурально-кинетического тремора рук, дневные флуктуации выраженности симптомов, высокую чувствительность к леводопе и быстрое появление дискинезий даже на небольших дозах препарата, редкое развитие вегетативных и когнитивных нарушений, отсутствие на секции телец Леви в дегенерирующих нейронах (Яхно и др., 1996; Загоровская и др., 2004).

Сходная клиническая картина характерна и для других, более редких аутосомно-рецессивных форм паркинсонизма, обусловленных мутациями в генах *PINK1* и *DJ-1* (Corti et al., 2011).

Наличие ГЧС было показано у симптомных носителей мутаций *PRKN* в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном и гетерозиготном состояниях (Walter et al., 2004b; Hagenah et al., 2007; Schweitzer et al., 2007b). При этом выявлена закономерность: в случаях гомозиготной мутации площадь ГЧС была больше, чем при гетерозиготной мутации (Walter et al., 2004b; Hagenah et al., 2007). У асимптомных носителей мутаций в гене *PRKN* феномен ГЧС выявлялся только в части случаев, и именно у этих лиц при ПЭТ регистрировался дофаминергический дефицит, тогда как у асимптомных носителей без ГЧС данные ПЭТ были в пределах нормы (Walter et al., 2004b).

Для гомозиготных и гетерозиготных мутаций в гене *PINK1* также характерна ГЧС (Schweitzer et al., 2007b; Hagenah et al., 2008). Феномен ГЧС описан в одном симптомном случае с гетерозиготной мутацией в гене *DJ-1*, площадь гиперэхогенного сигнала составила 0,20 см² (Schweitzer et al., 2007b).

Другие генетические формы паркинсонизма. При редкой форме паркинсонизма – синдроме Перри с мутациями в гене *DCTN1* – описаны 2 sibсa с выраженной ГЧС (Saka et al., 2010). При синдроме Куфур-Ракеба (паркинсонизме с мутациями в гене *ATP13A2*), наоборот, картина ГЧС не выявлена у всех 6 носителей мутации из одной семьи (Brüggemann et al., 2010a).

Премоторная стадия БП. Уже с самого начала ультразвуковых исследований среднего мозга стало понятно, что ГЧС может встречаться и у здоровых лиц: в первой работе Becker et al. (1995) повышенный эхосигнал в области ЧС был обнаружен почти у 7% людей из контрольной группы. Интересно, что спустя 2 года у одного из них появилась соответствующая клиническая картина и была диагностирована БП. Исходя из этого встал вопрос о патогенетической значимости выявления феномена ГЧС у клинически здоровых лиц.

В нормальной популяции ГЧС встречается в среднем у 9–10% лиц в возрасте от 16 до 83 лет (Walter et al., 2007a). Весьма показательно, что, по данным патоморфологических исследований, примерно такова же (10%) доля лиц старше 60 лет без симптоматики БП, у которых на секции случайным образом выявляются тельца Леви и признаки дегенерации нейронов ЧС (Berg et al., 1999a; Behnke et al., 2003). Предполагается, что именно эти лица находятся уже на пресимптоматической (латентной) стадии БП.

В ряде работ показано, что ГЧС ассоциирована с основными факторами риска развития БП: возрастом, мужским полом, генетической предрасположенностью иотягощенным семейным анамнезом. Это подчеркивает значимость ГЧС как надежного биомаркера БП.

Возраст. Предположительно возрастзависимое уменьшение количества дофаминергических нейронов является значимым патогенетическим механизмом в раз-

витии БП. Было показано, что и встречаемость ГЧС увеличивается с возрастом. Если в общей популяции в среднем ГЧС встречается у 9–10% людей, то в группе старше 60 лет она может наблюдаться у 14%, а старше 85 лет — у 25% (Berg et al., 2001a; Behnke et al., 2007). Несмотря на то что в большинстве работ не найдено корреляции степени ГЧС с возрастом, в двух исследованиях такая корреляция всё же была описана (Huang et al., 2007; Hagenah et al., 2010).

Пол. Длительно обсуждается протективное влияние эстрогенов и большая частота встречаемости БП среди мужчин. В двух недавно проведенных широкомасштабных исследованиях у лиц без признаков БП была показана четкая тенденция к более частой встречаемости ГЧС среди мужчин, чем среди женщин (Schweitzer et al., 2007a; Liepelt et al., 2011).

Генетическая предрасположенность. Как уже указывалось выше, у асимптомных носителей мутаций в гене *PRKN (PARK2)* наличие ГЧС сопряжено с дисфункцией nigrostriатной системы по данным ПЭТ (Walter et al., 2004b).

Отягощенный семейный анамнез. Нередко ГЧС имеет место при отягощенном семейном анамнезе, что показывают исследования родственников больных с БП — у них феномен ГЧС выявляется в 4,5 раза чаще (45%), чем в группе здоровых лиц без семейного анамнеза (Ruprecht-Dorfler et al., 2003; Schweitzer et al., 2007a). Еще в одном исследовании также продемонстрирована ассоциация ГЧС с отягощенным семейным анамнезом по БП (Liepelt et al., 2008).

В последнее время накапливается всё больше доказательств того, что у «неврологически здоровых» лиц ГЧС может быть ассоциирована с известными признаками латентной стадии БП, как моторными, так и немоторными, а также с дегенерацией nigrostriатного дофаминергического пути по нейровизуализационным данным. Разберем основные факты, касающиеся взаимоотношений ГЧС и биомаркеров латентной нейродегенерации «паркинсонического» типа.

Гипосмия. В исследовании, включавшем 1204 здоровых добровольца, показано, что ГЧС ассоциирована с низкими баллами по результатам обонятельного тестирования (Liepelt et al., 2011). Кроме того, в этом же исследовании была оценена встречаемость ГЧС среди пациентов с гипосмией — она оказалась втрое выше (>30%), чем в общей популяции. В свою очередь, среди пациентов с сочетанием ГЧС и гипосмии в 70% случаев обнаруживалась nigrostriатная дисфункция по данным ОФЭКТ (Sommer et al., 2004). При 4-летнем проспективном наблюдении у троих из этих 11 человек с комбинацией ГЧС и гипосмии выявлялись паркинсоноподобные двигательные нарушения при неврологическом осмотре (Haehner et al., 2007). Еще в одном исследовании выявлена связь ГЧС с гипосмией в выборке из 1603 здоровых обследованных (ОШ 1,48, ДИ 1,12–1,96) (Berg et al., 2010).

Депрессия. У пациентов с депрессией без признаков паркинсонизма встречаемость ГЧС была статистически значимо выше в сравнении с обследуемыми лицами без аффективных нарушений (40 vs 13%) (Walter et al., 2007c).

Нарушения поведения в REM-фазу сна. Повышенная частота встречаемости ГЧС была обнаружена среди пациентов с нарушениями поведения в REM-фазу сна. В группе из 55 таких пациентов ГЧС выявлена в 37% случаев, тогда как в группе контроля из 165 человек — только в 11% (Stockner et al., 2009). Схожая встречаемость была показана в другом исследовании — 41% среди пациентов с REM-нарушениями vs 10% среди здоровых лиц (Iwanami et al., 2010).

Когнитивные нарушения. В нескольких исследованиях установлена связь ГЧС с легкими нарушениями, выявляемыми при нейропсихологическом тестировании. В задании отставленного воспроизведения обследуемые с ГЧС набирали меньше баллов, чем группа без ГЧС, что свидетельствует об ассоциации ГЧС с негрубым мнестическим снижением (Liepelt et al., 2008). Еще в одной работе у пациентов с депрессией бо́льшая площадь ГЧС соответствовала более выраженным речевым трудностям (Hoerpner et al., 2009).

Двигательные нарушения. Минимальные двигательные нарушения паркинсонического типа могут выявляться у клинически здоровых лиц, предрасположенных к БП, задолго до начала заболевания — их можно выявить при определенных провокационных пробах, т.е. при нагрузках, превосходящих компенсационные возможности nigrostriатной системы. При блокировании дофаминергической передачи нейролептической терапией у пациентов с ГЧС чаще возникали экстрапирамидные осложнения, чем у пациентов без ГЧС (Berg et al., 2001a). В нескольких исследованиях была показана ассоциация ГЧС с двигательными нарушениями, определяемыми при тэппинг-пробе (Hoerpner et al., 2009) и при тестировании по шкале UPDRS (Behnke et al., 2007; Liepelt et al., 2008; Berg et al., 2010). В одном оригинальном исследовании было показано, что у здоровых танцоров с легкой односторонней гипокинезией («dead arm») ГЧС встречалась намного чаще (у 9 из 11), чем у танцоров без гипокинезии (2 из 11); при этом у всех танцоров при неврологическом осмотре каких-либо нарушений выявлено не было (Ruprecht-Dorfler et al., 2007).

Nigrostriатная дисфункция по данным нейровизуализации. Отмеченные клинические ассоциации нашли свое подтверждение и в нейровизуализационных исследованиях. Среди 20 клинически здоровых обследованных с ГЧС в 60% случаев была обнаружена пресинаптическая дисфункция nigrostriатной системы по данным ПЭТ (Berg et al., 1999a; Berg et al., 2002). Спустя 8 лет при повторном проведении ПЭТ у 2 из 12 указанных лиц с ГЧС отмечено значительное асимметричное уменьшение сигнала, и у одного из них была клинически диагностирована БП (Behnke et al., 2010). Еще в одном исследовании при количественной ПЭТ-оценке пресинаптического захвата [^{18}F]-дофа группа с ГЧС по своим показателям расположилась между группой без ГЧС и группой с БП, т.е. у клинически здоровых лиц с феноменом ГЧС наблюдается «промежуточное» состояние дофаминергической системы между нормой и патологией (Behnke et al., 2009).

Трансформация в БП при проспективном наблюдении. Наиболее убедительным подтверждением важной маркерной роли ТКС в индикации приближающейся клинической стадии БП стали данные, полученные Berg et al. (2013): авторы в большом проспективном исследовании показали 17-кратно повышенный риск развития БП у здоровых лиц, имеющих ГЧС. Подробнее эти результаты анализируются в главе 4 (раздел 4.1).

3.1.4. Собственный опыт применения ТКС у пациентов с БП

Нами с начала 2000-х годов проводится систематическая оценка состояния вещества головного мозга с помощью метода ТКС у пациентов с различными формами первичного паркинсонизма (Чечёткин, 2000; Чечёткин и др., 2005; Федотова, 2010; Федотова и др., 2011; Иллариошкин и др., 2013a, б). Всего обследовано свыше 800 больных, лиц из групп риска и здоровых добровольцев. По итогам работы уточнены референсные

Таблица 9. Ультразвуковые характеристики пациентов с БП, ЭТ, атипичным паркинсонизмом и лиц контрольной группы

Ультразвуковые характеристики	Группа			
	БП (n = 88)	ЭТ (n = 37)	атипичный паркинсонизм (n = 28)	контрольная группа (n = 56)
Площадь ГЧС, мм ²	30,9 (0–51)	4,1 (0–31)*	9,5 (0–39)*	6,9 (0–35)*
Встречаемость феномена ГЧС, %	90,9	10,8*	28,0*	4,4 ± 1,6
Ширина III желудочка, мм	4,9 ± 1,5	4,9 ± 2,0	7,2 ± 1,9*	4,4 ± 1,6
Ширина бокового желудочка, мм	16,9 ± 1,8	17,4 ± 2,6	20,6 ± 3,2*	16,6 ± 1,6
Встречаемость гиперэхогенности ЛЯ, %	13,3	11,1	24,0	5,4

* Статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$).

Обозначения: n — число больных в группе с удовлетворительными акустическими окнами.

Примечание. Для площади ГЧС указаны средние величины и их разброс, поскольку статистическое распределение данного признака отличается от нормального распределения.

значения изучаемых ультразвуковых характеристик, установлены их диагностические и прогностические аспекты, проведены широкие клинико-ультразвуковые сопоставления. Получен большой опыт интеграции ТКС в клинические протоколы ведения пациентов с БП и в программы скрининга лиц, предрасположенных к развитию БП.

Сравнение группы БП с группой нормы и вычисление референсных значений для ультразвуковых характеристик. Для решения указанной задачи основную группу с БП составили 100 пациентов, соотношение мужчин и женщин — 40/60, возраст на момент обследования — $56,0 \pm 11,7$ года, возраст начала заболевания — $49,0 \pm 12,1$ года, тяжесть состояния по шкале UPDRS — $41,3 \pm 18,0$ балла, стадия заболевания по шкале Хен–Яра — $2,5 \pm 0,9$. У каждого больного оценивались форма заболевания, темп прогрессирования и наличиеотягощенного семейного анамнеза по БП. Контрольную группу составили 56 неврологически здоровых лиц с удовлетворительными ультразвуковыми височными окнами, необходимыми для оценки структур головного мозга. Соотношение мужчин и женщин в контроле составило 32/24, средний возраст — $55,1 \pm 9,1$ года, группа была сопоставима по полу и возрасту с основной группой пациентов с БП.

В основной группе БП у 12 больных (12%) не оказалось акустических височных окон, необходимых для визуализации интракраниальных структур. Таким образом, ультразвуковые данные были получены для 88 больных. В группе БП и в контрольной группе оценивались площадь ГЧС, ширина III желудочка и боковых желудочков, наличие гиперэхогенности ЛЯ (табл. 9). Группы не различались по ширине желудочков и по частоте встречаемости гиперэхогенности ЛЯ. В то же время площадь ГЧС в группе БП статистически значимо превосходила таковую в контрольной группе ($p < 0,001$). Полученные нами данные подтверждают, что из всех ультразвуковых характеристик именно повышенный эхосигнал в области ЧС является чувствительным и специфичным биомаркером БП. Примеры наблюдавшихся вариантов ГЧС у пациентов с БП представлены на рис. 34.

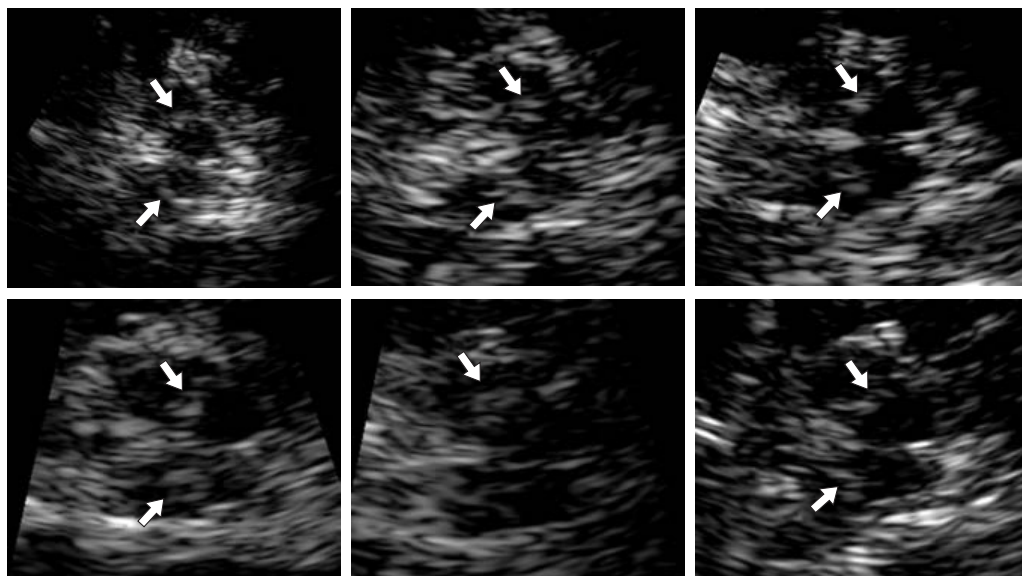


Рис. 34. Варианты визуализации ГЧС у пациентов с БП.

Результаты оценки площади ГЧС в группах нормы и БП позволили с помощью ROC-анализа вычислить оптимальный порог, разграничивающий нормальные и патологические значения площади ГЧС (рис. 35). Он оказался равен 20 мм^2 при чувствительности 90,8% и специфичности 86,5% ($\text{AUC} = 0,931$). Таким образом, значения площади ГЧС $\geq 20 \text{ мм}^2$ могут считаться патологическими, а значения $< 20 \text{ мм}^2$ относятся к нормальным.

С 2007 по 2014 г. в Научном центре неврологии РАМН были обследованы для оценки экзогенности нигральной области 384 пациента с БП и удовлетворительными ультразвуковыми окнами, из них у 356 была выявлена ГЧС, т.е. встречаемость феномена ГЧС среди пациентов с БП составила 92,7%. Обследованы также 193 здоровых добровольца из общей популяции без признаков паркинсонизма, из которых у 27 была выявлена ГЧС – 13,9% случаев (рис. 36).

В европейских рекомендациях указана необходимость получения собственных референсных значений для всех исследуемых ультразвуковых характеристик. В связи с этим из данных контрольной группы были получены (90-й перцентиль) пороговые значения для ширины III желудочка и бокового желудочка в двух возрастных группах – до 60 лет включительно ($n = 76$) и старше 60 лет ($n = 39$). Для III желудочка пороговое значение составило 6 мм в группе до 60 лет и 9 мм в группе старше 60 лет. Для бокового желудочка оно составило 18 и 22 мм соответственно.

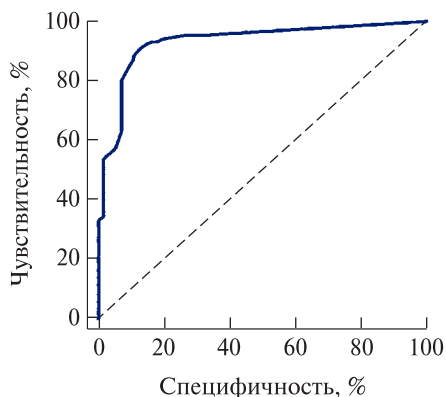


Рис. 35. ROC-кривая для метода ТКС с определяющей переменной – площадью ГЧС.

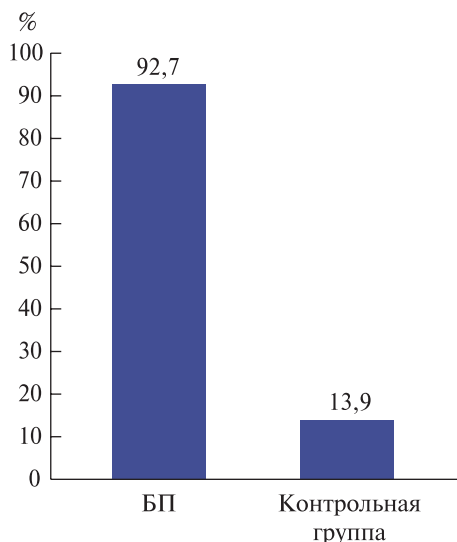


Рис. 36. Частота встречаемости феномена ГЧС в группе БП и в контрольной группе.

Желудочки считались расширенными при значениях, равных или превышающих указанные величины.

Клинико-ультразвуковые сопоставления в группах раннего и позднего паркинсонизма. В связи с предполагаемыми различиями этиопатогенеза ранних и поздних форм первичного паркинсонизма основная группа БП была распределена на две подгруппы по возрасту начала болезни: ранний паркинсонизм с манифестацией до 45 лет (35 больных) и поздний паркинсонизм с манифестацией в 45 лет и старше (53 пациента). Важно отметить, что группы не различались по клиническим характеристикам, кроме возраста на момент обследования ($44,8 \pm 8,1$ vs $62,1 \pm 8,3$ года) и возраста начала заболевания ($36,7 \pm 8,0$ vs $55,6 \pm 8,0$ года). Из всех ультразвуковых характеристик подгруппы различались только по встречаемости феномена ГЧС: в подгруппе раннего паркин-

сонизма встречаемость была статистически значимо ниже (80,1%), чем при позднем паркинсонизме (98,1%), $p < 0,001$.

При клинико-ультразвуковом сопоставлении в подгруппе позднего паркинсонизма не было обнаружено связи между значением площади ГЧС и клиническими характеристиками. Полученные данные полностью согласуются с общепринятым мнением по поводу этого маркера как стабильного индикатора определенного неблагоприятного фона («нигрального неблагополучия»), не отражающего прогрессирующую гибель клеток, но указывающего на наличие паркинсонического патологического процесса.

Напротив, в группе раннего паркинсонизма была показана положительная корреляционная связь между площадью ГЧС и возрастом на момент исследования ($R = 0,46$; $p = 0,01$), длительностью заболевания ($R = 0,42$; $p = 0,01$), тяжестью состояния по шкале UPDRS ($R = 0,55$; $p = 0,002$) и по шкале Хен–Яра ($R = 0,47$; $p = 0,005$). Графики полученных зависимостей представлены на рис. 37. Все четыре корреляции площади ГЧС с динамическими клиническими характеристиками, впервые полученные нами при раннем паркинсонизме, с большой вероятностью указывают на динамическое увеличение гиперэхогенного сигнала в процессе заболевания. Возможно, увеличение ГЧС при прогрессировании раннего паркинсонизма отражает вторичный характер железоопосредованных нарушений по отношению к генетическим — роль последних в генезе паркинсонизма с ранним началом, как известно, чрезвычайно высока (Иллариошкин, 2003).

Таким образом, низкая встречаемость ГЧС и динамическое увеличение ее площади при раннем паркинсонизме и, напротив, высокая встречаемость и стабильность ГЧС при позднем паркинсонизме говорят о существенных различиях в механизмах развития и прогрессирования указанных возрастных вариантов первичного паркинсонизма.

Дополнительно в общей группе БП был проведен анализ фенотипических различий пациентов с выявленной ГЧС (80 больных) и без ГЧС (8 больных). Анализ показал, что для пациентов с ГЧС характерно более позднее начало заболевания, более тяжелая клиническая симптоматика и большая ширина бокового желудочка. По другим характеристикам группы между собой не различались.

Нами исследовалась взаимосвязь между латерализацией кли-

нических проявлений БП и стороной, наибольшей по площади ГЧС. Каких-либо корреляций между клинической и ультразвуковой асимметрией выявлено не было ($p > 0,05$). Хотя в единичных ранних работах по ТКС отмечалась связь между клинически доминирующей стороной и большей контралатеральной площадью ГЧС, большинство исследователей такой связи не находят.

Генетико-ультразвуковые сопоставления при первичном паркинсонизме. Важным и пока малоизученным вопросом является роль ГЧС в диагностике генетических форм БП, связанных с мутациями в известных «паркинсонических» локусах. В нашей работе была исследована группа пациентов с достоверно верифицированными генетическими формами первичного паркинсонизма. В эту группу вошли пациенты с мутациями в генах *PRKN* ($n = 6$), *LRRK2* ($n = 3$) и *GBA* ($n = 14$). У одного носителя мутации в гене *GBA* не оказалось ультразвуковых височных окон, поэтому данные ТКС представлены для 22 пациентов (табл. 10). При рассмотрении ультразвуковых характеристик в различных по мутациям подгруппах оказалось, что феномен ГЧС выявлялся у большинства пациентов с мутациями *LRRK2* и *GBA*, тогда как у носителей мутаций в генах *PRKN* феномен ГЧС присутствовал только в половине случаев. Несмотря на малочисленность подгрупп, можно отметить, что по частоте встречаемости феномена ГЧС подгруппы *LRRK2* и *GBA* были близки к рассмотренной ранее подгруппе позднего паркинсонизма, тогда

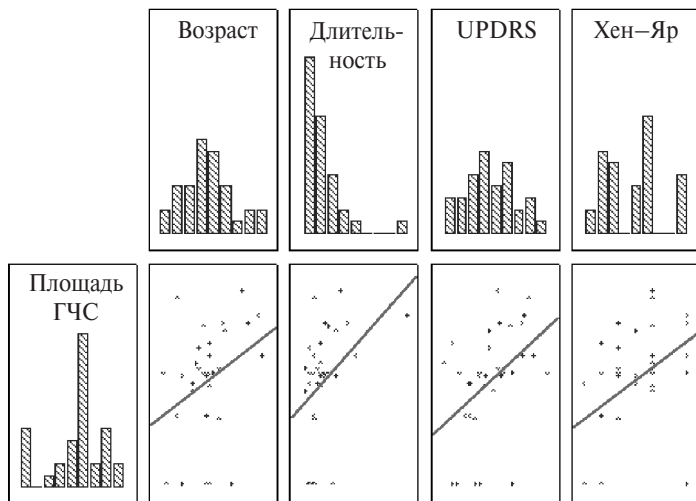


Рис. 37. Результаты корреляционного анализа в группе раннего паркинсонизма. Показаны прямые корреляционные зависимости площади ГЧС от возраста на момент осмотра, длительности заболевания, тяжести состояния по шкале UPDRS и стадии заболевания по шкале Хен–Яра.

Таблица 10. Гиперэхогенность ЧС у симптомных и асимптомных носителей мутаций в генах паркинсонизма

Ген	Доля обследованных с наличием ГЧС
Больные с выявленными мутациями	
<i>PRKN</i>	3/6
<i>LRRK2</i>	3/3
<i>GBA</i>	11/13
Клинически здоровые носители мутаций	
<i>PRKN</i>	0/3
<i>LRRK2</i>	1/3
<i>GBA</i>	3/6

как подгруппа *PRKN* — к раннему паркинсонизму. Это логично укладывается в представления о *LRRK2*- и *GBA*-ассоциированном паркинсонизме как о более типичных вариантах, сходных с классической спорадической БП, и о *PRKN*-паркинсонизме как о фенотипически обособленной форме болезни. Таким образом, различия между генетическими формами находят свое отражение и в ультразвуковых характеристиках. Следует отметить, что низкая частота встречаемости ГЧС у лиц с мутациями в гене *PRKN* с учетом относительно высокой распространенности паркинопатий осложняет выявление доклинических асимптомных носителей мутаций с помощью ТКС. Кроме того, подобными случаями паркинопатий (наряду с диагностическими ошибками) частично объясняется «не 100%-ная» встречаемость ГЧС при БП.

В результате ДНК-диагностики среди клинически здоровых родственников пациентов с БП первой степени родства были выявлены 12 асимптомных носителей мутаций: 3 в гене *PRKN*, 3 в гене *LRRK2* и 6 в гене *GBA*. Как видно из табл. 10, у асимптомных носителей мутаций феномен ГЧС был весьма редок. Дисбаланс между низкой частотой встречаемости ГЧС у асимптомных носителей мутаций *LRRK2* и *GBA* с одной стороны и высокой частотой ГЧС у манифестировавших носителей — с другой, вероятно, связан с неполной пенетрантностью этих мутаций. Среди гетерозиготных носителей мутаций в гене *PRKN* нами не было выявлено ни одного случая с ГЧС, что соответствует редкости ГЧС и у манифестировавших носителей мутаций *PRKN*. По-видимому, манифестация паркинопатий представляет собой сложный многофакторный процесс, весьма отличный по своему молекулярному патогенезу от ГЧС-позитивных случаев БП.

Приведем клинический пример, иллюстрирующий семейный случай моногенного паркинсонизма с классической ультразвуковой картиной в виде ГЧС.

Больная Д.Н., 38 лет, впервые стала отмечать дрожание в правой руке и чувство напряжения в правой ноге около 10 лет назад. Спустя полгода присоединились затруднения при ходьбе, уменьшающиеся после сна. Тогда же был поставлен диагноз БП и назначен пирибедил, на фоне которого состояние несколько улучшилось, но оставалось дрожание правой руки. Через 2 года от начала заболевания были назначены амантадин и леводопа (300 мг в день) с положительным эффектом. Уже через год после назначения леводопы появились феномены истощения дозы (в некоторые приемы препарат действовал менее 3 ч) и включения-выключения. В 32 года стала замечать появление скованности в левой руке, а также в мышцах шеи — к схеме лечения добавлен прамипексол (3 мг/сут) с положительным эффектом, пирибедил отменен. В возрасте 36 лет стала отмечать произвольные движения в правых руке и ноге по окончании действия дозы леводопы, в связи с чем поступила на стационарное лечение для коррекции терапии. В тот момент при *неврологическом осмотре* отмечались выраженные олигобрадикинезия и ригидность, больше в правых руке и ноге, дрожание покоя обеих рук с акцентом справа, выраженная постуральная неустойчивость, застывания при ходьбе, двусторонний ахейрокинез, пропульсии; на пике действия леводопы — выраженные хореоатетоидные гиперкинезы в правых руке и ноге. В связи с моторными флуктуациями и лекарственными дискинезиями больная была переведена на терапию леводопой/карбидопой/энтакапоном (50 мг леводопы 4 раза в день) с положительным эффектом. Тогда же **проведена ТКС**, по результатам которой выявлена ГЧС: слева 28 мм², справа 18 мм². По результатам ДНК-исследования у пациентки была выявлена мутация G2019S в гене *LRRK2*. Примерно спустя 9 лет от начала заболевания (в возрасте 37 лет) проведена двусторонняя стереотаксическая имплантация электродов во внутренний сегмент бледного шара, и на фоне глубокой стимуляции мозга практически полностью регрессировали лекарственные дискинезии и улучшилась общая двигательная активность.

В связи с выявлением мутации в гене *LRRK2* больная была включена в группу генетического паркинсонизма, а родителям больной были проведены ТКС и ДНК-диагностика. При детальном неврологическом осмотре ни у кого из родителей не было выявлено признаков двигательного дефицита. У отца, 64 лет, выявлена мутация в гене *LRRK2*, по результатам ТКС изменений экзогенности не обнаружено. У матери, 61 года, мутаций не выявлено, а по результатам ТКС обнаружен двусторонний феномен ГЧС (слева 30 мм², справа 27 мм²). При этом по материнской линии паркинсонизмом также страдала тетя больной (родословная семьи представлена на рис. 38).

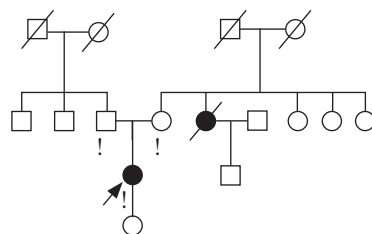


Рис. 38. Родословная семьи Д. Стрелкой указан пробанд, восклицательным знаком — обследованные лица.

Приведенное наблюдение весьма показательно. Пример больной четко свидетельствует, что сочетание нескольких биомаркеров (генетической предрасположенности и ГЧС) повышает риск развития тяжелых и ранних форм паркинсонизма. На примере здорового отца пациентки (носителя мутации) в сравнении с дочерью видно, что ГЧС не является прямым и непосредственным отображением генетического статуса, и отсутствие этого феномена, по-видимому, может снижать риск развития заболевания. Наличие же ГЧС у матери пациентки может свидетельствовать о неучтенных дополнительных факторах, предрасполагающих к развитию БП (так как отягощенный семейный анамнез наблюдался именно по материнской линии). Приведенный пример пациентки и ее клинически здоровых родителей свидетельствует, что ни ГЧС, ни мутация в гене аутосомно-доминантной формы паркинсонизма не являются самодостаточными биомаркерами заболевания, и для выявления лиц с риском развития БП желательно использовать комбинацию нескольких биомаркеров.

Для сравнения целесообразно представить еще один клинический пример моногенного паркинсонизма с мутацией в гене *PRKN* (*PARK2*), характерной клинической картиной паркинотии и отсутствием ГЧС при ультразвуковом исследовании.

Больной Д., 24 лет, поступил в клинику с жалобами на общую скованность, обездвиженность вне приема препаратов и выраженные непроизвольные генерализованные движения на фоне их действия. Начало заболевания в возрасте 8 лет, когда впервые появилось дрожание рук, усиливавшееся при волнении, письме, нагрузках. Затем изменилась походка (стал припадать на левую ногу), по вечерам стал отмечать болезненные судороги в ногах и сведение стоп. По месту жительства после исключения ГЛД *ex juvantibus* был назначен препарат леводопы дважды в день (суточная доза составила 125 мг леводопы). На фоне лечения состояние больного значительно улучшилось, уменьшилась скованность. С течением времени в связи с постепенным нарастанием симптоматики и уменьшением времени действия леводопы разовую дозу и кратность приема препарата постепенно увеличивали. Около 7 лет назад к терапии были добавлены прамипексол 3 мг/сут и амантадин до 500 мг/сут с положительным эффектом. В последнее время доза леводопы составляет 2000 мг/сут (больной произвольно корректирует схему лечения), стали отмечаться выраженные моторные флуктуации — тяжелые «off»-состояния с болезненной дистонией, акинезией, вегетативными и психотическими реакциями сменяются периодами значительно выраженных лекарственных реактивных дискинезий. *Семейный анамнез* не отягощен. *Неврологический статус:* «On»-период: легкая гипомимия, глазные щели равные, глазодвигательных нарушений нет. Речь несколько смазанная, элементы тахифазии, иногда трудности инициации произнесения первого слова. Движения в конечностях в полном объеме. Легкая мышечная ригидность с феноменом «зубчатого колеса» в левой руке. Тремора нет. Рефлексы живые, симметричные. Координаторных и чувствительных нарушений нет. Темп ходьбы не замедлен, ахейрокинеза нет. На пике действия

леводопы появляются размашистые генерализованные хореоформные гиперкинезы с акцентом слева. «Off»-период: лицо маскообразное, тризм, речь плохо модулирована, дизартрична, односложна. Грубая акинезия, полное отсутствие активных движений в руках и ногах, необходима посторонняя помощь, ходьба невозможна (падает). Грубая мышечная ригидность в руках и ногах со значительным ограничением объема пассивных движений, мышцы напряжены, контурируются. Дистоническая установка стоп. Периоды выключения сопровождаются паническими атаками и психотическими реакциями; когнитивных нарушений нет.

ДНК-диагностика выявила протяженную гетерозиготную делецию с 3-го по 7-й экзон в гене *PRKN* (секвенирование на поиск точковых мутаций не проводилось).

ТКС: желудочковая система не расширена (ширина III желудочка — 3,6 см, ширина боковых желудочков — 16,8 и 15,6 мм); гиперэхогенности ЧС и ЛЯ с двух сторон не выявлено.

Таким образом, феномен ГЧС — доказанный, стабильный и высокоинформативный биомаркер БП, который может применяться как для ранней диагностики клинической стадии заболевания и его дифференциальной диагностики, так и с целью идентификации лиц, находящихся в латентной стадии нейродегенеративного процесса и составляющих группу риска по развитию БП. Следует при этом подчеркнуть, что результаты ТКС-сканирования при БП нельзя абсолютизировать. Так, например, в редких случаях при наличии всех достоверных критериев БП эхогенность ЧС может оказаться нормальной. Одной из очевидных причин является выраженная гетерогенность первичного паркинсонизма — некоторые генетические варианты, клинически не отличающиеся от классической картины БП, развиваются по особым механизмам и не затрагивают процессы аккумуляции и связывания железа в области ЧС. Есть и некоторые другие вопросы, нуждающиеся в тщательной оценке. Поэтому трактовка результатов ТКС при паркинсонизме всегда должна проводиться в строгом клиническом контексте.

3.2. Эссенциальный тремор

Болезнь Паркинсона очень часто приходится дифференцировать с другим чрезвычайно распространенным возрастзависимым экстрапирамидным заболеванием — ЭТ. Распространенность ЭТ у лиц старше 40 лет может составлять, по разным данным, от 0,5 до 6%, достигая 8–13% на 8–9-м десятилетиях жизни. Наиболее типичными локализациями тремора являются руки и голова, реже мимические мышцы, голосовые связки, ноги; для сравнения — при БП типично дрожание рук, ног, туловища и нижней челюсти. При ЭТ дрожание рук имеет симметричный постурально-кинетический характер, с интенционным компонентом и частотой осцилляций 6–8 Гц; при БП обычно наблюдается асимметричный изолированный тремор покоя с частотой 4–6 Гц, который подавляется движением. Положительный эффект при приеме алкоголя подтверждает диагноз ЭТ, а эффект леводопы — диагноз БП (Шток и др., 2002; Иванова-Смоленская и др., 2007; Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011). Четкое нозологическое разграничение этих частых заболеваний имеет принципиальное значение, поскольку подходы к терапии, прогноз и ожидаемое качество жизни совершенно различны.

Особенно сложна дифференциальная диагностика ЭТ с ранними стадиями дрожательной формы БП. Диагностические сложности также вызывают случаи БП с предшествующим односторонним постуральным тремором или случаи ЭТ, в клинической картине которых с течением времени формируется тремор покоя.

Кроме классического и нозологически самостоятельного варианта ЭТ, сегодня очевидно существование особого варианта болезни, непосредственно связанного с паркинсонизмом (Louis, Frucht, 2007; Shahed, Jankovic, 2007; Minen, Louis, 2008; Deuschl, Elble, 2009). Речь идет о развитии «смешанного» синдрома **«эссенциальный тремор—болезнь Паркинсона» (ЭТ—БП)** (Fekete, Jankovic, 2011). Существование такого варианта объясняют тем, что ЭТ является собирательным фенотипом с гетерогенным патогенезом, и в некоторых случаях патогенетические механизмы ЭТ могут быть близки к БП.

Взаимосвязь ЭТ и БП подтверждается следующими клиническими наблюдениями.

- Описаны случаи постепенной трансформации ЭТ в БП, когда изолированный постуральный тремор рук на протяжении ряда лет предшествовал симптоматике БП. Интересно, что в некоторых случаях период между ЭТ и присоединением БП был достаточно мал (в 30% случаев менее 5 лет), в других же, наоборот, ЭТ мог появляться задолго до присоединения симптомов БП (в 39% случаев более 20 лет) (Louis, Ottman, 2013). Существуют данные о 4-кратном увеличении риска развития и частоты встречаемости БП у пожилых пациентов с ЭТ (Louis, Frucht, 2007; Rocca et al., 2007; Minen, Louis, 2008).
- У некоторых больных с ЭТ могут выявляться минимальные признаки БП. Так, по данным функциональной нейровизуализации (ПЭТ и ОФЭКТ), среди больных ЭТ обособляется группа пациентов с типично «паркинсоническим» дофаминергическим дефицитом (Shahed, Jankovic, 2007). При выполнении двигательных проб у некоторых больных ЭТ выявляется легкая асимметричная замедленность (Jimenez-Jimenez et al., 2010). При тестировании обоняния среди больных ЭТ также выявляется определенный процент со сниженными показателями, сходными с таковыми при БП (Deuschl, Elble, 2009).
- Наблюдаются отдельные семьи, в которых перемежаются случаи ЭТ и БП в нескольких поколениях. Среди родственников пациентов с БП случаи ЭТ встречаются чаще в сравнении с общепопуляционной распространенностью ЭТ (Shahed, Jankovic, 2007; Spanaki, Plaitakis, 2009).

С современных позиций случаи трансформации ЭТ в БП рассматривают в рамках клинического спектра синуклеинопатий, так как в ряде наблюдений при патоморфологических исследованиях в мозге больных ЭТ обнаруживаются тельца Леви (Louis, Ottman, 2013). В Леви-негативных случаях ЭТ при патоморфологическом исследовании могут наблюдаться дегенерация клеток Пуркиньи и разрастание глии Бергмана (Louis, 2014). Существенно меньше данных об обратной трансформации — присоединении выраженного постурально-кинетического тремора рук, характерного для ЭТ, к клинической картине БП. Скорее всего эту «трансформацию» стоит рассматривать как случайное сочетание двух нозологий.

До сих пор не решен вопрос о патогенезе ЭТ. Неясно, является ли это заболевание следствием вариабельной нейродегенеративной патологии или представляет собой своеобразный нейрофизиологический феномен с патологической осцилляторной активностью определенных групп нейронов (потенциально обратимой) (Deuschl, Elble, 2009).

Основными инструментальными методами дифференциальной диагностики ЭТ и БП до последнего времени были ОФЭКТ и ПЭТ, позволяющие в случаях БП выявлять дофаминергический дефицит в нигростриатной системе. Информативность

этих радиолигандных методов в дифференциальной диагностике рассматриваемых заболеваний, по разным оценкам, составляет около 90% (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011), однако они остаются малодоступными из-за высокой стоимости и серьезных технических сложностей.

В последние годы достойное место в дифференциальной диагностике БП с ЭТ заняла ТКС. Использование ТКС рекомендуется в ряде обзоров и клинических алгоритмов, предложенных международными рабочими группами: отсутствие ГЧС — ведущей ультразвуковой характеристики БП — позволяет диагностировать ЭТ и дифференцировать его от БП приблизительно в 85–90% случаев.

В первом исследовании, проведенном у 20 больных ЭТ в 2004 г., ГЧС обнаруживалась только в 10% случаев, т.е. частота встречаемости данного феномена была сопоставима с контрольной группой и резко отличалась от таковой в группе с БП — 93% (Niehaus et al., 2004; Stockner, Wurster, 2010). Еще в одной работе ГЧС вообще не была найдена ни у кого из 19 обследованных пациентов с ЭТ (Okawa et al., 2007). Чуть бо́льшая частота встречаемости ГЧС при ЭТ (16%) по сравнению с контрольной группой (3%), показанная в работе Stockner et al. (2007), была объяснена повышенным риском развития БП у пациентов с ЭТ.

В исследовании Doepp et al. (2008) сравнивались данные, полученные с помощью ТКС и ОФЭКТ, в большой группе пациентов с БП и ЭТ. Из 42 пациентов с дофаминергическими нарушениями по данным ОФЭКТ у 36 была обнаружена ГЧС, тогда как из 29 пациентов с нормальными ОФЭКТ-показателями у 27 была выявлена нормальная эхогенность области ЧС. Исходя из этих значений рассчитанные чувствительность и специфичность метода ТКС в дифференциальной диагностике ЭТ и БП составили 86 и 93% соответственно (Doepp et al., 2008).

Эти результаты были воспроизведены еще в нескольких работах: встречаемость ГЧС в группе с ЭТ составляла 13–15%, в контрольной группе — 8–10% (Budisic et al., 2009; Luo et al., 2012; Chitsaz et al., 2013).

Интересные данные получены Kim et al. при исследовании у пациентов с ЭТ взаимосвязи выявляемого феномена ГЧС с рядом немоторных проявлений, свойственных БП, и факторами риска развития паркинсонизма (Kim et al., 2012). Оказалось, что ГЧС коррелировала с многими маркерами БП, особенно с депрессией, констипацией и отягощенным семейным анамнезом по паркинсонизму. Полученные корреляции еще раз подтверждают то, что ГЧС может являться маркером предрасположенности к развитию БП, в том числе и среди больных ЭТ.

Появились работы, исследующие пациентов со «смешанным» синдромом ЭТ–БП. Было показано, что в такой группе ГЧС встречается в повышенном проценте случаев (67%), приближающемся к таковому при БП, а дополнительно у пациентов с синдромом ЭТ–БП часто визуализируется гипоехогенность шва (39%). При синдроме ЭТ–БП чаще наблюдался семейный анамнез, увеличивались длительность заболевания и степень тяжести по шкале Хен–Яра (Lauskaite et al., 2014). Еще в одной работе при сопоставлении группы ЭТ–БП, не отличавшейся по моторным и немоторным проявлениям от группы БП без предшествующего ЭТ, встречаемость ГЧС в группах была одинаковой; различие было лишь по ширине III желудочка — при ЭТ–БП он был достоверно шире (Wurster et al., 2014). Полученные результаты свидетельствуют о том, что синдром ЭТ–БП, а также сочетание ЭТ с феноменом ГЧС могут рассматриваться в спектре единой патологии, близкой к БП.

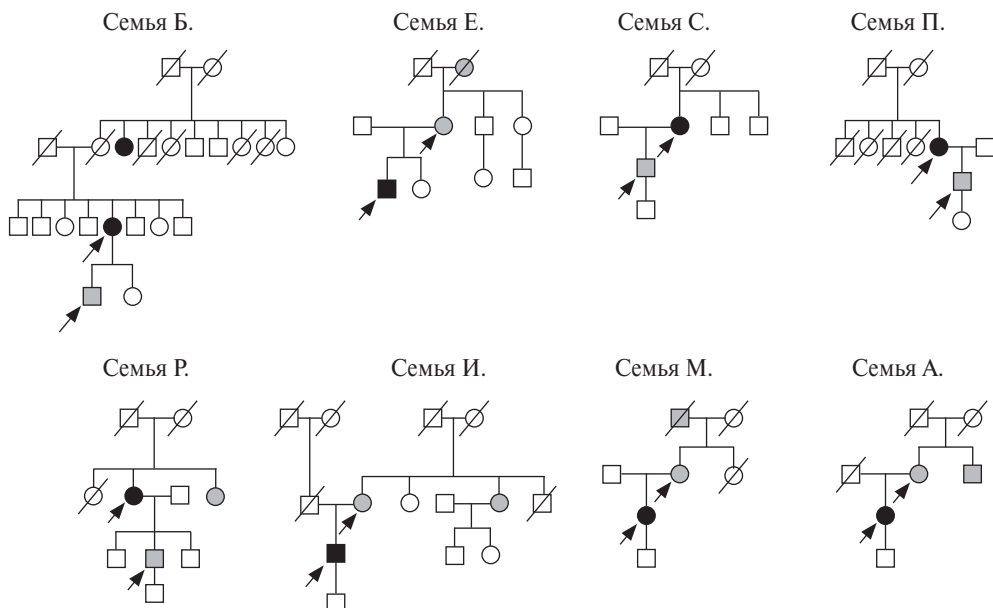


Рис. 39. Родословные обследованных семей со случаями ЭТ и БП. Стрелками обозначены обследованные больные; символы черного цвета – случаи БП, серого цвета – случаи ЭТ.

В наших исследованиях в группу ЭТ вошли 39 пациентов. Соотношение мужчин и женщин составило 13/26, средний возраст – $56,3 \pm 17,4$ года. Эта группа сопоставлялась с группой БП (88 детально обследованных больных БП с хорошим ультразвуковым окном, описанных в предыдущем разделе). Группы ЭТ и БП оказались сопоставимы по полу и возрасту, их ультразвуковые характеристики представлены в табл. 9 на стр. 72. Группа ЭТ отличалась от группы БП меньшей площадью ГЧС ($p < 0,001$) и меньшей встречаемостью феномена ГЧС ($p < 0,001$). Группы не различались по ширине желудочков и гиперэхогенности ЛЯ. Таким образом, в нашей работе была подтверждена низкая частота встречаемости ГЧС у пациентов с ЭТ (около 11%), при этом другие ТКС-характеристики не играли решающей роли в дифференциальной диагностике БП и ЭТ. Чувствительность и специфичность метода ТКС в дифференциальной диагностике ЭТ и БП по отсутствию ГЧС составили 89,2 и 90,9% соответственно.

В нашей работе впервые проведено исследование серии семейных случаев, когда в родословных присутствовали больные как ЭТ, так и БП (рис. 39). Для этого была сформирована и обследована особая подгруппа из 8 больных ЭТ и подгруппа из их 8 родственников с БП (первая степень родства). Средний возраст в подгруппе ЭТ составил $52,2 \pm 22,0$ года, а в родственной ей подгруппе БП – $52,8 \pm 17,1$ года. Результаты ТКС больных ЭТ и их родственников с БП представлены в табл. 11. В одном случае БП и в одном случае ЭТ качество акустических височных окон не позволило однозначно судить об экзогенности в области ЧС, поэтому ультразвуковые данные были получены только у 7 больных с ЭТ и у 7 – с БП. Как видно из приведенной таблицы, из 7 случаев ЭТ феномен ГЧС обнаруживался у 5 больных, и в подгруппе БП была зарегистрирована точно такая же статистика. При этом полученная встречаемость феномена ГЧС в подгруппе больных ЭТ, имевших родственников с БП (72,4%), статистически значимо превышала

Таблица 11. Площадь ГЧС и возраст больных в семьях с ЭТ и БП

Обследованные семьи	БП		ЭТ	
	возраст, годы	ГЧС, мм ²	возраст, годы	ГЧС, мм ²
Семья Б.	46	27 (+)	18	26 (+)
Семья Е.	26	22 (+)	48	28 (+)
Семья С.	62	34 (+)	30	25 (+)
Семья П.	73	31 (+)	43	0 (–)
Семья Р.	78	н/о	53	28 (+)
Семья И.	48	27 (+)	75	н/о
Семья М.	46	17 (–)	79	0 (–)
Семья А.	43	14 (–)	72	24 (+)

Обозначения: н/о — данные ТКС не получены из-за неудовлетворительных акустических окон; (+) — выявленный феномен ГЧС; (–) — отсутствие феномена ГЧС.

встречаемость данного феномена в общей группе ЭТ без семейного анамнеза по БП. Это, по-видимому, указывает на общие с БП патогенетические механизмы, участвующие в том числе и в реализации феномена ГЧС у данной подгруппы пациентов. При сравнении группы больных БП, имевших родственников с ЭТ, с общей группой БП без семейного анамнеза различий по встречаемости ГЧС выявлено не было. Таким образом, сходная частота встречаемости ГЧС у больных ЭТ и БП в таких «смешанных»

семьях еще раз подтверждает определенную патогенетическую близость этих двух заболеваний — по крайней мере для некоторых особых случаев.

Рассмотрим подробнее клинический пример, в котором у дочери наблюдается фенотип БП, а у матери — ЭТ.

Больная А.Н. (дочь), 43 лет, обратилась с жалобами на общую слабость, утомляемость, периодически возникающее дрожание ног, всего тела, скованность, чувство неустойчивости при ходьбе, императивные позывы на мочеиспускание. Считает себя больной с возраста 40 лет, когда появилось ощущение стягивания под коленом слева. Позднее стали беспокоить общая слабость, утомляемость, чувство онемения в левой стопе. Спустя 2 года появился тремор ног в покое (больше слева), чуть позже — тремор покоя левой руки. Диагностирована БП, принимала прамипексол, затем ропинирол, на фоне которых тремор значительно уменьшался, однако в связи с явлениями артериальной гипотонии больная была переведена на прием препарата леводопа (125 мг 3 раза в день), который переносился лучше и уменьшал дрожательный гиперкинез. В последнее время к терапии также добавлен клоназепам 1 мг на ночь. *Неврологический статус:* при выполнении мимических проб лицо симметрично, умеренная гипомимия. Язык при выведении слегка девирует влево. Парезов нет. Умеренно выраженная мышечная ригидность в ногах, больше слева. Умеренная олигобрадикинезия в левых конечностях, легкая — в правых. Сухожильные рефлексы живые, равные. Патологических стопных знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Легкая постуральная неустойчивость. При ходьбе выявляется дистонический гиперкинез в левой руке (забрасывает руку назад).

ТКС: ширина III желудочка — 3,6 мм, ширина боковых желудочков — 15,6 и 16,4 мм, ГЧС справа 14 мм², слева отсутствует.

У матери представленной пациентки (см. ниже) в течение 20 лет имел место типичный ЭТ, который за последний год трансформировался в БП.

Больная А.Л., 72 лет, была осмотрена в клинике по просьбе дочери. *Жалобы* на дрожание головы и подбородка, дрожание рук (больше правой) при письме, приеме пищи, замедленность походки, общую слабость, шаткость при ходьбе, снижение памяти. *Анамнез заболевания:* считает себя больной около 20 лет. Вначале появился тремор головы по типу

«нет-нет», через 10 лет присоединился тремор правой руки при выполнении движений, а еще спустя несколько лет — дрожание в левой руке. Примерно около 15 лет назад была постоянно назначена леводопа (250 мг 3 раза в день), которую пациентка принимала до последнего года без четкого положительного эффекта. Год назад при повторной консультации невролога был установлен диагноз ЭТ, леводопа отменена. В последние несколько месяцев присоединились отчетливая общая замедленность, особенно ходьбы, и дрожание подбородка. *Семейный анамнез*: у дочери (см. выше) диагностирована БП, у родного брата — дрожание рук с 60 лет (связывали со злоупотреблением алкоголем). *Неврологический статус*: обоняние субъективно снижено. Со стороны других черепных нервов патологии нет. Объем движений и сила в конечностях полные, мышечный тонус не изменен. Умеренно выраженная олигобрадикинезия в ногах, легкая — в руках (D>S). Постурально-кинетический тремор рук с интенционным компонентом, больше справа. Тремор головы по типу «нет-нет», тремор голоса, тремор подбородка — как при движениях (речь, жевание), так и в покое. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологических стопных знаков нет. Координаторные пробы выполняет с дисметрией и интенцией с двух сторон. Легкая постуральная неустойчивость, при ходьбе — легкая микробазия, ахейрокинез справа, немного при шаркивает правой ногой. Чувствительность, тазовые функции сохранены.

ТКС: ширина III желудочка — 9,4 мм, ширина боковых желудочков — 21,9 и 20,6 мм. Двусторонняя ГЧС: справа 24 мм², слева 22 мм².

После коррекции схемы лечения (леводопа 50 мг 3 раза/сут, топирамат 25 мг 2 раза/сут, клоназепам 0,5 мг на ночь) состояние улучшилось, уменьшились дрожательный гиперкинез и в небольшой степени общая гипокинезия.

В приведенном клиническом примере у матери пациентки с БП наблюдалась своего рода фенокопия ЭТ с последующей трансформацией в «смешанную» форму ЭТ—БП. Полученные нами ТКС-данные подтверждают определенную этиопатогенетическую связь части случаев ЭТ с первичным паркинсонизмом.

Совсем недавно с помощью ТКС в нашем Центре была детально исследована группа из 23 человек с синдромом ЭТ—БП (Иванова, 2014). Критерии включения в эту группу были следующими: 1) постурально-кинетический тремор рук, сопоставимый по выраженности с тремором покоя или преобладающий над ним; 2) отсутствие ригидности или легкая степень ее выраженности; 3) наличие тремора головы либо отчетливого интенционного компонента тремора рук. У большей части пациентов данной группы констатировалась трансформация ЭТ в БП, и медиана длительности заболевания в таких случаях составила 20 лет (интерквартильный размах 6—30 лет). В этой группе ГЧС была обнаружена у 39% больных, т.е. встречаемость ГЧС почти в 4 раза превышала таковую в группе ЭТ, но не достигала частоты ГЧС при БП. Иными словами, по ультразвуковым характеристикам синдром ЭТ—БП также занимал пограничное положение между этими двумя нозологиями.

3.3. Атипичный паркинсонизм

Очень непростой клинической задачей является проведение дифференциальной диагностики между начальными стадиями БП и первыми признаками атипичного паркинсонизма. К группе атипичного паркинсонизма, составляющего около 15% всех случаев паркинсонизма, относятся 4 самостоятельные нозологические формы экстрапирамидной патологии: мультисистемная атрофия (МСА), ДТЛ, прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и кортикобазальная дегенерация (КБД). Все они

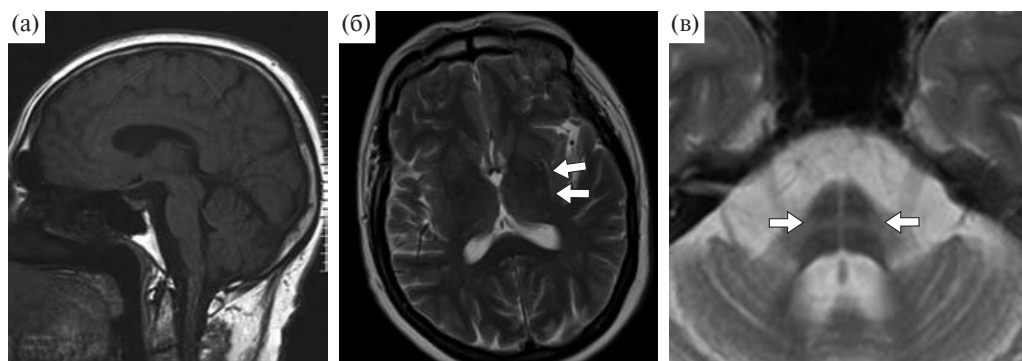


Рис. 40. МРТ головного мозга при МСА. а — уплощение моста мозга. б — гиперинтенсивный сигнал в области скорлупы (стрелки). в — «симптом креста» на аксиальных срезах мозга, лучше всего выявляемый в T2- и диффузионно-взвешенном режиме, формируется сочетанием полосы измененного сигнала от дегенерирующих поперечных волокон моста мозга (стрелки) с перпендикулярной полоской от волокон шва.

отличаются от БП более быстрым развитием симптоматики с неудовлетворительным (или быстропроходящим) ответом на леводопатерапию, существенно более серьезным прогнозом заболевания, меньшей продолжительностью жизни и наличием дополнительных «атипичных» знаков, свидетельствующих о распространенном поражении ЦНС (Litvan, 2005; Colosimo et al., 2011; Wenning et al., 2011).

Болезнь Паркинсона наиболее часто приходится дифференцировать с МСА. Данное спорадическое нейродегенеративное заболевание проявляется вариательной клинической комбинацией леводопарезистентного паркинсонизма, вегетативной недостаточности, мозжечковых и пирамидных знаков (диагностические критерии МСА представлены в Приложении 4) (Gilman et al., 2008). Распространенность МСА составляет 1,9–4,9 на 100 000 населения со средним возрастом начала заболевания 45–60 лет и средней продолжительностью жизни после манифестации заболевания 7–9 лет. В многочисленных патоморфологических исследованиях при МСА стабильно выявляются аргирофильные цитоплазматические включения в олигодендрокитах, содержащие α -синуклеин. Таким образом, согласно современным представлениям, МСА может быть отнесена к группе синуклеинопатий. В основе МСА лежит избирательная дегенерация определенных групп клеток: нейронов компактной части ЧС, скорлупы, нижних олив, собственных ядер моста, клеток Пуркинье мозжечка, симпатических преганглионарных нейронов боковых рогов спинного мозга и вегетативных ядер нижней части ствола. В ряде случаев при МРТ (рис. 40) наблюдаются уплощение моста, симптом «креста», атрофия средних ножек мозжечка и гиперинтенсивный сигнал от скорлупы (Stefanova et al., 2009; Wenning, Stefanova, 2009; Colosimo et al., 2011; Wenning, Fanciulli, 2014).

Еще один вариант синуклеинопатии, вызывающий затруднения с точки зрения дифференцирования с БП и относящийся к общему спектру «болезни телец Леви», — ДТЛ. Данное заболевание характеризуется паркинсонизмом, когнитивными нарушениями с исходом в деменцию, близкую по своим клиническим характеристикам к болезни Альцгеймера, зрительными галлюцинациями, флуктуациями уровня внимания, вегетативными нарушениями (диагностические критерии представлены в Приложении 5) (McKeith et al., 2005). В отличие от БП, при которой деменция появляет-

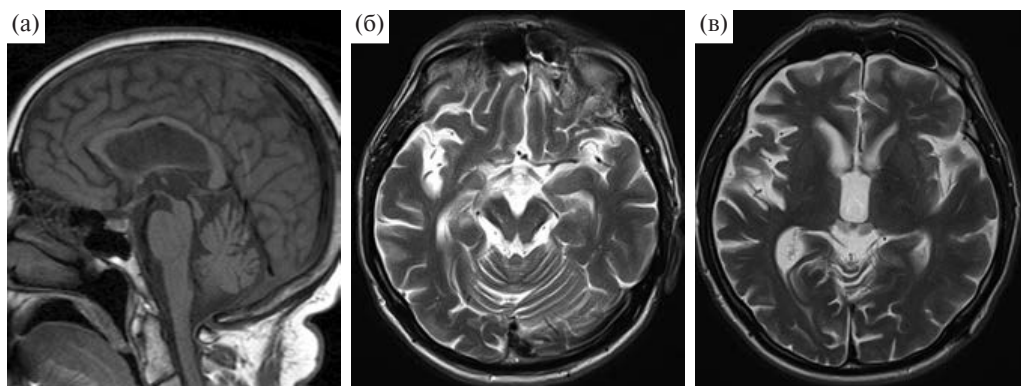


Рис. 41. МРТ головного мозга при ПНП. а — атрофия среднего мозга — силуэт «колибри» или «пингвина». б — расширение межножковой и четверохолмной цистерн. в — выраженное расширение III желудочка.

ся в поздней стадии болезни на фоне выраженного паркинсонического синдрома, у пациентов с ДТЛ деменция может манифестировать одновременно с паркинсонизмом или развиваться в течение 1 года после появления симптоматики паркинсонизма. В списке причин деменций ДТЛ стоит на третьем месте, ее распространенность около 1% среди лиц старше 65 лет. Патоморфологическая картина представлена формированием большого числа телец Леви в нейронах конвекситальных отделов коры, лимбических образованиях, дофаминергических нейронах ЧС, холинергических нейронах базального ядра Мейнерта и вегетативной системе; нередким признаком являются также «альцгеймеровские» изменения — сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки (Левин, 2010; Weisman, McKeith, 2007).

Нередко встречающимся на практике заболеванием, затрудняющим диагностику БП, особенно в ее начальной стадии, является ПНП. Основные клинические характеристики ПНП — симметричный акинетико-ригидный синдром паркинсонизма (особенно типичной является ригидность мышц-разгибателей шеи, придающая больным своеобразную «горделивую» осанку), надъядерный паралич взора (в первую очередь при взгляде вниз), псевдобульбарные нарушения, расстройства ходьбы с ранними падениями, дистония аксиальной мускулатуры с присоединением на поздних стадиях когнитивных и эмоционально-личностных расстройств (диагностические критерии представлены в Приложении 6) (Litvan et al., 1996). По данным различных эпидемиологических исследований, частота встречаемости ПНП составляет около 5 случаев на 100 000 населения. Как правило, заболевают лица среднего и пожилого возраста. В основе клинической картины заболевания лежит характерное топическое распределение дегенеративного процесса, главным образом затрагивающего покрывку среднего мозга, ЧС, бледный шар, КЯ и субталамическое ядро. В нейронах и глиальных клетках обнаруживают цитоплазматические включения из гиперфосфорилированного τ -белка, в норме участвующего в функционировании цитоскелета. Именно накоплением агрегатов τ -белка объясняется характерная гистологическая картина ПНП — формирование нейрофибриллярных клубков в дегенерирующих нейронах и появление шиповидных астроцитов. Согласно современной молекулярной классификации нейродегенеративных заболеваний, ПНП относится к группе таупатий (Иллариошкин, 2003). При МРТ (рис. 41) у пациентов с ПНП может быть отмечена

атрофия среднего мозга с расширением межножковой и четверохолмной цистерн и дилатация III желудочка (Иллариошкин, 2003; Wakabayashi, Takahashi, 2004; Scaravilli et al., 2005; Dickson et al., 2007; Ludolph et al., 2009; Williams, Lees, 2009; Colosimo et al., 2011).

Кортикобазальная дегенерация — редкий вариант нейродегенеративной патологии, также относящийся к таупатиям. Заболевание развивается на 6—8-м десятилетиях жизни. Следует отметить, что термин «дегенерация» в названии болезни может относиться только к подтвержденным патоморфологическим случаям с характерными баллонообразными нейронами (клетками Пика) и астроцитарными бляшками, обнаруживаемыми в префронтальной и премоторной коре, ХЯ и в стволе. В то же время при подозрении на КБД клинически диагностируется «кортикобазальный синдром» (КБС). Среди ключевых клинических признаков выделяют асимметричный прогрессирующий леводопарезистентный паркинсонизм и апраксию (включая апраксию ходьбы), которые сочетаются с дополнительными корковыми расстройствами (нарушение сложных видов чувствительности, феномен «чужой руки», лобные варианты афазии), экстрапирамидными нарушениями (миоклонии, дистония, хореоатетоз, постуральный тремор), пирамидными знаками, нарушением психики. Клиническая картина крайне полиморфна, что значительно осложняет диагностику заболевания (недавно разработанные диагностические критерии представлены в Приложении 7) (Armstrong et al., 2013). При КТ и МРТ у части больных может выявляться асимметричная церебральная атрофия, преимущественно выраженная в задней части лобной и теменной долей на стороне, контралатеральной наиболее пораженной конечности (Litvan, 2005; Scaravilli et al., 2005; Wadia, Lang, 2007; Boeve, 2011; Colosimo et al., 2011).

Таким образом, значительное сходство симптомов БП с клиническими проявлениями атипичного паркинсонизма и отсутствие специфических ранних лабораторно-инструментальных (в том числе нейровизуализационных) биомаркеров этих заболеваний определяют востребованность новых и при этом доступных диагностических технологий.

Существует довольно большое количество зарубежных публикаций, посвященных применению ТКС в диагностике синдромов атипичного паркинсонизма (Berg et al., 2006; Walter et al., 2007; Berg et al., 2008).

В нескольких исследованиях были показаны возможности ТКС в дифференциальной диагностике БП и наиболее распространенных форм атипичного паркинсонизма — МСА и ПНП. В первой работе, опубликованной в 2003 г., были обследованы 16 пациентов с МСА и 9 с ПНП (Walter et al., 2003). В отличие от БП, при которой ГЧС встречалась в 96% случаев, при атипичном паркинсонизме ГЧС наблюдалась только в 9% случаев, а гиперэхогенность ЛЯ, наоборот, при атипичном паркинсонизме встречалась чаще (23 и 77% соответственно). Группы не различались по эхогенности ХЯ, таламуса и ширине III желудочка и боковых желудочков. В схожем исследовании 34 больных с МСА и 21 пациента с ПНП была подтверждена высокая прогностическая значимость следующих комбинаций: комбинации ГЧС с нормальной эхогенностью ЛЯ — для БП (91%), комбинации нормальной эхогенности ЧС и гиперэхогенности ЛЯ — для атипичного паркинсонизма (78%) (Behnke et al., 2005). Низкая встречаемость ГЧС при атипичном паркинсонизме была получена и в японской популяции (Okawa et al., 2007). При рассмотрении отдельно МСА (n = 21) и ПНП (n = 22) было показано следующее: МСА отличается от БП нормальной эхоген-

ностью ЧС — положительная прогностическая значимость этого признака составляет 86%; ПНП отличается от БП дилатацией III желудочка более 10 мм в комбинации с гиперэхогенностью ЛЯ — прогностическая значимость 89% (Walter et al., 2007b). При этом у пациентов младше 60 лет только на основании нормальной эхогенности ЧС можно было отличить МСА или ПНП от БП с **абсолютной** положительной прогностической значимостью — 100% (Walter et al., 2007b).

По обобщенным данным, ГЧС встречается при БП в 93% случаев, при МСА — в 46%, при ПНП — в 45%; напротив, гиперэхогенность ЛЯ при БП встречается только в 21% случаев, тогда как при МСА уже в 72%, а при ПНП даже в 84%; расширенный III желудочек обнаруживается при БП в 11% случаев, при МСА — в 21%, а при ПНП — в 85% (Bouwman et al., 2010). По другим (но схожим) оценкам, при атипичном паркинсонизме ГЧС наблюдается в 30% случаев, а гиперэхогенность ЛЯ значительно чаще — в 79% случаев (Vlaar et al., 2009).

Учитывая высокие показатели чувствительности, специфичности и прогностической значимости ТКС в ретроспективных исследованиях по дифференциальной диагностике БП и атипичного паркинсонизма, были начаты проспективные исследования у пациентов с начальными стадиями паркинсонизма, когда диагноз еще не столь ясен, как на поздних стадиях заболевания. В первое исследование были включены 60 пациентов, длительность наблюдения составила 1 год, по окончании которого уточнялся диагноз с привлечением при необходимости ОФЭКТ и ПЭТ. Эхогенность ЧС показала высокую чувствительность (91%), специфичность (82%) и положительную прогностическую значимость (93%) в дифференциальной диагностике БП и атипичного паркинсонизма. При этом эхогенность ЛЯ не играла существенной роли в диагностике (Gaenslen et al., 2008). Однако столь обнадеживающие результаты были подвергнуты сомнению в следующем проспективном исследовании, в котором чувствительность и специфичность ТКС в дифференциальной диагностике БП ($n = 51$) и атипичного паркинсонизма ($n = 7$) на основании эхогенности ЧС составили 50 и 43% соответственно (Vlaar et al., 2007; Vlaar et al., 2008). Еще в одной работе специфичность находок ГЧС для атипичного паркинсонизма составила 33%, хотя из-за небольшого числа больных в этом наблюдении сложно интерпретировать полученные результаты (Lauckaite et al., 2012). В гораздо более масштабном проспективном исследовании пациентов с неуточненным паркинсонизмом ($n = 241$), у которых окончательным диагнозом были БП, МСА, ПНП, КБД, ДТЛ, сосудистый, лекарственный паркинсонизм и ЭТ, показано, что ГЧС имеет небольшую чувствительность и специфичность для диагноза БП — 40 и 61% соответственно (Bouwman et al., 2013). Возможно, эти невысокие значения были связаны с тем, что учитывался только один параметр — ГЧС. Но вот при использовании **комбинации** трех параметров — ГЧС, гиперэхогенности ЛЯ и дилатации III желудочка — в проспективном исследовании пациентов с БП ($n = 15$), МСА ($n = 9$), ПНП ($n = 7$) и КБД ($n = 5$) метод ТКС показал чувствительность и специфичность, сопоставимые с ПЭТ, — 82 и 85% соответственно (Hellwig et al., 2014).

Не так давно стало понятно, что патология, характерная для ПНП, может проявляться различными фенотипическими вариантами. Наиболее распространенные среди них два — классический фенотип в виде «синдрома Ричардсона», а также более мягкий и близкий к БП фенотип — «ПНП-паркинсонизм». Кроме этих двух вариантов, могут встречаться также «ПНП-кортикобазальный синдром», «изоли-

рованная акинезия с нарушениями ходьбы», «ПНП—прогрессирующая моторная афазия» (Федотова и др., 2009; Liscic et al., 2013). В нескольких работах были продемонстрированы четкие ультразвуковые различия между «синдромом Ричардсона» и «ПНП—паркинсонизмом»: так, для «синдрома Ричардсона» нехарактерна ГЧС (14 vs 73%) и, наоборот, при нем чаще встречаются дилатация III желудочка (71 vs 0%) и гиперэхогенность ЛЯ (67 vs 38%) (Bouwman et al., 2010; Ebentheuer et al., 2010; Kostic et al., 2013; Sastre-Bataller et al., 2013). Полученные различия могут отчасти объяснять не столь высокую специфичность ТКС в дифференциальной диагностике БП с атипичным паркинсонизмом — последний представляет собой весьма неоднородную группу, во многом пересекающуюся с БП. Недавно для дифференциальной диагностики БП и ПНП был вполне обоснованно предложен еще один новый параметр — площадь среднего мозга (Sastre-Bataller et al., 2013). По результатам работы площадь среднего мозга $\geq 4,27$ см² позволяла дифференцировать БП от ПНП со 100% положительной прогностической значимостью, однако предложенный подход требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Кроме ПНП, возможности ТКС исследовались при другой таупатии — КБД. В исследовании Walter et al. было показано, что КБД ($n = 8$) отличается от ПНП ($n = 13$) выраженной ГЧС и нормальной шириной III желудочка (< 10 мм). Положительная прогностическая значимость для каждого указанного ультразвукового параметра составила 80%. По эхогенности ЛЯ, ХЯ и по ширине переднего рога бокового желудочка группы не различались (Walter et al., 2004a).

Как уже указывалось, ДТЛ является своеобразным «продолжением» фенотипического и патогенетического профиля БП; не случайно поэтому, что для ДТЛ также характерен феномен ГЧС. Однако Walter et al. (2006) при ДТЛ чаще наблюдали двустороннюю ГЧС — в 80% случаев, тогда как при БП с деменцией и при БП без деменции — только в трети случаев. Индекс асимметрии (отношение большей площади ГЧС с одной стороны к меньшей площади с другой), равный или выше 1,15, был найден в 69% случаев БП с деменцией и только в 20% случаев ДТЛ. В свою очередь, больные БП без деменции отличались от двух других групп нормальной шириной III желудочка и переднего рога бокового желудочка. В группе пациентов с БП и деменцией найдена корреляция между шириной желудочков и суммой баллов по шкале UPDRS, но не с нейропсихологическими шкалами (Walter et al., 2006).

В Научном центре неврологии РАМН с применением ТКС были обследованы 28 больных атипичным паркинсонизмом: 17 случаев МСА, 6 случаев ПНП и 5 случаев КБС. Диагноз ставился согласно критериям, приведенным в Приложениях 4, 6 и 7. Соотношение мужчин и женщин в общей группе составило 14/14, средний возраст — $60,5 \pm 7,5$ года. Сформированная группа была сопоставима по полу и возрасту с обследованной группой больных БП (см. выше). У одного больного с МСА и у двух с КБС не оказалось ультразвуковых височных окон для проведения ТКС. Ультразвуковые данные оставшейся группы из 25 больных представлены в табл. 9 на стр. 72. Группа атипичного паркинсонизма статистически значимо отличалась от группы БП меньшей площадью и меньшей частотой встречаемости феномена ГЧС, а также расширенными III желудочком и боковыми желудочками; указанные группы не различались по частоте встречаемости гиперэхогенности ЛЯ. Низкая частота встречаемости ГЧС и расширенная желудочковая система в сборной группе атипичного паркинсонизма полностью согласуются с литературными данными. Расширение желудочковой систе-

мы при атипичном паркинсонизме закономерно отражает более обширное мультиструктурное поражение в сравнении с достаточно локальным патологическим процессом при БП, а нормальная (за исключением отдельных случаев) эхогенность ЧС в целом по группе атипичного паркинсонизма указывает на отличные от БП патогенетические механизмы развития этих заболеваний. В нашей группе встречаемость гиперэхогенности ЛЯ при атипичном паркинсонизме оказалась почти вдвое выше в сравнении с БП, хотя различие не достигало статистической значимости. Несмотря на то что в большинстве работ показана существенная роль этой ультразвуковой характеристики в определении группы больных с атипичным паркинсонизмом, некоторыми авторами это не подтверждается. Таким образом, согласно полученным результатам, наиболее точно дифференцировать случаи атипичного паркинсонизма от БП позволяет именно комбинация нормальной эхогенности ЧС с расширенной желудочковой системой, дополнительное значение может иметь гиперэхогенность ЛЯ.

При сравнении отдельных форм атипичного паркинсонизма с БП и между собой были выявлены следующие ультразвуковые закономерности. Больные МСА отличались от группы БП меньшей встречаемостью феномена ГЧС и расширением желудочков мозга, но частота обнаружения гиперэхогенности ЛЯ оказалась сходной. Больные ПНП отличались от группы БП меньшей встречаемостью феномена ГЧС и расширением желудочков, а также большей встречаемостью гиперэхогенности ЛЯ (рис. 42). Из троих больных с КБС у двоих отмечалась двусторонняя ГЧС и в одном случае – незначительное расширение боковых желудочков, тогда как гиперэхогенности ЛЯ не отмечено (т.е. четких различий между КБС и БП получено не было). При сравнении группы МСА с группой ПНП выявлена большая частота встречаемости гиперэхогенности ЛЯ у пациентов с ПНП и тенденция к более широким боковым желудочкам, что также согласуется с литературными данными.

По результатам проведенного логистического регрессионного анализа оказалось, что МСА отличалась от БП наилучшим образом по отсутствию феномена ГЧС и расширенным боковым желудочкам. При этом чувствительность метода ТКС в дифференциальной диагностике этих нозологических форм составляет 83,3%, а специфичность – 90,7%. Пациенты с ПНП отличались от группы БП только расширенными боковыми желудочками с чувствительностью 75% и специфичностью 93%. Таким образом, предложенные нами ультразвуковые диагностические критерии по чувствительности и специфичности сопоставимы с критериями, предложенными в других работах, поэтому они могут рекомендоваться для широкого практического применения.

Рассмотрим клинические примеры больных с вероятными диагнозами МСА, ПНП и КБС и их ТКС-данные, которые иллюстрируют хороший диагностический потенциал вышеприведенных ультразвуковых биомаркеров.

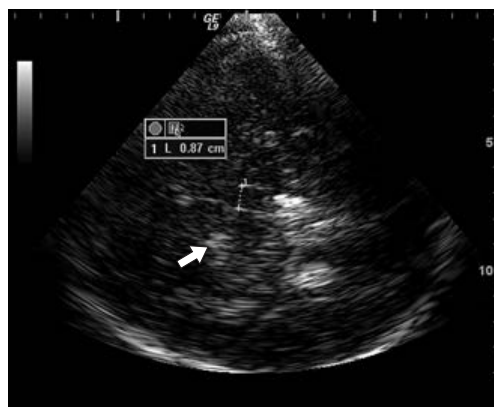


Рис. 42. ТКС пациента с ПНП. Стрелкой обозначено гиперэхогенное ЛЯ, маркерами – расширенный III желудочек (L = 8,7 мм).

Больная И., 68 лет, около 4 лет назад отметила появление дрожания левой руки, чуть позже присоединилось дрожание левой ноги, появились замедленность движений, общая скованность, «неповоротливость». По месту жительства был поставлен диагноз БП и назначена леводопа (100 мг 3 раза/сут) и пирибедил (50 мг 3 раза/сут) — без существенного эффекта. В последующем состояние постепенно прогрессировало: нарастала гипокинезия, появилось дрожание в правой руке и ноге, стали беспокоить головные боли. В последний год отмечает появление колебаний артериального давления — от 160/100 до 75/45 мм рт. ст. В связи с выраженной гипокинезией, общей слабостью, ортостатической гипотензией в последний год пациентке стала требоваться постоянная посторонняя помощь: не могла самостоятельно вставать, садиться, принимать пищу, одеваться. Также в последнее время беспокоят бессонница и постоянная тревога. При МРТ выявляются единичные небольшие очаги в белом веществе обоих полушарий (вероятнее всего сосудистого генеза), отмечается слабое расширение боковых желудочков. В семье подобных заболеваний не наблюдалось.

При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов. Ортостатическая гипотензия: артериальное давление лежа 150/100 мм рт. ст., стоя — 115/85 мм рт. ст. В *неврологическом статусе*: симптом «подушки», гипомимия, гипокинетическая дизартрия, диспросодия, элементы оромандибулярной апраксии, гипофония, назолалия, тремор языка, при выведении язык по средней линии. Четких признаков парезов нет. Грубая гипокинезия. Мышечная ригидность в конечностях (S>D), больше выраженная в руках. Миоклонии в руках, главным образом IV–V пальцев (S>D); единичные миоклонии отмечаются и в ногах. Сухожильные рефлексы с акцентом справа, патологических стопных и кистевых знаков нет, вызываются назолабиальный и хоботковый рефлексы. Пальценосовую пробу выполняет с легкой интенцией с двух сторон, выполнение пяточколенной пробы невозможно из-за резкой гипокинезии. Грубая постуральная неустойчивость. Чувствительных, тазовых нарушений нет.

ТКС: экзогенность ЧС и ЛЯ в норме; ширина III желудочка — 7,2 мм (возрастная норма); боковые желудочки расширены, ширина правого бокового желудочка — 22,1 мм, левого — 23 мм.

Клинический диагноз: МСА.

Больной Т.В., 63 лет, активно жалоб не предъявляет. Со слов родственников, около 2 лет назад появились головные боли, по поводу которых за медицинской помощью не обращался. Около года назад стали замечать неустойчивость при ходьбе с тенденцией к падениям назад и влево, изменилось выражение лица («стеклянные глаза»). Чуть позже присоединились замедленность движений, закрывание глаз. В последние 2 мес пациенту требуется помощь в самообслуживании (самостоятельно не одевается, ест «мимо рта»), стал неадекватен в поведении, неряшлив. Какой-либо терапии на момент осмотра не получает. МРТ: картина смешанной гидроцефалии. ЭЭГ: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга в виде замедления и дезорганизации основного коркового ритма, усиления диффузной медленной активности. Консультация психолога: на фоне значительного снижения темпа психической деятельности выявлено существенное влияние интерференции на процесс слепообразования, нарушение симультанного восприятия, левосторонняя зрительно-пространственная агнозия легкой степени, слабость ассоциативно-вербальной, вербально-логической и моторной деятельности (по динамическому и кинетическому типу), обедненность эмоциональных реакций. По заключению нейроофтальмолога, имеет место синдром Парино.

Общий анамнез: последние 3–4 года отмечаются небольшие подъемы артериального давления до 140/80 мм рт. ст., каких-либо препаратов по этому поводу не принимает. *Неврологический статус.* Отвечает на вопросы односложно; эхолалия, эхопраксия, персеверации, дезориентирован во времени, инертен, трудности при выполнении инструкций (необходимо повторение несколько раз) и в переключении заданий. Апраксия открывания глаз, элементы блефароспазма слева, сменяющиеся редким миганием. Паралич вертикального взора (вверх и вниз), парез горизонтального взора. Надъядерный характер подтверждается симптомом «глаз куклы». Лицо симметрично, гипомимия, рот

приоткрыт. Незатухающий глабеллярный рефлекс, вызываются хоботковый и назолабиальный рефлекс. Гипофония, дизартрия, легкая дисфагия; язык по средней линии. Ригидность шейных мышц, легкий ретроколлиз. Парезов нет. Непостоянный хватательный рефлекс с двух сторон. Легкая ригидность преимущественно в проксимальных отделах рук и ног, паратонии. При пробе на «тэппинг» — низкая амплитуда, скорость выполнения достаточная, декремента нет. При альтернирующих движениях выявляется гипокинезия, больше слева. Сухожильные рефлексы снижены симметрично в руках и ногах; четких патологических рефлексов нет. При вставании со стула — симптом «ракеты». Пальценосовую пробу выполняет с дисметрией с двух сторон, без интенции. Грубая постральная неустойчивость, в пробе Ромберга падает назад и влево. «Горделивая осанка», походка замедленная и неустойчивая, особенно при поворотах (походка «пьяного моряка»), во время ходьбы часто закрываются глаза, падает назад и влево, ахейрокинез с двух сторон. Чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует. **ТКС:** расширена желудочковая система, ширина III желудочка — 13,7 мм, ширина боковых желудочков — 26,0 и 26,4 мм. Нормальная эхогенность ЧС, определяется гиперэхогенность ЛЯ справа.

Клинический диагноз: ПНП.

Больная А.Л., 65 лет, обратилась в клинику с жалобами на «слабость» и дрожание в левой руке («рука не слушается»), изменение походки, сутулость при ходьбе. Легкий тремор в пальцах левой руки при движениях появился около 1 года назад, постепенно присоединилась значительная неловкость движений в левой руке, сейчас ею практически не пользуется. Последние полгода наблюдается по месту жительства с диагнозом БП, за это время назначались ропинирол до 8 мг/сут и леводopa 250 мг 3 раза/сут — без эффекта. От приема указанных препаратов пациентка отказалась из-за появления выраженных болей в правом подреберье и эпигастральной области. Последние 2 мес принимает пирибедил по 50 мг 3 раза/сут и амантадина сульфат 100 мг 3 раза/сут, также без какой-либо положительной динамики. При МРТ головного мозга выявлены неспецифические (преимущественно сосудистые) изменения в полушариях большого мозга.

Общий и семейный анамнез: неотягощен.

Неврологический статус: контактна, ориентирована, несколько снижено внимание. Глазные щели, зрачки равные, нистагма нет, сложности удержания взора (отвлекается), нарушены плавные следящие движения, объем движений глазных яблок полный. Нечеткое снижение болевой чувствительности в левой половине лица. Лицо симметрично, язык по средней линии. Легкий парез (до 4–4,5 балла) в левой руке. Грубая апраксия и гипокинезия в левой руке, легкая — в правой. Выраженные миоклонии в пальцах левой руки, больше при движении, в меньшей степени — в правой. Элементы левитации левой руки. Из-за перечисленных нарушений левой рукой практически не пользуется. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы в руках и ногах живые, равные. Рефлекс Тренера слева, непостоянный рефлекс Бабинского слева. Легкий хватательный рефлекс слева. Ходьба существенно не изменена (хороший темп и ширина шага), старается придерживать левую руку. Постуральной неустойчивости нет. Болевая гипестезия, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности в левой руке, легкое снижение суставно-мышечного чувства в левой ноге. Функции тазовых органов не нарушены.

ТКС: желудочки не расширены (ширина III желудочка — 7,5 мм, ширина боковых желудочков — 18,4 и 19,3 мм); двусторонний феномен ГЧС — слева 21 мм², справа 23 мм², гиперэхогенности ЛЯ нет.

Клинический диагноз: КБС.

3.4. Вторичный паркинсонизм

Вторичный паркинсонизм составляет около 7–10% среди всех форм паркинсонизма (Шток и др., 2002; Левин, Докадина, 2005). В наши дни в структуре вторичного

паркинсонического синдрома преобладают сосудистый, токсический, лекарственный и посттравматический варианты, точная диагностика которых в ранней стадии чрезвычайно важна ввиду принципиальных различий в лечении и профилактике дальнейшего прогрессирования процесса.

3.4.1. Сосудистый паркинсонизм

Концепция сосудистого паркинсонизма на протяжении нескольких десятилетий претерпела значительную эволюцию — от признания ведущей роли сосудистого фактора в поражении ЧС и подкорковых ядер до достижения современного консенсуса, согласно которому на долю сосудистого паркинсонизма отводится не более 6–8% случаев паркинсонизма в популяции (Левин, Федорова, 2014; Foltynie et al., 2002). Диагноз сосудистого паркинсонизма основывается на: а) наличии основного сосудистого заболевания и установлении причинно-следственной взаимосвязи между церебральными сосудистыми эпизодами и манифестацией соответствующих клинических проявлений (острое, подострое или «ступенеобразное» развитие симптоматики); б) характерных особенностях синдрома («паркинсонизм нижней половины тела», раннее развитие постуральных, псевдобульбарных, пирамидных, когнитивных нарушений, отсутствие тремора покоя, плохая реакция на леводопу); в) выявлении при КТ и МРТ сосудистых очагов, способных вызвать синдром паркинсонизма (очаговые изменения в базальных ганглиях, среднем мозге, таламусе, корковых лобных областях, а также лейкоареоз в перивентрикулярных и/или субкортикальных отделах больших полушарий мозга) (Левин, 1997; Benamer, Grosset, 2009; Vale et al., 2013). Таким образом, при сосудистом паркинсонизме очевидна важность нейровизуализационных биомаркеров.

Особую сложность в дебюте симптомов паркинсонизма у пожилых лиц имеет дифференциальная диагностика БП, протекающей на фоне цереброваскулярной патологии, и сосудистого паркинсонизма. В такой клинической ситуации большую ценность имеет метод ТКС. Как показали проведенные исследования, в отличие от БП для сосудистого паркинсонизма ГЧС нехарактерна. В работе Tsai et al. были обследованы 30 пациентов с сосудистым паркинсонизмом — ГЧС была выявлена только в 20% случаев (Tsai et al., 2007). Сходные данные приводит Venegas-Francke, обследовавший 116 больных паркинсонизмом различной этиологии, в том числе 20 пациентов с сосудистым паркинсонизмом: оказалось, что нормальная эхогенность ЧС в 95% случаев совпадала с клинической картиной сосудистого паркинсонизма (Venegas-Francke, 2010). Кроме нормальной эхогенности области ЧС, у пациентов с сосудистым паркинсонизмом отмечались различные нарушения гемодинамики в интракраниальных артериях, что также может являться дополнительным диагностическим ключом в сложных клинических случаях (Tsai et al., 2007).

3.4.2. Посттравматический паркинсонизм

Посттравматический паркинсонизм возникает в результате множественных повторных сотрясений мозга в группах повышенного риска («мозг боксера») либо в результате тяжелого (в том числе однократного) травматического повреждения ствола головного мозга, подкорковых ядер и/или их связей. В литературе описан лишь один случай посттравматического паркинсонизма с данными ТКС: у пациентки 59 лет паркинсонизм развился спустя несколько недель после дорож-

но-транспортного происшествия. При МРТ в режиме FLAIR у данной больной были выявлены изменения в правой ножке мозга, при ОФЭКТ — правосторонний нигростриатный дофаминергический дефицит, а при ТКС — отсутствие феномена ГЧС с двух сторон (Kivi et al., 2005).

3.4.3. Нормотензивная гидроцефалия

Нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима—Адамса) представляет собой заболевание преимущественно пожилого возраста, характеризующееся постепенным и значительным расширением желудочковой системы необструктивного характера при нормальном ликворном давлении. Причиной может быть облитерация нормальных путей циркуляции ликвора в результате перенесенного менингита, субарахноидального кровоизлияния, васкулита, карциноматоза оболочек мозга и т.д., но в половине случаев имеет место идиопатическое нарушение баланса между продукцией и резорбцией ликвора. Клинически болезнь проявляется триадой симптомов: снижением когнитивных функций, лобной дисбазией (что всегда требует проведения дифференцирования с паркинсонизмом) и нарушением мочеиспускания. При ТКС в таких случаях экзогенность ЧС остается нормальной, но выявляется расширенная желудочковая система (Behnke, Berg, 2013).

Приводим собственное наблюдение.

Больная Б., 66 лет, поступила с жалобами на нарушение походки, неустойчивость при ходьбе, «мелкий» шаг, снижение памяти, общую замедленность, эпизоды недержания мочи в ночное время. Считает себя больной с 62 лет, когда родственники стали замечать изменения походки, неустойчивость, периодическое дрожание в руках. Около двух лет назад был поставлен диагноз БП, назначен пирибедил с некоторым положительным эффектом, затем перешла на прием прамипексола и разагилина, еще позднее стала принимать леводопу 100 мг/сут без эффекта. При МРТ головного мозга выявлены множественные (предположительно сосудистые) очаги и выраженная внутренняя гидроцефалия. Из *общего анамнеза* известно, что в возрасте 28 лет попала в автомобильную аварию, получила травму головы с сотрясением головного мозга, со слов пациентки, находилась без сознания в течение суток. *Семейный анамнез* по паркинсонизму не отягощен.

Неврологический статус: контактна, ориентирована, при ответах часты побочные ассоциации, отмечается брадифрения. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки равные; миоз. Лицо симметрично, гипомимия. Парезов нет. Непостоянное постуральное дрожание в пальцах обеих рук, больше справа; легкая гипокинезия, также в большей степени справа. Паратонии в руках и ногах. Сухожильные рефлексы в руках асимметричные (S>D), в ногах отсутствуют, патологических знаков нет. Лобная дисбазия: затруднения инициации ходьбы, ходит «неловко», на расставленных ногах, мелкими шагами, неустойчива на поворотах. Умеренная постуральная неустойчивость при стоянии. Эпизодическое ночное недержание мочи.

МРТ головного мозга (рис. 43): внутренняя неокклюзионная гидроцефалия на фоне изменений в обоих полушариях большого мозга, вероятнее всего сосудистого генеза.

ТКС (рис. 44): выраженное расширение желудочковой системы; гиперэкзогенности ЛЯ и ЧС не выявлено, линия шва непрерывна.

Консультация нейрохирурга: идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, триада Хакима—Адамса, рекомендовано вентрикулоперитонеальное шунтирование.

За время госпитализации была проведена постепенная отмена противопаркинсонических препаратов без отрицательной динамики в неврологическом статусе. После проведения вентрикулоперитонеального шунтирования отмечено улучшение ходьбы, уменьшение когнитивных нарушений.

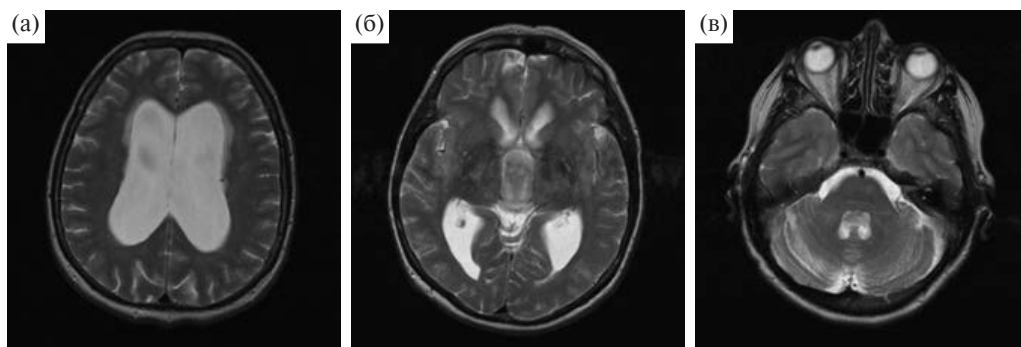


Рис. 43. МРТ головного мозга у пациентки с нормотензивной гидроцефалией. Расширенная желудочковая система. а – боковые желудочки. б – III желудочек. в – IV желудочек.



Рис. 44. ТКС-картина у пациентки с нормотензивной гидроцефалией. а – четко определяются значительно увеличенные в размере III желудочек (16,4 мм, маркер 1), передние (25,4 мм, маркер 2) и задние рога (24,6 мм, маркер 3) боковых желудочков. б – визуализируется расширенный IV желудочек (обведен). в – квадратом выделена область ножек среднего мозга, в которых отсутствует гиперэхогенный сигнал от ЧС с двух сторон.

Таким образом, выявление расширенной желудочковой системы, в том числе с помощью ТКС, у пациентов с нормотензивной гидроцефалией представляет особую важность в связи с возможностью радикальной хирургической помощи.

3.4.4. Марганцевый паркинсонизм

Марганцевый паркинсонизм встречается при длительном воздействии марганца в аэрозольном состоянии, который присутствует при процессах сварки и плавке металла, определенных шахтных работах (Walter et al., 2008a; Walter, 2010); марганцевый паркинсонизм также может развиваться при внутривенном употреблении суррогатного наркотика – меткатинона, изготавливаемого из эфедрина с добавлением перманганата калия (Selikhova et al., 2008; Tuschl et al., 2013). Клиническая картина проявляется различной комбинацией относительно симметричного паркинсонизма с плохой чувствительностью к леводопе, выраженных дистонических симптомов, постуральной неустойчивости, тремора, миоклоний. При МРТ обычно присутствует гиперинтенсивный сигнал от ЛЯ на T1-взвешенных изображениях (рис. 45). Кроме экзогенных интоксикаций, описана наследственная аккумуляция марганца в головном мозге, проявляющаяся развитием генерализованной дистонии: в 2012 г. был идентифицирован ген этой болезни – *SLC30A10* (Stamelou et al., 2012).

Группой Walter были описаны 2 случая с марганцевым паркинсонизмом на фоне длительной интоксикации, связанной со сварочными работами (Walter et al., 2008a; Walter, 2010). При ТКС в обоих случаях наблюдалась гиперэхогенность ЛЯ при нормальной эхогенности ЧС. При МРТ не наблюдалось существенных изменений, вероятно, в связи с тем, что в обоих случаях прошло несколько лет после смены профессиональной деятельности. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о, возможно, большей чувствительности ТКС к накоплению металлов в сравнении с МРТ, во всяком случае для некоторых заболеваний.

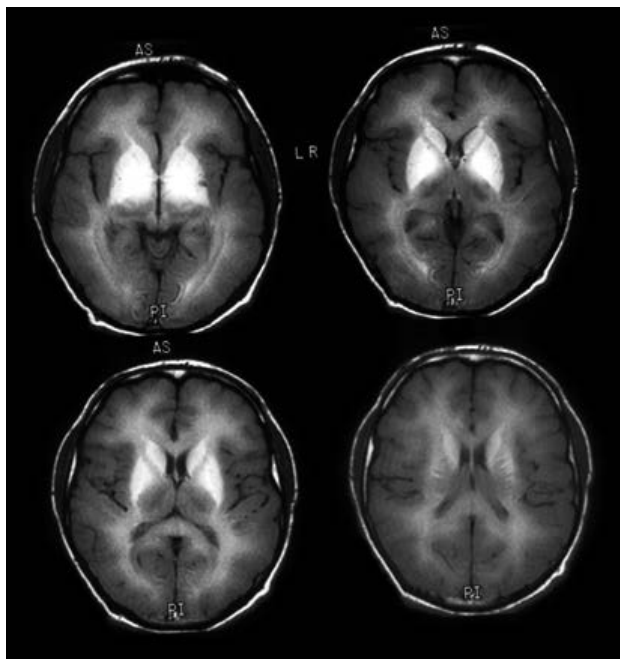


Рис. 45. МРТ пациента с марганцевой энцефалопатией.

В работе Skowronska et al. описан случай марганцевого паркинсонизма у 28-летней женщины с 13-летним анамнезом употребления меткатамина (эфедрона) и развитием дизартрии и падений в течение последних 4 мес. При ТКС отмечалась гиперэхогенность ЛЯ (0,48 и 0,56 см²) и умеренная ГЧС (0,19 и 0,22 см²), при МРТ — двусторонние гиперинтенсивные сигналы в режиме T1 в области бледного шара и ЧС. При повторном обследовании спустя 6 мес после отказа от внутривенного употребления эфедрона при ТКС отмечалось уменьшение гиперэхогенности ЛЯ (0,38 и 0,40 см²) и ГЧС (0,14 и 0,16 см²), а при МРТ — уменьшение сигнала в области бледного шара и исчезновение повышенного МР-сигнала в области ЧС, при этом неврологическая симптоматика сохранялась без изменений (Skowronska et al., 2013a). В этой работе было показано, что ТКС может использоваться не только для диагностики случаев марганцевого паркинсонизма, но и для мониторинга выведения марганца с течением времени.

3.4.5. Лекарственный паркинсонизм

Лекарственный паркинсонизм является наиболее частой формой вторичного паркинсонизма у пожилых. Сопутствующие орофациальные дискинезии, акатизия и прием антидофаминергических препаратов в анамнезе позволяют предположить данный диагноз, при этом характеристики самого паркинсонизма могут быть сходными с БП — например, асимметричностью проявлений и классическим тремором покоя (Poewe, Seppi, 2013).

Первым исследованием по данной тематике была работа Berg et al. (2001), в которой было показано, что у психиатрических пациентов с выраженным нейролептическим паркинсонизмом площадь ГЧС больше, чем у пациентов без экстрапирамидной патологии после терапии нейролептиками. Исходя из этого был сделан вывод,

что ГЧС скорее всего отражает нигростриатную дисфункцию, предшествующую и усугубляющуюся на фоне нейролептической терапии у этих больных.

Транскраниальная сонография может использоваться в диагностике лекарственного паркинсонизма для дифференциации этих случаев от БП. В исследовании Mahlknecht et al. были описаны 8 пациентов с лекарственным паркинсонизмом, у которых площадь ГЧС была меньше (средняя площадь $0,16 \text{ см}^2$), чем у больных БП ($0,23 \text{ см}^2$) (Mahlknecht et al., 2012). В единственном случае с ГЧС ($0,33 \text{ см}^2$) отмечалось дальнейшее прогрессирование симптоматики при отмене препарата, тогда как во всех других 7 случаях с нормальной экзогенностью ЧС наблюдалась стабилизация состояния и даже в одном случае регресс.

Известно, что одной из главных диагностических проблем у пациентов с лекарственным паркинсонизмом является непредсказуемый ответ на отмену препарата, вызвавшего появление паркинсонического синдрома. У 2/3 пациентов отмена препарата приводит к значительному улучшению состояния и в некоторых случаях к разрешению симптомов, но в 20% случаев, несмотря на отмену, наблюдается прогрессирование паркинсонической симптоматики. В последней группе больных прием препарата скорее всего выявляет нейродегенеративный процесс, протекавший до этого латентно (Roewe, Serpi, 2013). В связи с этим с помощью ТКС были обследованы 20 пациентов с лекарственным паркинсонизмом и отменой «виновного» препарата, из которых у 5 лиц после 6-месячной отмены препарата продолжала нарастать неврологическая симптоматика. Хотя статистически значимого различия между полученными подгруппами (с прогрессированием неврологической симптоматики после отмены и стабильным состоянием/регрессом симптомов после отмены) получено не было, отмечалась тенденция к более частой встречаемости ГЧС среди больных с субклиническим, предположительно нейродегенеративным паркинсонизмом — 40 vs 26,6% (Romero et al., 2013).

3.4.6. Синдром SWEDD

В разделе 1.4 уже говорилось о том, что до 15% пациентов с паркинсонизмом не имеют признаков дофаминергического дефицита по данным ПЭТ и ОФЭКТ (*SWEDD, Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit*). Клинически данные пациенты обычно не отвечают на леводопу, у них часто отсутствует четкая брадикинезия с декрементом и, наоборот, может присутствовать дистония или тремор головы. В эту категорию попадают случаи ЭТ, лекарственного паркинсонизма, первичного дистонического тремора, психогенного тремора и других заболеваний. В связи с нозологической и патогенетической неопределенностью в 2012 г. было проведено ультразвуковое исследование пациентов с синдромом SWEDD для выявления феномена ГЧС: в результате частота ГЧС у них оказалась сравнима с общепопуляционной — 9%. Общая диагностическая точность метода ТКС в дифференциальной диагностике БП и синдрома SWEDD составила 85% (Stockner et al., 2012a).

3.5. Дистония

Дистония относится к числу наиболее изученных экстрапирамидных двигательных расстройств и представляет собой синдром, характеризующийся неритмичны-

ми, как правило медленными вращательными насильственными движениями в различных частях тела, вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011). С этиологической и патофизиологической точек зрения принято выделять следующие виды дистонии: 1) идиопатическая (первичная) — все формы, при которых дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (может лишь сочетаться с тремором) при отсутствии каких-либо лабораторных и нейровизуализационных изменений; 2) дистония-плюс — формы, при которых дистонический синдром сочетается с миоклониями и паркинсонизмом, а лабораторные исследования выявляют определенные патохимические нарушения без признаков нейродегенерации (дофачувствительная дистония и др.); 3) вторичная — гетерогенная группа синдромов, связанных с наличием очага поражения в базальных ганглиях, таламусе, стволе мозга, теменной коре, мозжечке; 4) дистония при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях с известной нейроморфологической картиной.

Дистония встречается во всем мире и по распространенности занимает третье место среди всех двигательных расстройств — в среднем около 15–30 случаев на 100 000 населения (Steeves et al., 2012). Проявления болезни существенно влияют на качество жизни: от 25 до 50% пациентов страдают депрессией, а боль является одной из ключевых жалоб у 67–75% пациентов (Kuiper et al., 2011). Всё это делает проблему дистонии социально и экономически значимой.

Фенотип дистонии характеризуется чрезвычайной вариабельностью — как по локализации (генерализованные, сегментарные, мультифокальные, фокальные формы, гемидистония), так и по пространственно-временной экспрессии гиперкинеза. Типичным является усиление дистонических спазмов во время произвольных движений (в том числе при выполнении вполне определенных, специфических действий), изменение выраженности, направленности и «формулы» гиперкинеза с изменением позы, усиление при стрессе либо усталости и уменьшение после отдыха, сна, на фоне гипноза. Дистонический гиперкинез может прогрессировать, с вовлечением новых частей тела или появлением новых движений. Чаще всего распространение происходит на соседние части тела, причем вероятность генерализации дистонии выше при более ранней манифестации заболевания. Диагностически значимыми считаются так называемые корригирующие жесты — облегчение контроля над дистоническими сокращениями мышц при тактильных либо проприоцептивных стимулах (прикосновение к щеке, перекатывание в полости рта круглого предмета и т.п.).

Одной из наиболее ярких особенностей идиопатической дистонии является отсутствие (несмотря на выраженность неврологического дефекта) отчетливых изменений в веществе головного мозга как по данным стандартной нейровизуализации (КТ, МРТ), так и на секции. В последние 15 лет благодаря современным технологиям исследований было показано, что у больных с наиболее изученной формой первичной дистонии — DYT1 — выявляются перинуклеарные включения в клетках ретикулярной формации среднего мозга и околотоводопроводного серого вещества, а также тау-/убиквитин-иммунореактивные агрегаты в пигментированных нейронах компактной части ЧС и голубого пятна (McNaught et al., 2004). В работах, выполненных с применением воксел-ориентированной морфометрии, диффузионно-тензорной МРТ, функциональной МРТ и ПЭТ, также показаны тонкие структурно-функциональные изменения вещества мозга — повышение плотности серого вещества в

первичной сенсорной коре, снижение числа D_2 -дофаминовых рецепторов, гиперактивность сенсомоторной, премоторной коры, дополнительной моторной области и мозжечка (Тимербаева и др., 2012; Breakefield et al., 2008). Исходя из этих данных дистония может рассматриваться как нейросетевое расстройство, связанное с дезорганизацией сенсомоторной системы и нарушением тонких ингибиторных механизмов двигательного контроля.

Таким образом, диагноз дистонии основывается практически исключительно на клинических признаках, и поэтому особую актуальность для данного двигательного расстройства приобретает разработка информативных биомаркеров патологического процесса.

Первые сообщения, посвященные изучению дистонии с помощью ТКС, были представлены группой G. Becker (Naumann et al., 1996; Becker et al., 1997). Учитывая, что при КТ и МРТ каких-либо структурных изменений в веществе головного мозга при дистонии не обнаруживается, результаты ТКС при данном заболевании оказались неожиданными. У 75% пациентов с цервикальной дистонией обнаруживалась гиперэхогенность ЛЯ (преимущественно в его медиальной части, т.е. в области *globus pallidus internus*), этот же феномен был выявлен у 83% больных с дистонией верхних конечностей и у 31% с краниальной дистонией (в группе контроля в данном исследовании гиперэхогенность ЛЯ была обнаружена лишь у 12% лиц). Область гиперэхогенности была больше с контралатеральной по отношению к клинической симптоматике стороны, при этом степень гиперэхогенности коррелировала с тяжестью дистонического гиперкинеза при цервикальной дистонии и дистонии руки.

Обнаружение гиперэхогенности ЛЯ у пациентов с дистонией позволило инициировать ряд патоморфологических исследований, результатом которых явилось обнаружение значительного повышения содержания меди, а также марганца в бледном шаре и скорлупе, при этом концентрации цинка, железа и кальция были в пределах нормальных значений (Becker et al., 1999). Последующие работы показали пониженную концентрацию медьтранспортирующего белка Менкеса в структурах базальных ганглиев и лейкоцитах пациентов с идиопатической дистонией (Becker et al., 2001a). Белок Менкеса является мембранной АТФазой, выводящей медь из клеток, поэтому дефицит белка может сопровождаться аккумуляцией ионов меди и соответствующими медьиндуцированными биохимическими и нейрофизиологическими нарушениями. Поскольку медь модулирует синаптические функции и действует как ингибитор ряда подтипов рецепторов, повышение ее концентрации в ЛЯ хорошо объясняет свойственное дистонии дезингибирование таламуса, возникающее вследствие дисфункции нейронов *globus pallidus internus* (Becker et al., 2001a). Следует отметить, что до настоящего времени у пациентов с идиопатической дистонией не удалось выявить каких-либо мутаций в генах, имеющих отношение к медьтранспортирующим ферментам (Bandmann et al., 2002; Lohmann, Klein, 2013). Поэтому трактовка нарушений медного гомеостаза при дистонии остается неясной, и они предположительно могут представлять собой вторичный феномен, связанный с не установленными пока процессами. Тем не менее считается, что обнаружение аккумуляции металлов в ЛЯ в виде гиперэхогенности при ТКС может быть полезным в проведении дифференциальной диагностики идиопатической дистонии с другими дистоническими синдромами различной этиологии, например поздней дискинезией и психогенной дистонией (Walter, 2010).

На сегодняшний день спектр наследственных дистонических синдромов включает более двадцати самостоятельных клинико-генетических вариантов (Lohmann, Klein, 2013). В ряде работ по ТКС исследованы носители конкретных моногенных форм дистоний. Так, из 6 носителей мутаций в гене *THAP1* (форма DYT6) — в том числе 3 симптомных и 3 асимптомных — у всех была выявлена ГЧС, а из 5 пациентов с дофа-чувствительной дистонией DYT5 феномен ГЧС был выявлен у двоих (Hagenah et al., 2006; Zittel et al., 2010). К сожалению, в обеих работах экзогенность ЛЯ не исследовалась. По данным Gaenslen, у троих обследованных больных с DYT1-дистонией гиперэхогенность ЛЯ не выявлялась (Gaenslen, 2010).

При исследовании зацелесоуспецифичной дистонии, а именно при спазме музыканта, из 15 пациентов у 12 обнаруживалась гиперэхогенность ЛЯ. Гиперэхогенность коррелировала с возрастом, но не с длительностью дистонии или музицирования. Из оставшихся троих пациентов без гиперэхогенности ЛЯ у двоих выявлен феномен ГЧС (Walter et al., 2012). Еще при одной фокальной, достаточно редкой форме дистонии — спастической дисфонии — также проводилось исследование базальных ганглиев с помощью ТКС: из 14 пациентов у 12 выявлена гиперэхогенность ЛЯ (Walter et al., 2014a).

Определенный интерес в контексте дистонических спазмов представляют также работы, в которых исследуется экзогенность ЛЯ у пациентов с грыжами дисков шейного уровня. Becker et al. обследовали 13 человек, страдающих персистирующей нерадикакулярной болью после проведения нейрохирургической операции по удалению грыжи диска шейного отдела позвоночника, при этом у 11 пациентов была обнаружена гиперэхогенность ЛЯ, а также гиперинтенсивность МР-сигнала от ЛЯ (в T2-режиме) и пониженный уровень мРНК белка Менкеса в лейкоцитах крови (Becker et al., 2002). Как заключают авторы, хроническая цервикалгия может быть в этих случаях отчасти объяснена дистонической природой мышечного напряжения с тоническим подъемом плеча и ипсилатеральной гипертрофией мышц шеи. Сходные результаты получены также Gaenslen (2010).

Несмотря на столь обнадеживающие результаты перечисленных исследований при дистонии, количество работ по ТКС при этом заболевании значительно уступает таковому при БП. Стали появляться работы, где не обнаруживается каких-либо сонографических особенностей у пациентов с дистонией. В 2011 г. было опубликовано сообщение Hagenah et al., в котором исследованы 84 пациента с первичной дистонией. По встречаемости гиперэхогенности ЛЯ, ХЯ, таламуса и ЧС, ширине III желудочка группа пациентов не отличалась от контроля (43 неврологически здоровых человека). Выявлено лишь легкое превышение встречаемости выраженной гиперэхогенности ЛЯ среди пациентов по сравнению с контролем (17,8 и 7,9% соответственно, $p = 0,227$) (Hagenah et al., 2011).

Нами были обследованы 14 больных с идиопатической фокальной и сегментарной дистонией (преимущественно цервикальной локализации). Основным результатом ТКС в данной клинической группе стала умеренно повышенная частота выявления гиперэхогенности ЛЯ — 28,6% (4 случая), тогда как в контроле (по данным разных авторов) — от 7 до 12%. У одного пациента гиперэхогенность ЛЯ сочеталась с односторонней гиперэхогенностью ХЯ. Других значимых находок выявлено не было: средний размер III желудочка в группе составил $4,3 \pm 1,9$ мм, бокового желудочка — $16,9 \pm 1,3$ мм (в пределах нормальных значений), ГЧС была выявлена только в одном случае (7,1%), изолированная гиперэхогенность ХЯ — также в одном случае (7,1%).

Таким образом, около трети пациентов с дистонией характеризовались гиперэхогенностью ЛЯ. Эти значения несколько уступают аналогичным данным, полученным Naumann et al. (1996), Becker et al. (1997) и Walter et al. (2012), но в то же время превышают частоту гиперэхогенности ЛЯ при дистонии, доложенную Hagenah et al. (2011). В целом, несмотря на сравнительно небольшое число наблюдений, полученные нами результаты могут служить подтверждением роли гиперэхогенного сигнала, выявляемого в области ЛЯ, как биомаркера идиопатической (первичной) дистонии. Очевидно, что имеющиеся между различными исследовательскими группами расхождения обусловлены в первую очередь значительной генетической гетерогенностью дистонических синдромов и различиями в составе обследуемых когорт больных.

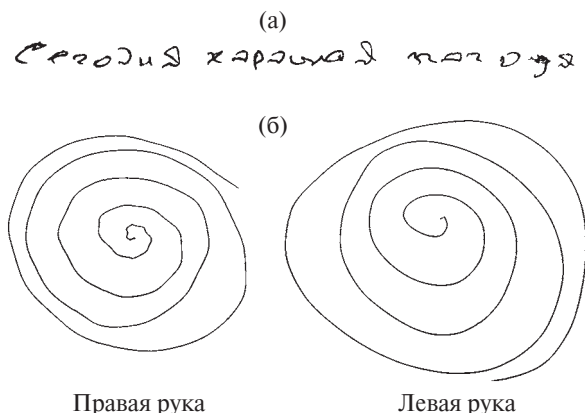
Транскраниальная сонография также помогает в дифференциальной диагностике начальных стадий идиопатической дистонии и идиопатического паркинсонизма; это представляется важным, поскольку дистонический гиперкинез может быть первым клиническим проявлением ювенильного паркинсонизма и БП с ранним началом симптомов. В исследовании Hagenah et al. (2006) сравнивались 5 пациентов с дофа-чувствительной дистонией и 5 пациентов с паркинсоассоциированным паркинсонизмом. Если при дофа-чувствительной дистонии умеренная ГЧС выявлялась у двоих больных, то при паркинсонизме в данной серии выраженная ГЧС (более $0,32 \text{ см}^2$) была обнаружена во всех 5 случаях. Полученное сонографическое различие между указанными фенотипически сходными нозологическими формами экстрапирамидных заболеваний может существенно помочь в постановке диагноза.

Приведем наш собственный клинический пример, иллюстрирующий использование ТКС в диагностике сложного клинического случая начальных стадий дистонического тремора (Иллариошкин и др., 2011).

Больной М.А., 26 лет, около 3 лет назад стал отмечать напряжение в правой руке при письме и изменение почерка. Почерк продолжал постепенно ухудшаться, буквы стали неровными, при письме помогал себе левой рукой. Год назад появился легкий тремор правой руки в покое и при статическом напряжении, который с течением времени нарастал и к моменту поступления стал постоянным, заметно усиливаясь при волнении. Поступил в Научный центр неврологии РАМН для уточнения диагноза и, в частности, исключения

ГЛД или аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма. **Общий и семейный анамнез** не отягощен.

Неврологический статус: у пациента отмечается среднеамплитудный тремор правой руки, проявляющийся в положении рук на весу и в меньшей степени в покое. Слева гиперкинеза нет. Мышечный тонус существенно не изменен, но периодически в дистальных отделах правой руки определяется напряжение мышц продолжительностью несколько секунд. Дистоническая установка правой кисти при письме, изменения почерка: буквы неровные, не соединенные между



Правая рука

Левая рука

Рис. 46. Графические пробы больного М.А. (пояснения в тексте). а — образец почерка. б — спираль Архимеда.



Рис. 47. Результаты игольчатой ЭМГ больного М.А. (*m. extensor carpi radialis longus* справа). Стрелками указана «залповая» активность — серии потенциалов действия двигательных единиц в покое (в норме должны отсутствовать).

собой, почерк ухудшается по мере написания длинных предложений (рис. 46а). В тесте рисования спирали нарушений в правой и левой руках практически нет (рис. 46б). При осмотре во время длительного разговора иногда обращает на себя внимание своеобразная, непостоянная установка головы с минимальным полуповоротом вправо, причем сам пациент этого не замечает. Другой неврологической симптоматики не выявлено.

После проведенных *дополнительных лабораторно-инструментальных исследований* исключен диагноз ГЛД (нормальный уровень церулоплазмينا и меди, отсутствие колец Кайзера—Флейшера). МРТ головного мозга — без патологии. Игольчатая ЭМГ (рис. 47): визуализируется «залповая» активность в *m. extensor carpi ulnaris* (+1) и *m. extensor carpi radialis* (+2), а также в *m. splenius cnpava*.

ТКС: желудочки не расширены, ширина правого и левого боковых желудочков — 15,2 и 15,3 мм соответственно, III желудочка — 2,5 мм; эхогенность ЧС в пределах нормальных значений (слева отсутствует, справа ГЧС 16 мм²), гиперэхогенности ЛЯ нет.

Таким образом, с учетом характерной клинической картины (асимметричный постуральный тремор и тремор покоя в руке в комбинации с писчим спазмом и, возможно, минимальными начальными явлениями тортиколлиса), данных ЭМГ («залповая» активность в мышцах руки и шеи справа), а также *данных ТКС (нехарактерных для БП и ГЛД)* у пациента диагностирована сегментарная дистония. Проводилось лечение холинолитиками, клоназепамом, тиапридалом с положительным эффектом; рекомендованы повторные курсы лечения ботулиническим токсином.

Представленное наблюдение весьма показательно. Дебют дистонического гиперкинеза в силу чрезвычайно высокой вариабельности данного экстрапирамидного расстройства даже опытному специалисту бывает непросто дифференцировать с другими двигательными нарушениями, поэтому здесь необходимо использование всего доступного диагностического арсенала, в том числе ТКС.

Дальнейшее накопление данных и расширение опыта клинико-генетических корреляций при различных вариантах дистонических синдромов позволит четче определить роль ТКС-признаков в качестве нейровизуализационных биомаркеров данной патологии.

3.6. Гепатолентикулярная дегенерация

Гепатолентикулярная дегенерация, или болезнь Вильсона—Коновалова, представляет собой заболевание с наследственно обусловленным нарушением медного обмена и сочетанным поражением мозга (главным образом подкорковых ганглиев)

и внутренних органов. Распространенность ГЛД составляет около 2–3 случаев на 100 000 населения, причем не менее чем в четверти случаев заболевание не диагностируется либо диагностируется недопустимо поздно (Brewer, Yuzbazyan-Gurkan, 1992). А между тем своевременная диагностика ГЛД и адекватное патогенетическое лечение медьэлиминирующими препаратами позволяют остановить прогрессирование болезни, добиться полного или значительного регресса клинической симптоматики, сохранить для больного возможность полноценной жизни. Поэтому поиск информативных биомаркеров ГЛД является весьма актуальной задачей.

Тип наследования ГЛД — аутосомно-рецессивный. Заболевание обусловлено мутациями гена *ATP7B* на хромосоме 13q. Продукт гена — медьтранспортирующая АТФаза Р-типа, ответственная за секрецию ионов меди гепатоцитами и их выведение из организма с желчью (De Bie et al., 2007). Дисфункция медьтранспортирующей АТФазы у больных ГЛД сопровождается системным нарушением метаболизма меди и ее избыточным депонированием в органах-мишенях — печени (это первичная локализация метаболических нарушений), головном мозге, роговице, почках, селезенке и др.

Первые симптомы манифестируют обычно на втором десятилетии жизни. Примерно у 40–50% больных поражение печени становится первым и ведущим клиническим проявлением заболевания, а в остальных случаях латентная печеночная патология не диагностируется до появления психоневрологической симптоматики. Последняя при ГЛД включает практически весь известный спектр экстрапирамидных расстройств — различные варианты тремора, дистонические и атетоидные гиперкинезы, паркинсонизм. В развернутой стадии болезни с различной частотой развиваются также мозжечковая атаксия, диз- и анартрия, дисфагия, нарушения ходьбы, пирамидные знаки, парезы, судорожный синдром и т.д. (Brewer, Yuzbasiyan-Gurkan, 1992; Roberts, Schilsky, 2008). Примерно у 20% больных ГЛД заболевание впервые манифестирует теми или иными симптомами со стороны психической сферы, включая психическую утомляемость, эмоциональную лабильность, изменения личности и выраженные аффективные расстройства (от расторможенности, гиперсексуальности и маниакальных состояний до депрессии). Характерно снижение когнитивных функций, которое в поздней нелеченой стадии может достигать уровня деменции. Наблюдающиеся при ГЛД психозы включают параноидный бред, галлюцинации, делюзии. Дебют ГЛД с психических нарушений вызывает наибольшие диагностические сложности, и на практике именно у таких пациентов на протяжении месяцев и лет теряется драгоценное время и неоправданно отсрочивается назначение патогенетической терапии.

Соматическая патология при ГЛД, связанная с накоплением меди в клетках и индукцией ряда медьиндуцированных токсических реакций, является ключом к диагностике болезни. Характерен «вильсоновский» гепатит с переходом в нодулярный постнекротический атрофический цирроз печени, к которому присоединяются нарушения функции почечных канальцев (аминоацидурия, протеинурия, гиперкальциурия), остеопороз и остеомалация, артриты, нарушения функций эндокринной системы (олиго- и аменорея, гинекомастия у мужчин).

Диагноз ГЛД подтверждается выявлением характерных признаков системного нарушения обмена меди — снижением в крови уровня медьсодержащего гликопротеида церулоплазмينا, повышенной экскрецией меди с мочой, появлением роговического кольца Кайзера—Флейшера и др. В редких случаях прибегают к проведению молекулярно-генетического исследования (Lepori et al., 2012). ДНК-диагностика ГЛД может

иметь значение, например, при нормальной концентрации церулоплазмينا, а также у клинически здоровых пациентов из группы риска (братьев и сестер больных ГЛД), находящихся на пресимптоматической или доневрологической стадии болезни.

Возможности ТКС у пациентов с болезнью Вильсона—Коновалова изучаются с 2005 г., когда Walter et al. обследовали 21 пациента, включая троих с доневрологической стадией заболевания. Гиперэхогенность ЛЯ обнаружена у всех 18 пациентов с неврологическими проявлениями заболевания и у 2 неврологически асимптомных больных, при этом площадь гиперэхогенного сигнала коррелировала с тяжестью неврологической симптоматики по шкале WDRS (Wilson Disease Rating Scale) (Walter et al., 2005). Взаимосвязь с суммой баллов по шкале WDRS также была показана для гиперэхогенности таламусов (выявлена у 9 пациентов), ширины боковых желудочков (расширены у 5 пациентов), ширины III желудочка (расширен у 4 пациентов). Почти у половины больных (10/21) был выявлен феномен ГЧС, не связанный с выраженностью и тяжестью неврологических проявлений. Обнаружение гиперэхогенности ЛЯ на доневрологической стадии заболевания позволяет предположить, что ТКС может применяться с целью максимально ранней детекции накопления меди в базальных ганглиях. В этой же работе при МРТ-исследовании изменения в головном мозге были выявлены только у 12 пациентов из 21, т.е. было показано, что ТКС как биомаркер в некоторых случаях может быть чувствительнее традиционных КТ-технологий нейровизуализации. Интересно, что гиперэхогенность ЛЯ соответствовала гипоинтенсивным изменениям при МРТ в режиме T2; по мнению авторов, это подразумевает, что гиперэхогенность ЛЯ скорее отражает накопление меди, а не глиоз (Walter et al., 2005; Walter, 2010).

В работе Svetel et al. (2012) были обследованы 54 пациента с ГЛД. Было показано, что у пациентов значительно чаще встречались гиперэхогенность ЛЯ (65%) и ГЧС (32%), чем у группы контроля. Тяжесть заболевания коррелировала с площадью ГЧС и шириной III желудочка (Svetel et al., 2012). Полученные результаты подтвердили значимость ТКС-исследования у пациентов с ГЛД.

В двух работах оценивалась связь церебральных сонографических изменений при ГЛД с содержанием меди, железа, цинка и марганца в различных областях головного мозга в аутопсийных образцах 15 больных ГЛД (Litwin et al., 2013; Walter et al., 2014b). Как оказалось, гиперэхогенность ЛЯ соответствовала повышению содержания меди (но не других металлов) в области скорлупы. Гиперэхогенность ЛЯ не была связана с возрастом или длительностью заболевания, уровнем меди или церулоплазмينا в сыворотке (Walter et al., 2014b). Также впервые при ГЛД было показано повышенное содержание железа в области ЗЯ мозжечка (Litwin et al., 2013).

Нами была исследована небольшая группа больных ГЛД — 14 пациентов с неврологической формой заболевания. При проведении ТКС у трех пациентов не удалось оценить структуры головного мозга из-за отсутствия удовлетворительных ультразвуковых окон. В обследованной группе ширина боковых желудочков составила $18,1 \pm 3,3$ мм (у троих желудочки оказались патологически расширены), ширина III желудочка — $6,3 \pm 3,8$ мм (у этих же троих больных значения превышали нормальные). В этой группе ГЧС отмечено не было (в трех случаях площадь не превышала нормальных значений, 10–11 мм). Гиперэхогенность ЛЯ выявлена у пяти пациентов (рис. 48).

Приведем собственное наблюдение необычно поздней манифестации ГЛД с полиморфным экстрапиримидным синдромом, расцененным по месту жительства как БП. В данном случае данные ТКС наряду с результатами других обследований позво-

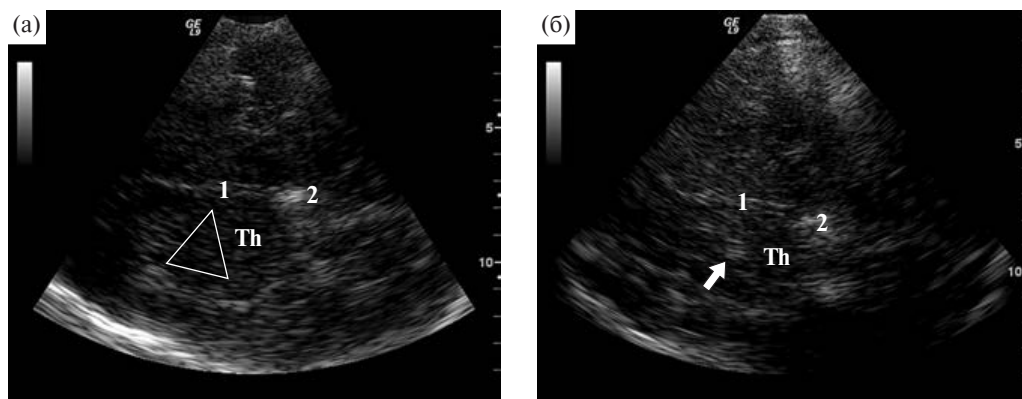


Рис. 48. Гиперэхогенность ЛЯ у пациента с ГЛД. Плоскость сканирования на уровне таламусов. а — норма: ЛЯ не визуализируется, так как является изоэхогенным к окружающим его структурам мозга. Треугольником выделена область анатомического расположения ЛЯ. б — гиперэхогенность ЛЯ у пациента с ГЛД (стрелка): 1 — III желудочек представлен двумя параллельными гиперэхогенными линиями; 2 — шишковидная железа, представленная яркой гиперэхогенной пятнистой структурой, находящейся позади III желудочка; Th — гипоэхогенный овальной формы таламус.

лили своевременно поставить диагноз ГЛД и назначить соответствующее патогенетическое медегонное лечение (Полешук и др., 2012).

Пациент В., 49 лет, поступил в клинику с жалобами на нарушение ходьбы, трудности при глотании, частые поперхивания твердой и жидкой пищей, повышенное слюноотечение, нечеткость речи, выраженное дрожание обеих рук, нарушение самообслуживания, эмоциональную лабильность. Из анамнеза известно, что неврологическая симптоматика впервые появилась в 47 лет: на фоне стрессовой ситуации больной отметил дрожание левой руки, а также «смазанность» речи. На протяжении нескольких месяцев двигательные нарушения генерализовались, распространившись на правую руку и ноги. С 2010 г. наблюдался у неврологов с диагнозами «паркинсонизм», «болезнь Паркинсона», в связи с чем неоднократно предпринимались попытки лечения препаратами леводопы и пирибедилом — без эффекта или даже с ухудшением состояния. При назначении амантадина самочувствие на короткое время незначительно улучшилось, после чего последовало быстрое ухудшение с нарушением ходьбы (неустойчивость, замедленность, падения), стала неразборчивой речь, заметно narosли нарушения глотания, родственники отметили повышенную раздражительность, агрессию. Больной не мог больше обходиться без посторонней помощи.

Семейный анамнез: родная сестра умерла в возрасте 44 лет от «гепатита» (в последние 1,5 мес ее беспокоили боли в правом подреберье, желтуха).

Неврологический статус. Пациент контактен, на вопросы отвечает односложно, несколько раздражителен, счет и память сохранены. Глазные щели равные, легкий энофтальм слева. При визуальном осмотре колец Кайзера–Флейшера не видно (глаза карие). Движения глазных яблок в полном объеме, однако взор не удерживает, легко отвлекаем, элементы апраксии взора. Гиперсаливация. Дисфагия; выраженная гипофония; глоточный и небный рефлексы повышены. Язык в полости рта по средней линии, полностью не выводит. Грубая дизартрия, понимание речи больного резко затруднено, иногда эпизоды анартрии. Объем движений и сила в конечностях полные. Отчетливое симметричное повышение мышечного тонуса в руках и ногах по экстрапирамидному типу, гипокинезия. Сухожильные рефлексы в руках снижены, в ногах умеренно симметрично повышены. Спонтанный рефлекс Бабинского с двух сторон. Грубый постурально-кинетический тремор обеих рук с интенционным компонентом,

резко усиливающийся по амплитуде и распространяющийся на туловище при поддержании антигравитационных поз; менее интенсивный постуральный тремор ног при их поднимании в положении лежа. Титубация туловища в положении сидя и стоя. Грубая неустойчивость туловища; ходит только с поддержкой, на широко расставленных ногах, падает вперед, в стороны, назад, длина шага уменьшена. В быту требуется постоянная помощь. Нечеткая правосторонняя гемипарезия.

Данные лабораторно-инструментального обследования. В общем анализе крови выявлена незначительная тромбоцитопения ($128,0 \times 10^9/\text{л}$). В общем анализе мочи, стандартном биохимическом анализе крови отклонений изучаемых показателей от нормальных значений не выявлено. Аммиак сыворотки крови 64 мкмоль/л (норма 12–35 мкмоль/л). Желчные кислоты сыворотки крови 11,7 мкмоль/л (норма 2,7–6,9 мкмоль/л). Церулоплазмин сыворотки крови 4,1 мг/дл (норма 20–60 мг/дл), медь сыворотки крови 5,6 мкмоль/л (норма 12–24 мкмоль/л). Консультация нейроофтальмолога: при биомикроскопии роговицы выявляется слабо выраженное кольцо Кайзера–Флейшера с двух сторон. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: ультразвуковые признаки незначительно выраженной гепатоспленомегалии, диффузные крупнозернистые изменения паренхимы печени. МРТ головного мозга: определяются очаговые изменения в обоих полушариях большого мозга в проекции подкорковых узлов; смешанная гидроцефалия с расширением боковых желудочков, конвекситальных ликворных пространств большого мозга и мозжечка. Результаты ДНК-анализа (поиск проведен по 8 мутациям в гене *ATP7B*, наиболее часто встречающимся в европейских популяциях): мутации с.3207C>A, с.2532delA, с.3402delC, с.2304insC, с.1770insC, с.1340–1343del4, с.3649–3654del6, с.3627–3630del4 не обнаружены.

ТКС: желудочки расширены, ширина боковых желудочков – 20,1 и 21,2 мм, ширина III желудочка – 8,1 мм, ГЧС с двух сторон отсутствует, гиперэхогенности ЛЯ также нет. Сочетание характерной экстрапиримидной симптоматики и соматической патологии, результаты нейровизуализации, в том числе ТКС, а также данные семейного анамнеза позволили предположить у больного наличие ГЛД. При обследовании выявлены специфические изменения медно-лигандного обмена, а также повышение уровня печеночных маркеров, которые могут приводить к развитию печеночной энцефалопатии и усугублять течение основного заболевания (орнитинный цикл и показатели аммиака сыворотки, обмен желчных кислот).

За время нахождения в отделении больному проводилась комплексная терапия, направленная на купирование системного дискуприноза (D-пеницилламин, сульфат цинка, метаболические препараты). На фоне терапии отмечалась положительная динамика, уменьшение гиперкинезов, улучшение речи, глотания. Больной с посторонней помощью стал вставать и передвигаться в пределах отделения. Для дальнейшей реабилитации рекомендовано продолжение патогенетического лечения медьэлиминирующими препаратами, соблюдение специальной диеты.

Возможность визуализации избыточной меди в ЛЯ и потенциально в других подкорковых структурах с помощью ТКС весьма привлекательна, и при подозрении на ГЛД данный ультразвуковой метод исследования может включаться в диагностический комплекс.

3.7. Нейродегенеративные заболевания с накоплением железа и кальция в головном мозге

В данном разделе будут рассмотрены мультисистемные прогрессирующие нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся генетически обусловленным нару-

шением обмена железа и кальция и патологической аккумуляцией этих металлов в подкорковых ядрах и других структурах головного мозга. При всех этих заболеваниях ведущими клиническими проявлениями выступают разнообразные экстрапирамидные расстройства, а идентификация конкретных форм весьма сложна, поэтому применение инструментальных диагностических технологий, в том числе ТКС, имеет несомненное практическое значение.

3.7.1. Нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге

Нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге (ННЖМ, англ.: *Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, NBIA*) сравнительно недавно стали объединять в самостоятельную группу наследственных мультисистемных дегенераций. Она включает ряд клинических форм с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типами наследования (Руденская, Захарова, 2013). Выраженное накопление железа в подкорковых ядрах дает характерную картину при нейровизуализации. На настоящий момент к ННЖМ относят не менее 9 самостоятельных нозологий с идентифицированными генами (*PANK2*, *PLA2G6*, *FTL*, *C19orf12*, *WDR45*, *CP*, *FA2H*, *ATP13A2* и *DCZF17*). Механизмы и молекулярные основы этого процесса при данных заболеваниях весьма разнообразны. Ориентировочная популяционная частота ННЖМ — около 1–3 случаев на 1 млн. человек.

Нейродегенерация с дефектом пантотенаткиназы. Данное заболевание описано в 1922 г. и первоначально было известно как болезнь Галлервордена—Шпатца. В настоящее время его принято обозначать в соответствии с открытым молекулярным дефектом — нейродегенерация с дефектом пантотенаткиназы (НДПК, англ.: *Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration, PKAN*). Тип наследования аутосомно-рецессивный, болезнь обусловлена мутациями гена *PANK2* на хромосоме 20p. Продукт гена — фермент, катализирующий первый этап синтеза коэнзима А; дефект этой функции сопровождается истощением коэнзима А и нарушением биосинтеза клеточных мембран (Kotzbauer et al., 2005).

Выделяют младенческие (начало в 1–3 года), наиболее частые детские (4–15 лет) и поздние (старше 16–20 лет) случаи НДПК. Характерный симптомокомплекс включает сочетание прогрессирующих экстрапирамидных (паркинсонизм, дистония, хореоатетоз, тремор), пирамидных и психических нарушений. Нередко могут наблюдаться также пигментная дегенерация сетчатки, атрофия зрительных нервов, стволовые симптомы, амиотрофии, расстройства координации, эпилептические припадки. Клинической гетерогенности НДПК соответствуют определенные особенности мутационного спектра гена *PANK2*, хотя корреляции между генотипом и фенотипом при данном заболевании не являются строгими. Заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием, однако его течение и длительность существенно различаются при разных клинических формах. Чем раньше дебют заболевания, тем тяжелее течение и хуже прогноз. При детских формах продолжительность заболевания составляет 6–15 лет. При более позднем развитии болезни, особенно при преобладании в клинике «чистого» паркинсонизма и отсутствии выраженной деменции, течение болезни может быть более длительным.

Патологоанатомически НДПК характеризуется двумя основными и весьма специфичными признаками: 1) отложением железосодержащего пигмента в области

бледного шара, ретикулярной части ЧС и КЯ, что придает им характерное желтовато-коричневое окрашивание; 2) наличием в базальных ганглиях, коре больших полушарий, периферических нервах особых сфероидных нейроаксональных образований, представляющих собой локальные расширения аксонов с пролиферацией мембранных и тубулярных структур. К неспецифическим изменениям при НДПК относятся гибель нейронов в различных отделах полушарий мозга и мозжечка, глиоз, диффузная демиелинизация.

Важнейшее значение в прижизненной диагностике НДПК имеет МРТ головного мозга. Она позволяет выявить специфический паттерн в виде зон симметричного снижения интенсивности сигнала в T2-режиме в области бледного шара и ретикулярной части ЧС (накопление железа), нередко с дополнительным наличием небольшой зоны повышенного сигнала в передне-медиальной части бледного шара (следствие гибели нейронов, глиоза и демиелинизации). Это придает МРТ-картине на фронтальных срезах в области бледного шара характерный вид «глаза тигра» (Schneider et al., 2012). Другие изменения вещества мозга менее специфичны и соответствуют картине диффузного атрофического процесса больших полушарий, ствола мозга и мозжечка. При КТ иногда дополнительно выявляются одно- или двусторонние кальцификаты во внутреннем сегменте бледного шара.

Нейроферритинопатия. Данное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования обусловлено мутациями гена легкой цепи ферритина (*FTL*) на хромосоме 19q. Симптоматика начинается на 3–6-м десятилетиях жизни и включает в первую очередь разнообразные экстрапирамидные проявления – хорею и хореоатетоз, фокальную дистонию (оромандибулярная дистония, блефароспазм, писчий спазм) и леводопарезистентный паркинсонизм (Curtis et al., 2001). Отсутствие значимых когнитивных и психиатрических нарушений (за исключением легких проявлений «лобного» синдрома) отличает данное заболевание от болезни Гентингтона. Экстрапирамидная симптоматика может сочетаться со спастичностью, дизартрией, мозжечковой атаксией. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее, при этом иногда возможны эпизоды «острой» декомпенсации.

При МРТ головного мозга у больных нейроферритинопатией выявляются кистозные изменения («кавитация») в базальных ганглиях, признаки двустороннего паллидарного некроза, что подтверждается и при морфологическом исследовании наряду с обнаружением в веществе мозга агрегатов ферритина и железа (Curtis et al., 2001). Специфический лабораторный признак – снижение уровня ферритина в сыворотке крови; в мышечных биоптатах может выявляться патология дыхательной цепи митохондрий.

Ацерулоплазминеми. Редкое прогрессирующее аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена церулоплазмينا на хромосоме 3q. Церулоплазмин катализирует пероксидазную реакцию превращения Fe(II)-трансферрина в Fe(III)-трансферрин, и его недостаточность сопровождается развитием системных нарушений обмена железа в организме с накоплением ионов железа в подкорковых ядрах и внутренних органах (печень, поджелудочная железа и др.). Это, в свою очередь, ведет к индукции окислительного стресса и выраженным цитодеструктивным эффектам (McNeill, Chinnery, 2011). Заболевание манифестирует обычно между 30 и 50 годами, клиническая картина характеризуется развитием сахарного диабета, деменции, эпизодов спутанности сознания, паркинсонизма, дистонии (чаще по типу кра-

ниофациальной дискинезии), хореи, мозжечковой атаксии и дегенерации сетчатки. На аутопсии выявляются выраженные дегенеративные изменения в базальных ганглиях и ЗЯ мозжечка со значительным накоплением железа в нейронах и глиальных клетках, в полушарной коре отмечаются умеренные депозиты железа в клетках глии.

Накопление железа в мозге у больных ацерулоплазминемией визуализируется при МРТ-исследовании в виде областей пониженной интенсивности сигнала в скорлупе, ХЯ, таламусе, КЯ и ЗЯ. Диагноз подтверждается выявлением специфических нарушений обмена железа — резким снижением уровня церулоплазмينا, железа и повышением уровня ферритина в крови. У пациентов очень часто обнаруживается микроцитарная анемия. При биопсии печени выявляется избыточное содержание железа в гепатоцитах.

Нейродегенерация с накоплением железа, связанная с геном *PLA2G6*. Данное аутосомно-рецессивное заболевание обусловлено мутациями гена фосфолипазы *PLA2G6* на хромосоме 22q. Младенческая форма характеризуется тяжелыми распространенными изменениями в ЦНС по типу нейроаксональной дистрофии и манифестирует энцефалопатией с умственной отсталостью, пирамидными и экстрапирамидными расстройствами, тетрапарезом, гипотонией туловища, эпилепсией, атрофией зрительных нервов и др. Детская форма (синдром Карака) проявляется прогрессирующей мозжечковой атаксией, аксиальной гипотонией, дистонией, нистагмом, спастичностью и интеллектуальным снижением. При обеих указанных формах больные погибают до 10 лет. Более мягкий вариант характеризуется началом на первом десятилетии жизни и нарастанием дистонии, паркинсонизма, спастичности, дизартрии, смерть наступает на 3-м десятилетии жизни. При всех формах на секции выявляется генерализованная атрофия мозга с гибелью нейронов, глиозом, локальными расширениями аксонов и аксональными «сфероидами» в церебральной коре, стриатуме, мозжечке, стволе и спинном мозге (Schneider et al., 2012). С помощью МРТ выявляют атрофию большого мозга и мозжечка и типичные T2-гипоинтенсивные признаки депонирования железа в области бледного шара (в отдельных случаях включая феномен «глаза тигра») и ЧС.

Другие формы ННЖМ. Форма ННЖМ, обусловленная мутациями в гене *C19orf12* (форма MPAN, от англ.: *Mitochondrial Protein-Associated Neurodegeneration*), наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется ювенильной манифестацией леводопарезистентной дистонии и паркинсонизма, дизартрией, нарушением ходьбы, пирамидными симптомами, аксональной полиневропатией, атрофией зрительных нервов. При МРТ обнаруживаются очаги гипоинтенсивности в бледном шаре (у всех больных) и ЧС (у подавляющего большинства), «глаз тигра» нехарактерен.

Форма BPAN (от англ.: *Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration*) наследуется по X-сцепленному доминантному типу и обусловлена мутациями гена *WDR45*. Заболевание характеризуется выраженной ранней задержкой психоречевого и моторного развития с ограниченной положительной динамикой до юношеского или взрослого возраста и последующим регрессом с развитием дистонии, паркинсонизма, деменции (Руденская, Захарова, 2013). С помощью МРТ удается обнаружить снижение интенсивности сигнала в бледном шаре, полный феномен «глаза тигра» обычно не выявляется.

Описаны также весьма вариабельные формы ННЖМ, связанные с мутациями в генах *FA2H*, *ATP13A2* и *DCAF17*. Не исключена дальнейшая гетерогенность данной группы заболеваний.

Лечение ННЖМ остается симптоматическим. Перспективным считается назначение комплексонов железа (Zorci, Nardocci, 2013). Есть отдельные наблюдения клинического и лабораторного эффекта дефероксамина при ацерулоплазминеми (Руденская, Захарова, 2013; Schneider et al., 2012), но из-за редкости болезни контролируемые испытания не проводились. По-видимому, попытку лечения хелатами целесообразно предпринимать во всех случаях, когда имеется обоснованное клинико-нейровизуализационными данными подозрение на ацерулоплаزمинемию.

Транскраниальная сонография при различных формах ННЖМ. В работе Liman et al. (2012) с помощью ТКС были обследованы 7 пациентов с ННЖМ, в том числе трое с подтвержденными мутациями в гене *PANK2*. У 6 пациентов обнаружена ГЧС (другие области головного мозга не исследовались). Kostic et al. (2012) во всех 5 генетически подтвержденных случаях ННЖМ с мутациями в *PANK2* выявили ГЧС, по площади превышающую 20 мм², а также гиперэхогенность ЛЯ при нормальной ширине III желудочка и нормальной эхогенности ХЯ и таламуса. У всех больных при МРТ отмечалась характерная картина с феноменом «глаза тигра» и гипоинтенсивность сигнала в Т2-режиме в области ЧС (Kostic et al., 2012).

Skowronska et al. при исследовании формы МРAN у троих больных обнаружили эхогенность ЧС в пределах нормальных значений (площадь не превышала 0,2 см²). У двоих больных из троих обнаружена гиперэхогенность ЛЯ, при этом МРТ во всех случаях позволила выявить характерное снижение Т2-сигнала в области бледного шара без «глаза тигра». Из патоморфологических исследований известно, что для МРAN характерно отложение железа в бледном шаре и минимально в области ЧС. Таким образом, авторы работы предполагают, что ТКС можно использовать для дифференциальной диагностики различных подтипов ННЖМ (Skowronska et al., 2013б). В то же время, по данным Walter (2010), при ТКС у пациентов с ННЖМ не наблюдаются четких характерных особенностей ни в области ЛЯ, ни в области ЧС. Вероятно, аккумуляция железа как таковая не обязательно ведет к повышению эхогенности, и в возникновении данного феномена могут участвовать другие факторы, например возможность формирования патологических железо-белковых соединений (Walter, 2010). Похожие результаты получили и мы, что будет проиллюстрировано двумя клиническими примерами.

Больная К.Е., 38 лет, при поступлении в клинику жалоб не предъявляет из-за анартрии.

В детстве отмечалась неусидчивость, подвижность, росла беспокойным ребенком. В возрасте 8–10 лет отмечалось постепенное изменение походки, стала часто падать, «загребать» носками при ходьбе. Со слов матери, в это время еще могла кататься на коньках. Успеваемость в школе была средняя. Симптоматика постепенно нарастала, девочке стало труднее ходить, постепенно увеличивался мышечный тонус, больше в ногах. В 8-м классе (13–14 лет) стала обучаться на дому, так как к тому времени ходьба была уже значительно нарушена, требовалась периодическая поддержка, появились легкие речевые нарушения и снижение памяти. Неоднократно обращалась за медицинской помощью, был поставлен диагноз болезни Штрюмпеля.

Согласно *медицинской документации*, в 15 лет в неврологическом статусе отмечалось: ограничение движений в ногах, мышечная сила 3 балла, анизорефлексия D>S, патологические стопные знаки, клонусы стоп, при ходьбе появляется спастичность, в положении лежа – гипотония, деформация стоп. МРТ головного мозга (5 лет назад): полученные данные могут соответствовать метаболическим нарушениям (болезнь Галлервордена–Шпатца). ЭНМГ: выраженная демиелинизация с аксонопатией нервных стволов рук и ног с полными блоками проведения со стороны нервов ног. Церулоплаз-

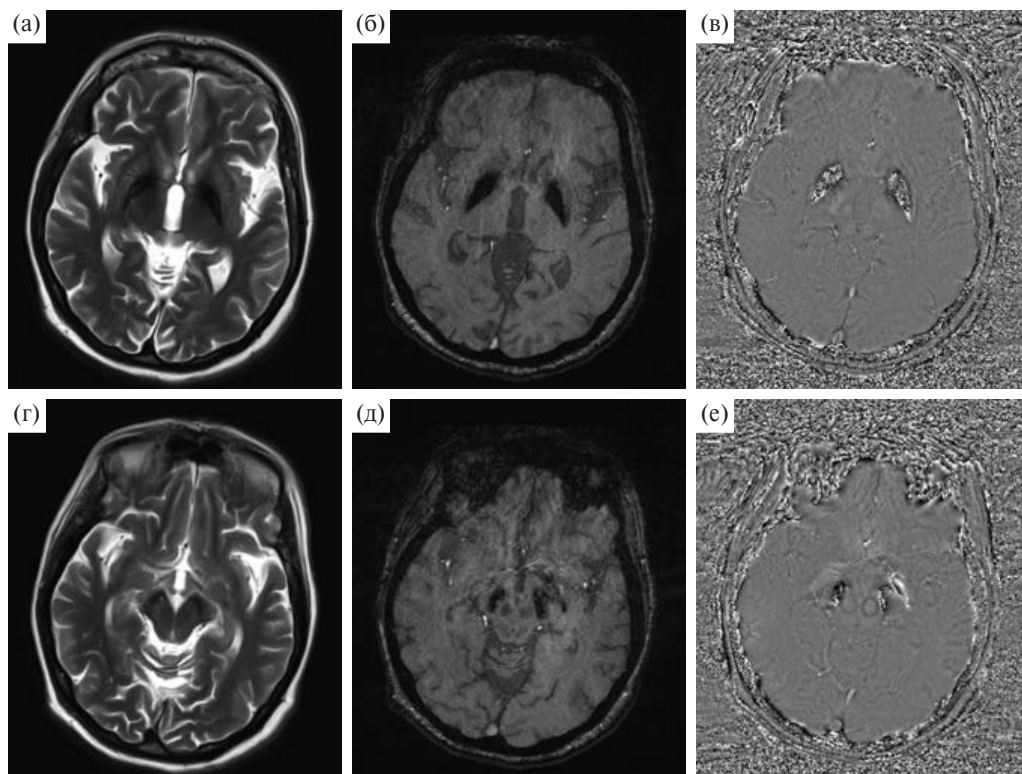


Рис. 49. МРТ головного мозга при ННЖМ (пациентка К.Е.). Верхний ряд (а–в) — на уровне подкорковых структур. Нижний ряд (г–е) — на уровне среднего мозга. а, г — в режиме Т2 (а — отмечается резкое снижение интенсивности сигнала в области скорлупы без феномена «глаза тигра»). б, д — в режиме SWI с реконструкцией по амплитуде. в, е — в режиме SWI с реконструкцией по фазе. В скорлупе и ножках мозга — косвенные признаки накопления железа.

мин: 40 мг/100 мл (норма). Транскраниальная магнитная стимуляция: изменения указывают на корково-подкорковый уровень поражения, больше в левом полушарии. Инвалидной коляской стала пользоваться примерно с 27 лет. Около 1 года назад речевые нарушения переросли в анартрию, стала беспокоить дисфагия.

Семейный анамнез: не отягощен.

Неврологический статус при поступлении: контакт невозможен из-за анартрии (доступно только произношение слога «ма»), тревожна, эмоционально лабильна, инструкции выполняет в доступном объеме (складывается впечатление о сохранности восприятия речи). Глазные щели, зрачки равные. Глазные яблоки отклоняются вправо, ограничение зрения влево, нистагма нет. Слежение за молоточком нарушено: удерживает взгляд на короткое время. Лицо симметрично. При фонации небная занавеска сокращается слабо. Анартрия; дисфагия. Язык из полости рта не выводит, в полости рта — по средней линии. Практически постоянный оромандибулярный гиперкинез по типу дистонии. Правосторонний тортиколлис. Тетрапарез: руки произвольно на весу не удерживает, в ногах — плегия. Ограниченные стереотипии в руках. Мышечный тонус в руках повышен по смешанному типу, больше справа, мышечная гипотония в ногах. Гипотрофия мышц кистей с деформацией пальцев (переразгибанием в пястно-фаланговых и сгибанием в межфаланговых суставах), деформация стоп с высоким сводом и «молоткообразными» пальцами. Сухожильные рефлексы низкие, симметричные; патологические стопные и кистевые знаки с двух сторон. Чувствительность и координацию оценить затруднитель-

но. Самостоятельно не ходит, пользуется креслом-коляской. Отмечаются тазовые нарушения — недержание мочи (мочеиспускание в памперс) и задержки стула.

МРТ головного мозга (рис. 49): данные соответствуют изменениям в подкорковых структурах, стволе мозга и мозжечке, вероятнее всего дегенеративного характера.

ТКС: расширение боковых желудочков головного мозга (2,31 и 2,17 см) и III желудочка (0,86 см). При обследовании ножек среднего мозга выявлена ГЧС с двух сторон, величина площади которой превышает пороговую величину нормы (слева — 0,30 см², справа — 0,23 см²). Гиперэхогенность ЛЯ с двух сторон.

При **ДНК-диагностике** методом прямого секвенирования проведен поиск мутаций во всей кодирующей области и в местах экзон-интронных соединений гена *PANK2*; патологические мутации не обнаружены.

Диагноз: ННЖМ.

Больная С.Т., 29 лет, находилась на лечении в Научном центре неврологии РАМН с диагнозом «наследственная нейродегенерация с накоплением железа в мозге, предположительно *нейродегенерация, ассоциированная с дефектом пантотенаткиназы*».

Жалобы (собраны с помощью родственников в силу неадекватности пациентки) на слабость, неловкость в руках и ногах, дрожание рук, нарушение походки, шаткость при ходьбе, поперхивание при глотании, замедленность речи, снижение памяти. Из *анамнеза* (также собранного со слов родственников) известно, что до 10 лет росла и развивалась в соответствии с возрастом, училась на тройки-четверки. В дальнейшем начала отставать в развитии (не справлялась со школьной программой), была переведена в специализированную школу. С 18–20 лет постепенно присоединились двигательные нарушения, часто падала, появились неловкость в руках, замедленность речи, поперхивание при глотании, нарушение походки. Симптоматика постепенно прогрессировала. Полгода назад стало отмечаться ухудшение в виде усиления двигательных нарушений, стала чаще падать. На МРТ-снимках выявлено понижение интенсивности сигнала от латерального и медиального сегментов бледного шара с формированием симптома «глаза тигра». При ЭЭГ выявлены умеренные изменения в виде дезорганизации основного ритма, усиления медленных форм активности. Диагностирована болезнь Галлервордена—Шпатца.

Семейный анамнез: у родного брата отмечались умственная отсталость, двигательные нарушения (нарушение ходьбы с падениями), при МРТ — характерный симптом «глаза тигра»; умер в 28 лет (со слов родственников, от «сердечной недостаточности»).

Неврологический статус: контактна, ориентирована в месте и собственной личности, дезориентирована во времени. Критика своего состояния нарушена. Эйфорична, элементы насильственного смеха. Снижение когнитивных функций. Глазные щели, зрачки равные, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, мелкоамплитудный горизонтальный нистагм при крайних отведениях глазных яблок. Брадилалия; изредка поперхивания при глотании. Мягкое небо симметрично, при фонации недостаточно подвижно, глоточный рефлекс живой. Язык при выведении из полости рта отклоняется вправо. Объем движений и сила в руках достаточные, нижний парализован, преимущественно в проксимальных отделах; контрактура в голеностопных суставах (ограничение тыльного сгибания). Мышечный тонус снижен в руках, в ногах не изменен; отмечаются значительные паратонии. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Рефлексы Бабинского и Россолимо с двух сторон, рефлекс Оппенгейма справа. Неритмичный, клонического характера тремор покоя рук и постурально-кинестический тремор рук, больше слева. Дистоническая установка рук (с переразгибанием в плечо-фаланговых суставах и сгибанием в межфаланговых суставах). Координаторные пробы выполняет с гипокинезией, дизметрией и интенционным тремором с двух сторон. В пробе Ромберга неустойчива, выраженная постуральная неустойчивость в пробе Тевенара. Походка на широкой основе, ноги в коленных суставах не сгибает, с антропульсией; при ходьбе требуется поддержка, частые падения. Четких нарушений чувствительности определить не удается. Задержки мочеиспускания.

МРТ головного мозга (рис. 50): исследование выполнено в режимах T1, T2, T2d-f, SWI и ДВИ в аксиальной, коронарной, сагиттальной плоскостях с толщиной срезов 3 и 5 мм.

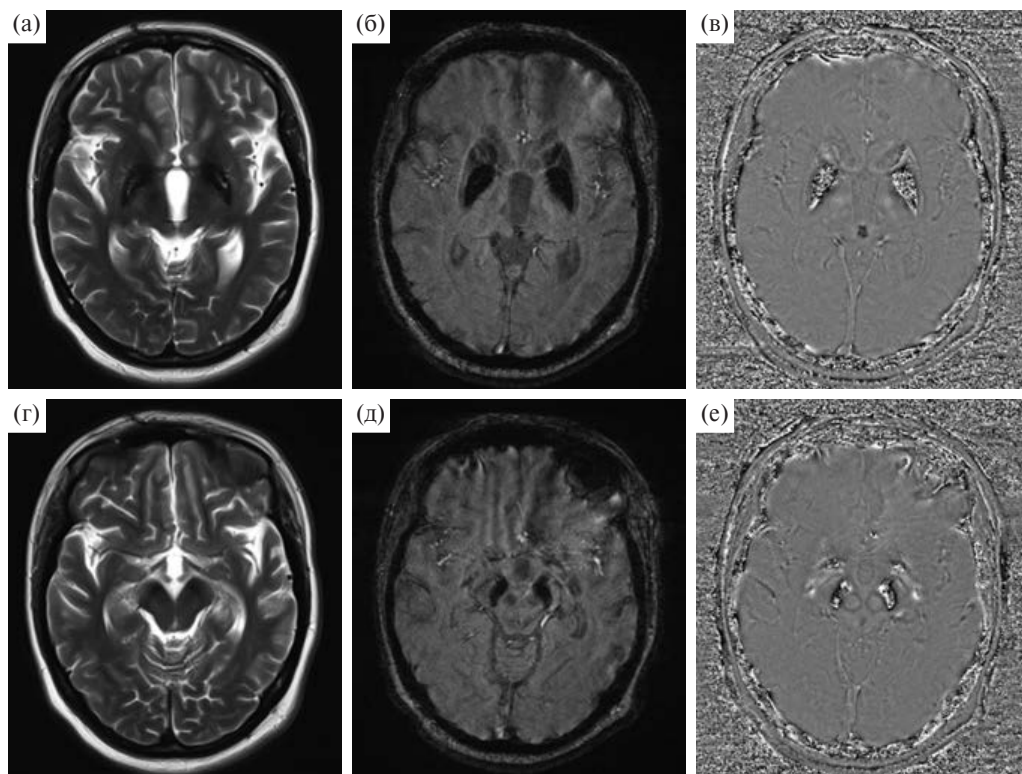


Рис. 50. МРТ головного мозга при ННЖМ (пациентка С.Т.). Верхний ряд (а–в) — на уровне подкорковых структур. Нижний ряд (г–е) — на уровне среднего мозга. а, г — в режиме Т2 (а — характерный феномен «глаза тигра»). б, д — в режиме SWI с реконструкцией по магнитуде. в, е — в режиме SWI с реконструкцией по фазе. В скорлупе и ножках мозга — косвенные признаки накопления железа.

В проекции бледных шаров симметрично с двух сторон определяются зоны резко пониженной интенсивности МР-сигнала в режимах Т2, Т2d-f, SWI, слабо пониженной — в Т1. Кроме того, в белом веществе обоих полушарий большого мозга визуализируются немногочисленные небольшие очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах Т2 и Т2d-f. Умеренно расширены передние отделы тел и передние рога боковых желудочков, III желудочек мозга. Боковые желудочки несколько асимметричны (левый шире). Слабо расширено субарахноидальное пространство лобных долей полушарий большого мозга, остальные отделы ликворосодержащего пространства в пределах возрастной нормы. Заключение: МРТ-данные соответствуют изменениям, свойственным синдрому Галлервордена–Шпатца.

ТКС: выраженное расширение желудочковой системы, ширина боковых желудочков — 2,33 и 2,38 см, III желудочка — 1,15 см. Гиперэхогенности в ЧС и ЛЯ с двух сторон не выявлено. Отмечается прерывистая линия шва мозга.

Представленные случаи являются весьма показательными. Если в первом случае было ожидаемым обнаружение расширения желудочковой системы и гиперэхогенности в области ЛЯ и ЧС при проведении ТКС, то у второй пациентки при классических изображениях «глаза тигра» на МРТ гиперэхогенности ЛЯ и ЧС мы не нашли. Таким образом, наши наблюдения подтверждают мнение Walter (2010) о мно-

гофакторности процесса повышения эхогенности церебральных структур, который не имеет простой линейной зависимости от уровня железа. Вероятно, эхогенность подкорковых и стволовых ядер — это биомаркер конкретных генетических вариантов ННЖМ, и для уточнения такого предположения требуются широкие клинико-генетико-нейровизуализационные сопоставления.

3.7.2. Наследственный гемохроматоз

Наследственный гемохроматоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся отложением железа в различных органах и тканях, в первую очередь в печени и в сердце. В отличие от группы ННЖМ при наследственном гемохроматозе аккумуляция железа в подкорковых ядрах наблюдается редко, так же как и неврологическая симптоматика, которая может быть представлена мозжечковыми знаками, нарушениями походки, снижением когнитивных функций, нейросенсорной тугоухостью и полиневропатией. В литературе есть лишь единичные описания экстрапирамидной патологии у пациентов с наследственным гемохроматозом — это паркинсонизм, дистония, различные варианты дрожательных гиперкинезов (Demarquay et al., 2000; Costello et al., 2004).

В работе Berg et al. (2001a) с помощью ТКС были исследованы 14 случаев наследственного гемохроматоза. У 7 пациентов была найдена гиперэхогенность ЛЯ, из них у двоих также выявлялась ГЧС и у одного — гиперэхогенность ХЯ. У 6 из 7 пациентов с гиперэхогенностью ЛЯ также были найдены изменения в области ЛЯ при проведении КТ головного мозга. Какой-либо экстрапирамидной симптоматики ни у одного пациента не наблюдалось.

Под нашим наблюдением находился один больной гемохроматозом, которому была проведена ТКС.

Больной Х., 65 лет, с длительным анамнезом гемохроматоза (около 10–15 лет), в последние 2 года стал отмечать появление и постепенное нарастание неуверенности при ходьбе, общей замедленности движений, мелкого тремора рук, быстрой утомляемости и раздражительности. При поступлении в *неврологическом статусе*: гипофония, гипокинезия, мелкоамплитудный постурально-кинетический тремор правой руки, легкая постуральная неустойчивость, сенситивная атаксия. *МРТ головного мозга*: изменения в обоих полушариях сосудистого генеза (патологических изменений базальных ганглиев не отмечено). *ЭНМГ*: генерализованная сенсорная полиневропатия.

ТКС: расширение желудочковой системы: ширина правого и левого боковых желудочков — 2,26 и 2,25 см соответственно, ширина III желудочка — 1,11 см. ГЧС регистрируется с двух сторон (0,35 см² справа и 0,24 см² слева), гиперэхогенности ЛЯ не отмечено.

В данном случае у больного с гемохроматозом и наличием симптомов, вполне характерных именно для этого заболевания (например, сенсорных нарушений), нельзя было исключить начальных проявлений БП, тем более что описаны случаи сочетания наследственного гемохроматоза и БП (Costello et al., 2004). С учетом данных ТКС (наличие ГЧС при нормальной эхогенности подкорковых ядер, что более типично для БП) пациенту были назначены небольшие дозы леводопы с субъективным улучшением состояния.

3.7.3. Кальцификация базальных ганглиев

Физиологическая интракраниальная кальцификация — часто встречаемое радиологами и хорошо описанное состояние, которое связано со старением. Оно проте-

кает бессимптомно и выявляется случайно при нейровизуализации (Adams, 1980). Кальциевые отложения могут локализоваться в области базальных ганглиев, шишковидной железы, серпа, намета, хориоидальных сплетений и в мозжечке. Физиологическая кальцификация церебральных структур клинически незначима. Кальцификация базальных ганглиев встречается примерно в 1% всех случаев томографических исследований головного мозга и может быть случайной находкой, особенно у пожилых лиц. В молодом возрасте подобные минеральные отложения могут быть связаны с определенными метаболическими, эндокринными нарушениями (гипо-, псевдогипопаратиреоз и т.д.), инфекциями (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, цистицеркоз), генетическими заболеваниями (туберозный склероз, синдром Дауна, митохондриальные болезни и др.).

Кальцификация базальных ганглиев как нейровизуализационный феномен иногда встречается при нейродегенеративных заболеваниях: БП и болезни Альцгеймера, МСА, ПНП (Загоровская и др., 2014; Vermersch et al., 1992).

Отдельной нозологической формой является *идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация (болезнь Фара)* (Lemos et al., 2013; Saleem et al., 2013). Заболевание проявляется в виде прогрессирующего экстрапирамидного синдрома, включая паркинсонизм, хорею, тремор, дистонию, атетоз и орофарингеальную дискинезию, позднее появляются мозжечковая атаксия, дизартрия, деменция, личностные и поведенческие расстройства, часто возникают судорожные припадки. Следует подчеркнуть, что «истинные» случаи этого заболевания чрезвычайно редки — менее 1 на 1 000 000. На практике имеется очевидная тенденция к гипердиагностике болезни Фара, поскольку этот диагноз могут некорректно выставлять только на основании обнаружения церебральных подкорковых кальцификатов. Во избежание подобной гипердиагностики в литературе сформулированы следующие строгие критерии болезни Фара (Загоровская и др., 2014): а) наличие выявляемой при КТ двусторонней кальцификации базальных ядер, которая может сочетаться с кальцификацией других регионов; б) прогрессирующий неврологический синдром, главным образом в виде расстройств движений, сочетающийся с нейропсихиатрическими нарушениями или дебютирующий ими, типичное начало — на 4-м десятилетии жизни; в) отсутствие биохимических нарушений и соматических симптомов, характерных для эндокринных, митохондриальных, метаболических и других системных заболеваний; г) отсутствие инфекционных, токсических и травматических воздействий; д) семейный анамнез с аутосомно-доминантным (чаще всего) типом наследования.

В зарубежной литературе описано всего 3 случая применения ТКС при идиопатической стриатопаллидодентатной кальцификации (Krogias et al., 2009; Brüggemann et al., 2010b; Toscano et al., 2011). Во всех случаях выявлялась гиперэхогенность ЛЯ, в некоторых также гиперэхогенность ХЯ и области таламуса. В двух случаях из трех отмечалась ГЧС. Полученные результаты позволили сформулировать некоторые ультразвуковые особенности болезни Фара, которые могут быть полезны в дифференциальной диагностике с другими известными нейродегенеративными заболеваниями с накоплением металлов. Так, для болезни Фара при ТКС характерны следующие признаки (рис. 51): симметричное изменение сигнала; большая площадь и интенсивность сигнала в сравнении с традиционными ТКС-феноменами при БП и других экстрапирамидных заболеваниях; сопоставимость с сигналом от костей черепа или от кальцифицированной шишковидной железы; локализация гипер-

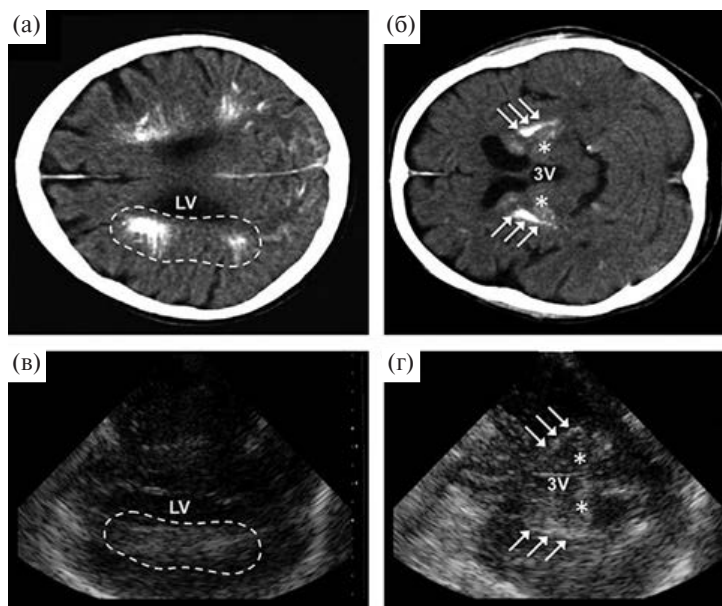


Рис. 51. Нейровизуализационные признаки стриатопаллидодентатной кальцификации (болезни Фара). При КТ выявляются обширные перивентрикулярные кальциевые депозиты (а, пунктирная линия; LV – боковой желудочек), а также интенсивная кальцификация обоих стриатумов (б, стрелки) и таламусов (б, звездочки). ТКС на уровне центральной части бокового желудочка (в) и на уровне III желудочка (3V) и таламусов (г) позволяет выявить выраженные гиперэхогенные участки, соответствующие КТ-гиперинтенсивным областям (а, б) (Brüggemann et al., 2010б).

эхогенности (помимо ЛЯ) в примыкающей к желудочковой системе области мозга (Brüggemann et al., 2010б).

Таким образом, как с клинических, так и с нейровизуализационных позиций термин *болезнь Фара* не синонимичен *кальцификации базальных ганглиев* – последнее понятие гораздо шире и включает широкий спектр состояний, от физиологической нормы до тяжелой патологии.

Приводим клинический случай сочетания БП и кальцификации базальных ганглиев.

Пациент Е., 51 год, поступил в клинику с жалобами на ощущение внутренней дрожи, замедленность движений, скованность, больше в левых конечностях, дрожание левой руки в покое при волнении, изменение походки (отстает левая нога при ходьбе), сниженный фон настроения. Из *анамнеза* известно, что около 4 лет назад появились скованность движений, неловкость и дрожание в левой руке, боли в левом плечевом суставе. Постепенно присоединились трудности при ходьбе (отставание левой ноги), стал медленнее выполнять привычные действия, около 1 года назад появилась скованность в правой руке. На протяжении 5 лет беспокоят сниженный фон настроения, эмоциональная лабильность. Неврологом впервые осмотрен полгода назад, поставлен диагноз «паркинсонизм-плюс». Получал амантадина сульфат внутривенно капельно с положительным эффектом, нейрометаболическую терапию, вальдоксан. Семейный анамнез: тремор рук, согбенная поза и микробазия отмечаются у матери, а у брата (со слов больного) имеет место «неловкость в руках».

Неврологический статус. Гипомимия. Речь тихая, монотонная. Отмечается выраженное повышение мышечного тонуса по пластическому типу с феноменом «зубчатого колеса» в левых конечностях, менее значительное повышение тонуса справа. В покое тремора нет, мелкий постуральный тремор обеих рук, при движениях – легкий тремор левой руки у цели. Динамические пробы выполняет левыми конечностями с гипокинезией и постепенным уменьшением амплитуды движений. При ходьбе – ахейрокинез слева, справа содружественные движения обеднены, акинезия плечевого пояса, отставание левой ноги, темп ходьбы несколько замедлен. Проба Тевенара отрицательная. Чувствительных

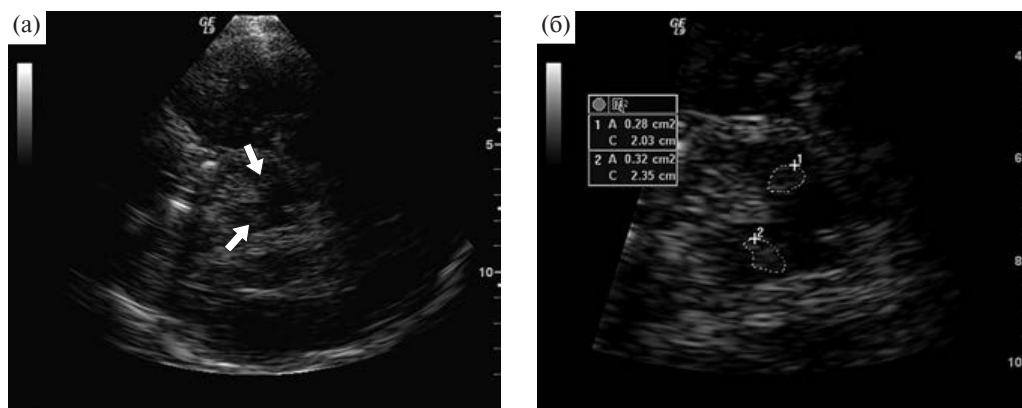


Рис. 52. ТКС у представленного пациента. Двусторонний выраженный феномен ГЧС. а — общий план. б — увеличенное изображение с обведенными по контуру зонами ГЧС.

нарушений нет. Тазовые функции нарушены умеренно (отмечается никтурия, императивные позывы). Когнитивных нарушений нет, угнетенный фон настроения. По заключению психиатра, имеет место умеренно выраженное депрессивное расстройство.

Лабораторно-инструментальные обследования. Общий анализ крови и мочи, стандартный биохимический анализ крови: отклонений показателей от нормальных значений не выявлено. Церулоплазмин сыворотки крови 23,7 мг/дл (норма 20–60 мг/дл), медь сыворотки крови 15 мкмоль/л (норма 12–24 мкмоль/л).

ТКС: выявляется четкий феномен ГЧС, в левой ножке мозга площадь гиперэхогенного сигнала составила 0,27 см², в правой — 0,25 см² (норма до 0,20 см²); эхогенность других исследованных структур головного мозга не изменена (рис. 52).

КТ головного мозга. В обоих полушариях большого мозга в подкорковых структурах (ХЯ, наружные и внутренние капсулы, ЛЯ), в зрительных буграх, в глубоких отделах белого вещества лобных долей, в ножках мозга, в проекции ЗЯ мозжечка, а также в шишковидной железе выявляются зоны высоких значений плотности (до 500 ед. НУ — плотность кальция). Заключение: распространенные кальцинаты в суб- и супратенториальных структурах головного мозга (рис. 53).

МРТ головного мозга (3 Тл). В обоих полушариях большого мозга, в подкорковых структурах (ХЯ, ЛЯ, зрительные бугры), ножках мозга, ЗЯ мозжечка, шишковидной железе определяются симметричные зоны пониженной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, T2-FLAIR, сильно пониженной — в режиме SWI (в реконструкциях по магнитуде



Рис. 53. КТ головного мозга у представленного пациента. Минерализация в подкорковых структурах, зрительных буграх, ЗЯ мозжечка, шишковидной железе и в ЧС. Стрелками показаны зоны повышенных значений плотности, соответствующие кальцинатам.

и минимальной интенсивности), слабо повышенной — в режиме T1 (с небольшими участками гипоинтенсивности в центре). Заключение: данные МРТ соответствуют изменениям в обоих полушариях большого мозга и мозжечка, вероятнее всего метаболического генеза (рис. 54–56).

В связи с выявленными кальцинатами в веществе головного мозга

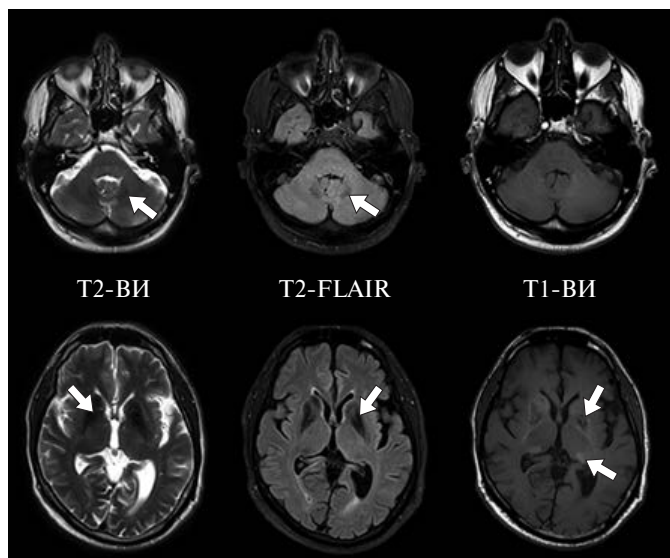


Рис. 54. МРТ головного мозга (3 Тл) в стандартных режимах исследования на уровне мозжечка (верхний ряд) и подкорковых структур (нижний ряд). Минерализация в подкорковых структурах, зрительных буграх и ЗЯ мозжечка. Стрелками показаны симметричные зоны с измененной интенсивностью МР-сигнала.

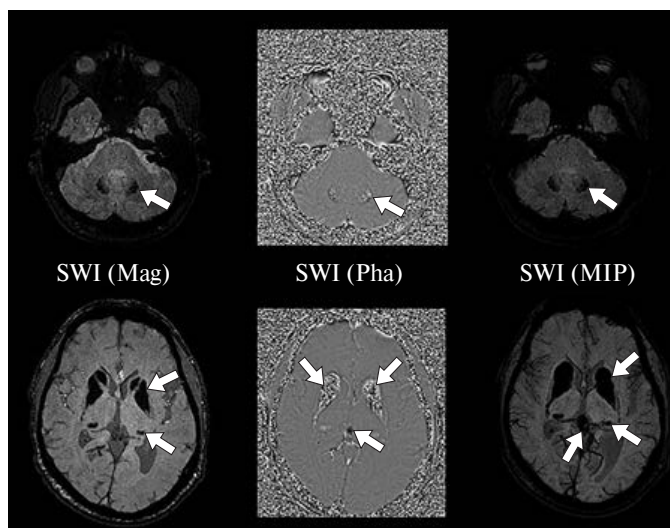


Рис. 55. МРТ головного мозга (3 Тл) в режиме SWI в разных реконструкциях (по амплитуде, по фазе и по минимальной интенсивности) на уровне мозжечка (верхний ряд) и подкорковых структур (нижний ряд). Минерализация в подкорковых структурах, зрительных буграх, ЗЯ мозжечка и шишковидной железе. Стрелками показаны симметричные зоны с измененной интенсивностью МР-сигнала.

проведены дополнительные исследования кальциевой системы и связанной с ней эндокринной системы. Кальций в сыворотке крови: 2,5 ммоль/л (норма 2,0–2,7 ммоль/л), ионизированный кальций: 1,15 ммоль/л (норма 1,16–1,32 ммоль/л). Ультразвуковое исследование щитовидной и паращитовидной желез: общий объем щитовидной железы 12,5 см³, патологических образований не выявлено, паращитовидные железы не локализованы; регионарные лимфоузлы и окружающие ткани не изменены. Исследование гормонального профиля: тиреотропный гормон – 2,7 мкМЕ/мл (норма), Т4 свободный – 16 пмоль/л (норма), антитела к тиреоидной пероксидазе – <10 ЕД/мл (норма), паратиреоидный гормон – 59 пг/мл (норма 16–46 пг/мл), тестостерон – 14 нмоль/л (норма), кортизол – 561 нмоль/л (норма). Исследование функции обоняния с использованием *Sniffin'-Sticks* теста: порог 2,5 балла, идентификация 10 баллов, дискриминация 8 баллов, общий индекс обоняния 20,5 балла. Заключение: гипосмия.

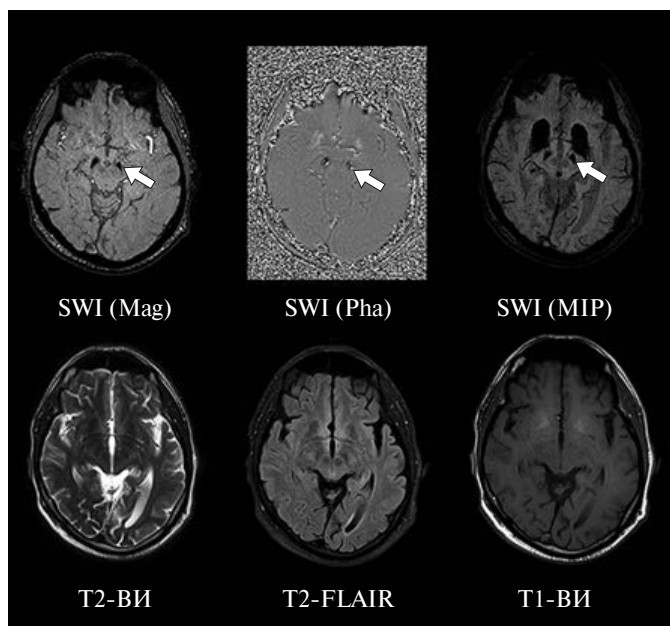


Рис. 56. МРТ головного мозга (3 Тл) в режиме SWI в разных реконструкциях (верхний ряд) и в стандартных режимах исследования (нижний ряд). Минерализация в ЧС. Стрелками показаны зоны с измененной интенсивностью МР-сигнала от ЧС, не визуализируемые в режимах T2-ВИ, T2-FLAIR и T1-ВИ.

Исследование цветовых зрительных вызванных потенциалов: при стимуляции глаза — на каждый вид паттерна выделены основные пики; латентности пиков P100 — в пределах вариации нормы, амплитуды пиков P100 снижены, особенно на сине-черный паттерн. Клинически у пациента можно отметить комбинацию «паркинсонических» двигательных нарушений с характерными не двигательными проявлениями — вегетативными (гиперактивный мочевой пузырь), сенсорными (нарушения обоняния и цветового зрения), аффективными (депрессия). В соответствии с общепринятыми диагностическими критериями пациенту выставлен диагноз: БП, акинетико-ригидная форма, II стадия по функциональной шкале Хен—Яра. Положительная реакция на проводимую противопаркинсоническую терапию (прамипексол, амантадина сульфат) свидетельствует о правильности основного диагноза. Важным подтверждением диагноза является обнаружение у пациента ГЧС при отсутствии гиперэхогенности ЛЯ и других ядерных образований головного мозга.

Наличие очагов минерализации в подкорковых структурах и ЗЯ мозжечка по данным МРТ и КТ головного мозга заставило провести дифференциальную диагностику с болезнью Фара. Полученные данные ультразвукового исследования щитовидной и паращитовидных желез, гормональный профиль (даже при наличии несколько повышенного показателя паратиреоидного гормона) и нормальные показатели кальциевого обмена позволили исключить эндокринные причины интракраниальной кальцификации. Всё это подтверждает отсутствие синдрома Фара в представленном случае и позволяет квалифицировать выявленные кальцинаты как сопутствующую случайную патологию. Если наличие церебральных кальцинатов при КТ в этом случае было вполне очевидным, то данные МРТ оказались более сложными для интерпретации, хотя в конечном счете и более информативными. Для оценки характера минерализатов в базальных ганглиях, мозжечке и ЧС пациенту была проведена МРТ на высокопольном 3 Тл-аппарате в режиме SWI с применением различных реконструкций по магнитуде, фазе, минимальной интенсивности (этот режим недоступен при исследовании на томографах с более низкой величиной магнитной индукции). Как известно, кальций является диамагнетиком, а железо — парамагнетиком, поэтому их минерализаты обладают разной магнитной восприимчивостью, которая проявляется противоположными сигнальными ха-

рактеристиками в режиме SWI с реконструкцией по фазе: кальций имеет повышенный сигнал, а железо — пониженный. У представленного пациента отмечался гетерогенный сигнал в ножках мозга в проекции локализации ЧС, что подтверждало отложение как железа, так и кальция (см. рис. 56) и тем самым косвенно свидетельствовало о наличии двух состояний — БП и идиопатической кальцификации.

Представленное наблюдение показывает, что, несмотря на развитие высоких технологий, клинический осмотр пациентов в неврологии остается ключевым. Именно клинический подход, подтвержденный результатами целенаправленно выполненных дополнительных диагностических тестов, в том числе ТКС, позволил в данном случае диагностировать БП. Хотелось бы привлечь внимание неврологов к тщательной клинической оценке состояния пациента, а также предостеречь от постановки диагноза болезни Фара лишь по наличию базальной кальцификации на КТ-снимках.

3.8. Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона — фатальное нейродегенеративное экстрапиримидное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, распространенность которого в большинстве популяций мира составляет 4–10 случаев на 100 000 населения. Оно обусловлено экспансией полиглутаминкодирующих тринуклеотидных (CAG)_n-повторов в гене *HTT* на хромосоме 4p. В патогенезе болезни ведущее значение придается формированию патологических межмолекулярных связей мутантного белка гентингтина, а также активации определенных патохимических «каскадов» под воздействием нейротоксичных, частично протеолизированных полиглутаминовых фрагментов гентингтина (Иллариошкин, 2003; Covan, Raymond, 2006).

Принято выделять две основные клинические формы заболевания — гиперкинетическую и акинетико-ригидную (Shannon, 2011). Классическая гиперкинетическая форма характеризуется появлением на 4–6-м десятилетиях жизни постепенно нарастающих генерализованных хореических гиперкинезов, которые сочетаются со снижением когнитивных функций подкоркового типа, аффективными и поведенческими расстройствами (депрессия, апатия, аспонтанность, гневливость, агрессивность, расторможенность, моторные и вербальные персеверации), иногда — с психозами. В поздней стадии болезни (в среднем спустя 15 лет) наблюдается появление экстрапиримидной ригидности, кахексии и вегетативно-трофических нарушений — это знаменует собой переход заболевания в так называемую позднюю акинетико-ригидную форму. Самостоятельное значение имеет первичный, более злокачественный, ювенильный, акинетико-ригидный вариант болезни Гентингтона (вариант Вестфалья), наблюдаемый в 5–10% случаев: характерна манифестация на 1–2-м десятилетиях жизни и быстрое развитие мышечной ригидности (при минимально выраженных или отсутствующих гиперкинезах), контрактур, изменений поведения и психики, эпилептических припадков, миоклоний, пирамидных симптомов, атаксии, смерть наступает уже через 5–8 лет. Ювенильный вариант Вестфалья наблюдается обычно при передаче мутантного гена от больного отца, особенно если наследование болезни по мужской линии происходило в нескольких поколениях подряд («эффект отцовской передачи»).

Морфологической основой болезни является атрофия подкорковых узлов (главным образом полосатого тела и бледного шара), а также гибель нейронов и атрофия

коры больших полушарий с развитием наружной и внутренней гидроцефалии и прогрессирующим снижением общей массы мозга. В дегенерирующих нейронах определяются полиглутаминсодержащие внутриядерные включения (Li et al., 1995).

Принимая во внимание выраженный фенотипический полиморфизм болезни Гентингтона, а также неспецифический характер изменений, выявляемых при использовании рутинных лабораторно-инструментальных методов исследования (расширение боковых желудочков и субарахноидального пространства больших полушарий при КТ и МРТ, депрессия α -ритма на электроэнцефалограмме), диагностика базируется на ДНК-исследовании и определении мутации в гене *HTT*. При этом поиск информативных биомаркеров признается важной задачей с точки зрения выяснения факторов риска и прогноза течения болезни, а также объективного патофизиологического мониторинга.

Первые результаты ТКС-исследования пациентов с болезнью Гентингтона были опубликованы в 1999 г. В группе из 49 больных примерно в половине случаев находили те или иные церебральные сонографические изменения: в 27% случаев – ГЧС, в 13% – гиперэхогенность ХЯ, в 7% – гиперэхогенность ЛЯ (Postert et al., 1999). Гиперэхогенность ЧС коррелировала с числом копий CAG-повторов в мутантном гене и степенью зависимости больных от посторонней помощи. Полученные корреляционные связи хорошо согласуются с данными других работ, из которых известно, что при ГЧС чаще развиваются акинетико-ригидные формы экстрапирамидных нарушений, чья тяжесть в основном и определяет повседневные функциональные способности больных (Krogias et al., 2010). При обследовании 15 пациентов с акинетико-ригидным вариантом болезни Гентингтона была показана большая частота встречаемости гиперэхогенного сигнала в различных областях: ГЧС – в 93% случаев, гиперэхогенность ХЯ – в 80%, гиперэхогенность ЛЯ – в 53% (Lambeck et al., 2008).

У пациентов с болезнью Гентингтона повышенный эхосигнал от ХЯ при ТКС соответствовал повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2 от этой же структуры головного мозга. В связи с этим авторами первой опубликованной работы было сделано предположение, что данные изменения обусловлены глиозом или повышенным содержанием металлов в ХЯ (Postert et al., 1999). Проведенные ранее патогистологические исследования подтверждают повышенный уровень железа в области ХЯ и скорлупы и повышенное содержание меди в области ЧС, что, очевидно, и лежит в основе феномена гиперэхогенности этих областей у пациентов с болезнью Гентингтона (Dexter et al., 1991). Кроме патоморфологических исследований, повышенный уровень железа в мозге при болезни Гентингтона был показан и в ряде работ *in vivo*, в которых использовались различные режимы МРТ для детекции ионов железа (Rosas et al., 2012; van den Bogaard et al., 2013).

В работе 2011 г. с помощью ТКС было обследовано 39 пациентов с болезнью Гентингтона (Krogias et al., 2011a). Эта группа пациентов статистически значимо отличалась от контроля большей шириной III желудочка ($8,1 \pm 2,7$ vs $2,6 \pm 0,7$ мм в контрольной группе), большей встречаемостью ГЧС (41 vs 18%) и пониженной эхогенностью шва среднего мозга (этот феномен наблюдался у 49% больных vs 15% в группе контроля). Интересно, что гипоехогенность шва была достоверно ассоциирована с высокой частотой депрессивных эпизодов у данной категории пациентов, что указывает на вовлечение серотонинергической системы среднего мозга в генез

данного психиатрического расстройства при болезни Гентингтона. Напротив, все 9 пациентов без депрессии в анамнезе имели нормальную эхогенность структур шва (чувствительность 63,3%, специфичность 100%). Патологическая гипоехогенность шва наблюдалась у 70,6% пациентов с болезнью Гентингтона, имевших психиатрические расстройства еще до манифестации двигательных нарушений (чувствительность 70,6%, специфичность 68,2%). По данным этих же авторов, гиперэхогенность ХЯ в группе пациентов встречалась чаще, хотя и статистически незначимо в сравнении с контролем (21 vs 5%). По гиперэхогенности ЛЯ группы не различались (17 vs 8%). Бóльшая ширина III желудочка, отражающая общую атрофию больших полушарий, соответствовала бóльшим когнитивным нарушениям у обследованных больных (Krogias et al., 2011a).

Согласно нашим наблюдениям, у пациентов с болезнью Гентингтона при ТКС особенно часто наблюдается расширение желудочковой системы. В обследованной нами группе из 7 пациентов с болезнью Гентингтона ширина боковых желудочков составила $19,4 \pm 1,7$ мм, ширина III желудочка — $7,9 \pm 1,7$ мм (это больше нормальных значений — см. Приложение 1). Патологический феномен ГЧС не наблюдался ни в одном случае (у двух пациентов площадь гиперэхогенного сигнала в области ЧС составляла 12–14 мм²). Гиперэхогенность ЛЯ отмечалась лишь в одном случае, гиперэхогенности ХЯ ни у одного пациента выявлено не было.

Таким образом, какой-либо специфический ТКС-паттерн для болезни Гентингтона нехарактерен, однако применение данной технологии позволяет уточнить генез некоторых симптомов заболевания, что, возможно, имеет определенное прогностическое значение. Наиболее определенной у пациентов с болезнью Гентингтона является связь феномена гипоехогенности ядер шва среднего мозга с **высоким риском развития депрессии**. С учетом того, что суициды на фоне аффективных нарушений являются одной из основных причин смерти пациентов с болезнью Гентингтона, ТКС-исследование может занять определенное место в установлении предрасположенности носителей мутации в гене *HTT* к таким катастрофическим действиям и их адекватной профилактике.

3.9. Синдром беспокойных ног

Синдром беспокойных ног — распространенное заболевание из группы двигательных расстройств, характеризующееся своеобразными двусторонними неприятными ощущениями в ногах (описываемыми как парестезии, боль, покалывание, зуд, чувство «ползания мурашек» и т.п.), которые возникают чаще всего в постели перед отходом ко сну или просто во время отдыха (Аверьянов, Подчуфарова, 1997; Garcia-Borreguero, Williams, 2014). Указанные ощущения проходят на фоне ходьбы (движений ног) и возобновляются в покое. Синдром беспокойных ног может приводить к серьезным нарушениям ночного сна и быть причиной значительного снижения качества жизни пациентов (Silva et al., 2014). Характерна хорошая реакция с уменьшением симптомов СБН при назначении дофаминергической терапии (леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов).

Различают первичный (идиопатический) и вторичный СБН. При первичной форме заболевания не выявляется очевидной связи возникающих симптомов с ка-

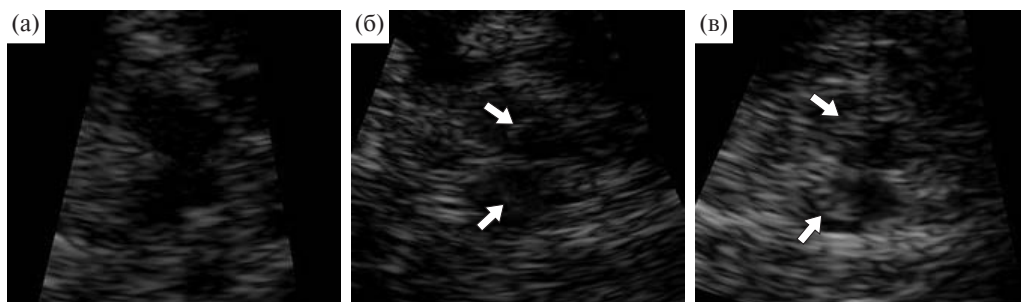


Рис. 57. Анэхогенность ЧС. а — пациент с СБН: область анатомического расположения ЧС в ножках мозга анэхогенна. Для сравнения: б — слабоэхогенная ЧС в норме (стрелки); в — гиперэхогенная ЧС у пациента с БП (стрелки).

кими-либо очевидными причинами и расстройствами — в развитии болезни предполагается решающая роль генетических факторов. К настоящему времени известны уже около десятка хромосомных локусов, ассоциированных с первичными случаями СБН (Freeman, Rye, 2013). Вторичный СБН развивается на фоне различных соматических и неврологических заболеваний, в том числе БП. Различия в частоте встречаемости СБН среди пациентов с БП (около 20%) и в общей популяции (3–8%) очевидны (Peralta et al., 2009; Godau, Sojer, 2010; Rijsman et al., 2014).

Доказано, что при СБН имеет место пониженное содержание железа в различных областях головного мозга: в ЧС, ЛЯ, таламусе (Godau et al., 2007; Godau et al., 2008a; Rizzo et al., 2013). Не случайно в определенных случаях для лечения СБН могут применяться препараты железа (Trenkwalder, Paulus, 2010). Именно задачей оценки уровня железа в ЧС и поиска нейровизуализационных биомаркеров у пациентов с СБН был продиктован цикл исследований ТКС при данном двигательном расстройстве. В работе Schmidauer et al. (2005) были обследованы 20 пациентов с *первичным* СБН: у половины пациентов вообще не отмечалось какого-либо (даже нормального) видимого эхогенного сигнала с двух сторон в области ЧС (такая картина была лишь у одного пациента из группы контроля и никогда не наблюдалась при БП), а у 16 больных СБН (80%) отсутствие эхогенного сигнала от ЧС наблюдалось хотя бы с одной стороны (в контроле — 15%). Таким образом, впервые было показано, что биомаркером СБН является выраженная **гипоэхогенность ЧС** (Schmidauer et al., 2005). Эти результаты были весьма впечатляющими, учитывая, что четких морфологических изменений в структурах мозга при СБН на тот момент не находили.

Спустя 2 года независимой группой были получены сходные результаты у 49 пациентов с СБН: гипоэхогенность ЧС (суммарная площадь эхогенного сигнала с двух сторон в области ЧС $< 0,2 \text{ см}^2$) встречалась в 82% случаев *первичного* СБН и только в 10% у лиц контрольной группы (Godau et al., 2007). Диагностическая значимость гипоэхогенности ЧС была подтверждена последующими работами (Godau et al., 2008a, Godau et al., 2008b, Godau et al., 2009), а также нашими наблюдениями (рис. 57). Кроме гипоэхогенности ЧС, среди пациентов с идиопатическим СБН также показана повышенная встречаемость гиперэхогенности КЯ (60%), ассоциированной с периодическими движениями конечностей в ночное время, и гипоэхогенности шва ствола мозга (75%), ассоциированного с депрессией (Godau et al., 2008b). Обобщенные данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости феномена гипо-

Таблица 12. Частота гипоехогенности ЧС при идиопатическом и симптоматическом СБН

Заболевание	Число обследованных пациентов с СБН	Встречаемость гипоехогенности, %	Источник
Идиопатический СБН	39	80	Godau et al., 2007
	99	89	Godau et al., 2008б
	75	91	Godau et al., 2009
	40	55	Kwon et al., 2010
	41	74	Ryu et al., 2011
Симптоматический СБН (без указания основного заболевания)	10	40	Godau et al., 2007
	33	61	Godau et al., 2008б
Болезнь Паркинсона с СБН	19	27	Ryu et al., 2011
	12	0	Godau et al., 2010
	26	8	Kwon et al., 2010
Почечная недостаточность с СБН	3	100	Godau et al., 2010
Полиневропатия с СБН	28	61	Godau et al., 2009
Атаксия Фридрейха с СБН	30	79	Godau et al., 2010
	9	89	Synofzik et al., 2011a, б
Поражения пирамидного тракта в сочетании с СБН	6	83	Godau et al., 2010

эхогенности ЧС при СБН: чувствительность составляет 86%, специфичность — 84% (Godau, Sojer, 2010). Комбинация трех ТКС-феноменов — гипоехогенности ЧС, гиперэхогенности КЯ и гипоехогенности шва среднего мозга — позволяет поставить правильный диагноз СБН в 98% случаев (Godau et al., 2008б).

Результаты ТКС-исследования *вторичных* форм СБН и встречаемость феномена гипоехогенности ЧС при них в сопоставлении с первичным СБН представлены в табл. 12. Приведенные данные говорят о том, что по ТКС не всегда достаточно четко можно дифференцировать идиопатические случаи СБН от вторичных, поскольку при последних также может встречаться гипоехогенность ЧС. В целом отмечается следующая закономерность: если вторичный СБН имеет место при заболевании с вовлечением в патологический процесс нигростриатной системы (БП, спиноцеребеллярные атаксии (СЦА) 2-го и 3-го типа), то гипоехогенность ЧС обычно отсутствует; напротив, если вторичный СБН сопутствует заболеванию без вовлечения нигростриатной системы, то при ТКС отмечается четкий гипоехогенный феномен (Godau, Sojer, 2010). Как показано в исследовании Pedrosa et al. (2012), при сравнении БП в сочетании с СБН и БП без сочетания с СБН, а также при сравнении СЦА 2-го типа с СБН и такой же формы атаксии без СБН отмечается меньшая площадь ГЧС в группах с СБН. Установлена обратная корреляционная связь между площадью ГЧС и тяжестью клинических проявлений СБН (Pedrosa et al., 2012).

Можно заключить, что гипоехогенность ЧС представляет собой важный и высокоинформативный биомаркер СБН, имеющий определенное диагностическое значение.

3.10. Другие заболевания

Транскраниальная сонография находит всё более широкое применение и при ряде других психоневрологических заболеваний. Многие из них ассоциированы либо непосредственно с двигательными расстройствами, либо с патологией нейротрансмиттеров (дофамин, норадреналин и др.) и их рецепторов, имеющих отношение к функционированию экстрапирамидной системы.

3.10.1. Спинаocerebellарные атаксии

Спинаocerebellарные атаксии представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу нейродегенеративных заболеваний, ведущей клинической характеристикой которых является прогрессирующее нарушение координации движений, возникающее в результате поражения мозжечка, его связей и/или соответствующих сенсорных систем (Иллариошкин и др., 2006). Известны как спорадические, так и генетически обусловленные формы СЦА, последние могут наследоваться по аутосомно-доминантному (чаще всего), аутосомно-рецессивному или Х-сцепленному типу. Размах генетической гетерогенности весьма ярко может быть проиллюстрирован для аутосомно-доминантных атаксий: на сегодняшний день идентифицировано уже свыше 35 самостоятельных генетических форм данных заболеваний, и этот перечень отнюдь не закрыт (Shakkottai, Fogel, 2013). Следует отметить, что для большинства форм СЦА четкие клиничко-генетические корреляции отсутствуют, а полный молекулярно-генетический анализ в столь обширной группе малодоступен (на практике ДНК-исследование обычно ограничивается тестированием нескольких наиболее часто мутируемых генов). Поэтому в диагностике СЦА столь важны методы нейровизуализации, показывающие тонкие особенности локализации дегенеративного процесса в полушариях и черве мозжечка, стволе мозга, подкорковых ядрах и структурах церебральной коры.

Интересно, что при некоторых вариантах аутосомно-доминантных атаксий нарушения координации могут сочетаться с тремором, паркинсонизмом, дистонией и другими экстрапирамидными расстройствами. Более того, описаны молекулярно подтвержденные случаи СЦА 2-го, 3-го, 17-го типов (СЦА2, СЦА3, СЦА17), которые фенотипически соответствовали классической БП (Giunti et al., 1995; Furtado et al., 2002), болезни Гентингтона (Stevanin et al., 2003) или изолированной генерализованной дистонии (Münchau et al., 1999). Отсюда понятен интерес к применению ТКС у пациентов с СЦА.

При обследовании 6 пациентов с СЦА2 без клинических признаков паркинсонизма у 4 больных (67%) был найден феномен ГЧС (Mijajlovic et al., 2008). Гиперэхогенности ЛЯ, ХЯ или таламусов не отмечалось. III желудочек и передний рог бокового желудочка были достоверно шире в группе больных по сравнению с контролем. Найденные ультразвуковые изменения хорошо согласуются с рядом новейших фактов об СЦА2 — полиглутаминовом заболевании, обусловленном «полной» экспансией CAG-повторов в гене *ATXN2*. По данным вокселориентированной морфометрии, атрофия при СЦА2 затрагивает не только мозжечковые, но и супратенториальные структуры, а нигростриатная дисфункция подтверждена патоморфологическими, нейровизуализационными исследованиями (ПЭТ, ОФЭКТ) и возможностью развития паркинсонизма у пациентов с СЦА2 (Mijajlovic et al., 2008; Krogias et al., 2010). Не так давно было доказано, что носительство «промежуточной» экспансии CAG-по-

второв в гене *ATXN2* может приводить к развитию БП (Kim et al., 2007).

К настоящему моменту опубликовано несколько работ по ультразвуковому исследованию пациентов с СЦА3. При ТКС-сканировании 15 пациентов с СЦА3 феномен ГЧС был обнаружен в 40% случаев, гиперэхогенность скорлупы — в 40%, бледного шара — в 40%, белого вещества мозжечка — в 57% и ЗЯ — в 54%, также отмечалось расширение III и IV желудочков мозга (Postert et al., 2004). Полученные результаты неслучайны: известно, что при СЦА3 имеют место выраженная дегенерация ЗЯ, вовлеченность в патологический процесс подкорковых ядер и дофаминергическая дисфункция, выявляемая при ПЭТ, а клинически (как уже указывалось выше) возможно развитие синдрома паркинсонизма.

При сравнении двух указанных типов доминантных атаксий оказалось, что III желудочек при СЦА2 был шире, чем при СЦА3, — 12,7 vs 4,8 мм, что может использоваться как дополнительный дифференциально-диагностический критерий этих форм (Krogias et al., 2010).

В последующих исследованиях было подтверждено, что ГЧС является характерным ультразвуковым феноменом СЦА3 (до 75% больных), часто при СЦА3 встречается также гиперэхогенность ЛЯ (но не ХЯ или таламусов), расширение III желудочка и боковых желудочков (Pedroso et al., 2011). Показана корреляция между площадью ГЧС у пациентов с СЦА3 и пресинаптическим дофаминергическим нигростриатным дефицитом при ОФЭКТ (Pedroso et al., 2013).

У пациентов с СЦА17 при ультразвуковом исследовании отмечались резко расширенный IV желудочек, отражающий выраженную степень атрофии мозжечка, и гипоехогенность шва, коррелирующая с тяжестью заболевания и косвенно отражающая депрессивные проявления, которые часто наблюдаются при этом типе аутосомно-доминантной СЦА (Wolters et al., 2005; Krogias et al., 2010). Этими же авторами была найдена корреляция между гиперэхогенностью ХЯ и степенью когнитивных нарушений.

Наши собственные данные подтверждают результаты зарубежных коллег о том, что характерными ТКС-признаками аутосомно-доминантных СЦА являются расширение IV желудочка и гиперэхогенность ЗЯ (рис. 58).

Ряд работ по применению ТКС посвящен изучению атаксии Фридрейха — наиболее частой формы СЦА, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу и имеющей преимущественно спинальный характер. В исследовании, проведенном у 34 пациентов с этим заболеванием, были выявлены высокая частота встречаемости гипер-

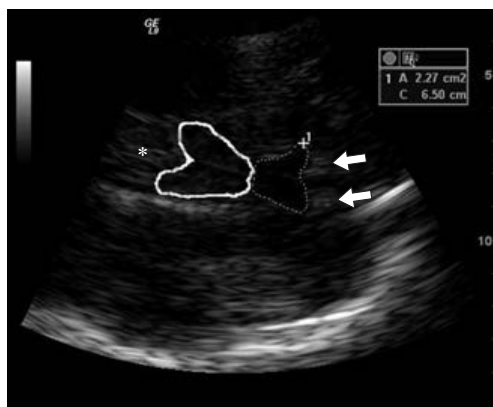


Рис. 58. Структурные изменения в задней черепной ямке у больного с СЦА. Увеличенное изображение в плоскости сканирования мозжечка. Пунктирной линией обведен расширенный IV желудочек, впереди которого определяются «бабочковидной» формы ножки среднего мозга (обведены сплошной линией), а позади в непосредственной близости от него визуализируются гиперэхогенные ЗЯ с двух сторон (указаны стрелками). Звездочка между двумя параллельными гиперэхогенными линиями обозначает III желудочек.

эхогенности ЗЯ, которая обнаруживалась уже на начальных стадиях заболевания, а также гипоехогенности ЧС, которая, возможно, отражает клеточные нарушения метаболизма железа в данной области (Synofzik et al., 2011б). Кроме гипоехогенности ЧС (суммарная площадь сигнала $<0,24 \text{ см}^2$), встречающейся у 61% пациентов с атаксией Фридрейха, отмечено частое наличие СБН (32%), для которого, как указано в разделе 3.9, также характерна гипоехогенность ЧС. Степень гипоехогенности ЧС при атаксии Фридрейха обратно коррелировала с выраженностью координаторных нарушений. Одним из объяснений указанных изменений при атаксии Фридрейха являются работы, в которых показан цитозольный дефицит железа при его переизбытке в митохондриях — следствие дефекта Fe-транспортирующего митохондриального белка фратаксина, мутирующего при данном заболевании (Synofzik et al., 2011а). Сходные результаты у 18 больных с атаксией Фридрейха получены в работе Stockner et al. (2012б) — встречаемость гипоехогенности ЧС (суммарная площадь $<0,10 \text{ см}^2$) составила 44%, тогда как в контрольной группе только 12%. Еще в одном исследовании, однако, в группе из 14 человек эхогенность ЧС не отличалась от таковой в контрольной группе, так же как и частота встречаемости СБН (Sierra et al., 2013). Дальнейшие исследования помогут уточнить, связана ли выявляемая гипоехогенность собственно с атаксией или с СБН, сопровождающим атаксию Фридрейха.

Методом ТКС были обследованы 13 пациентов с атаксией, ассоциированной с геном митохондриальной ДНК-полимеразы гамма (*POLG*). У пациентов этой группы, кроме сенситивной и мозжечковой атаксии, описаны также различные гиперкинетические расстройства, офтальмоплегия, арефлексия, нарушение вибрационной чувствительности, эпилепсия. ТКС-картина характеризовалась расширением желудочковой системы (боковых, III и IV желудочков), гиперэхогенностью ЗЯ (42%) и диффузной гиперэхогенностью в белом веществе мозжечка (75%). По эхогенности ЧС, ЛЯ и шва мозга группа не отличалась от контрольной. Известно, что при атаксии, ассоциированной с *POLG*, на секции выявляются выраженный спонгиоз и глиоз белого вещества мозжечка, а также атрофические изменения в ЗЯ, что и было показано соответствующими изменениями при ТКС (Synofzik et al., 2012).

3.10.2. Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — фатальное нейродегенеративное заболевание преимущественно позднего возраста, распространенность которого составляет около 2—6 случаев на 100 000 населения (Захарова и др., 2014). Характеризуется сочетанием симптомов поражения периферического и центрального мотонейронов и неуклонно прогрессирующим течением, летальный исход (главным образом, вследствие дыхательных нарушений) обычно наступает спустя несколько лет от момента манифестации болезни. В соответствии с клинико-анатомическими особенностями принято выделять шейно-грудную, пояснично-крестцовую, бульбарную и так называемую «высокую» формы БАС. Известны особые фенотипические варианты заболевания — ювенильный БАС (начинается на 2-м десятилетии и характеризуется очень медленным прогрессированием), а также комплекс «БАС—паркинсонизм—деменция», встречающийся чаще всего в Западно-Тихоокеанском регионе и характеризующийся сочетанием поражения мотонейрона с леводопарезистентным акинетико-ригидным синдромом и деменцией «лобного» типа (Rowland, 1991). Клинические и нейровизуализационные данные предполагают вовлеченность в патоло-

гический процесс нигростриатной системы, поэтому применение ТКС у пациентов с БАС представляет несомненный интерес.

В большой обследованной группе из 86 больных БАС немецкими исследователями была показана неожиданно высокая частота встречаемости ГЧС — 67%, сравнимая с таковой у пациентов с БП — 84%. При этом площадь ГЧС не коррелировала с клиническими характеристиками заболевания (Fathinia et al., 2013). Как отмечалось в разделе 3.1, стабильность (неизменяемость во времени) ГЧС как нейровизуализационного биомаркера характерна также и для БП. Таким образом, в данном случае ТКС выступает в качестве метода, указывающего на сходство некоторых патофизиологических механизмов рассматриваемых нейродегенеративных заболеваний, что заслуживает дальнейших исследований.

3.10.3. Болезнь Крейтцфельдта—Якоба

Болезнь Крейтцфельдта—Якоба — основная нозологическая форма из группы прионных болезней (трансмиссивных губкообразных энцефалопатий), представляющих собой одновременно нейродегенеративную и нейроинфекционную патологию (Иллариошкин, 2003; Wadsworth et al., 1999). Заболевание развивается в результате посттрансляционной конверсии нормального клеточного прионного белка (PrP^{C}) в его патологическую изоформу PrP^{Sc} (от англ. *Scrapie* — названия прионной болезни животных). Выделяют спорадические, семейные (мутации гена *PRPN* на хромосоме 20p) и инфекционные (трансмиссивные) случаи болезни Крейтцфельдта—Якоба. Клиническая картина характеризуется быстро прогрессирующей деменцией в сочетании с миоклониями, тремором и другими экстрапиримидными проявлениями, атаксией, пирамидными симптомами, надъядерным параличом, эпилептическими припадками, корковой слепотой (Зуев и др., 1999). Пик заболеваемости приходится на 7-е десятилетие жизни; около 70% больных погибает в течение 6 мес от момента появления симптомов, реже заболевание может длиться на протяжении 2 лет и более. Прижизненная диагностика болезни Крейтцфельдта—Якоба чрезвычайно сложна, поэтому поиск новых информативных биомаркеров представляет исключительный интерес.

В первой работе с применением ТКС при болезни Крейтцфельдта—Якоба были обследованы три пациента: во всех случаях обнаружена расплывчатая негомогенная гиперэхогенность в области ЛЯ (Müller et al., 2008). Совсем недавно Veselinovic et al. (2014) подтвердили наличие умеренной гиперэхогенности ЛЯ у пациентки с типичной картиной спорадической болезни Крейтцфельдта—Якоба. Интересно, что при МРТ отмечалось диффузное изменение МР-сигнала только в коре больших полушарий, но не в базальных ганглиях. Как заключают авторы, возможно, ТКС является более чувствительным методом для детекции изменений базальных структур на ранних стадиях болезни Крейтцфельдта—Якоба (Veselinovic et al., 2014).

3.10.4. Патологическое поведение в фазу быстрого сна

Патологическое поведение в фазу быстрого сна (ППФБС) — хорошо известная разновидность парасомнии, представляющая собой размашистые движения, крики и т.п., происходящие в момент так называемой REM-фазы сна, или фазы быстрых движений глаз (Вейн, Хехт, 1989; Eisensehr et al., 2003). С патофизиологической точ-

ки зрения данный феномен связан с отсутствием нормальной мышечной атонии, сопровождающей REM-фазу и восприятие сопутствующих ей сновидений. В генезе ППФБС большое значение придается дисфункции серотонинергических структур ретикулярной формации ствола головного мозга (Grinberg et al., 2010).

Феномен ППФБС имеет прямое отношение к развитию экстрапирамидной патологии. Как уже было рассмотрено в главе 1, нарушения поведения в REM-фазу сна являются весьма значимым фактором риска развития БП и других синуклеинопатий (Iranzo et al., 2010; Voeve, 2013), причем эти нарушения могут на много лет предшествовать манифестации двигательной симптоматики БП (Claassen et al., 2010). Исходя из этого Stockner et al. (2009) изучили частоту встречаемости ГЧС — основного ультразвукового биомаркера БП — среди 55 пациентов с идиопатическим феноменом ППФБС. В данной группе больных частота ГЧС составила 37% и достоверно превышала таковую в контрольной группе — 11% (Stockner et al., 2009). В работе Iranzo et al. (2010) у лиц с идиопатическим феноменом ППФБС была показана корреляция между наличием ГЧС и снижением обмена дофамина в стриатуме по данным ОФЭКТ. При динамическом наблюдении за данной группой пациентов установлено, что комбинация ТКС и ОФЭКТ позволяет предсказывать конверсию ППФБС в синуклеинопатию (на протяжении 2,5 лет) с чувствительностью 100% и специфичностью 55% (Iranzo et al., 2010). Эти наблюдения подтверждают взаимосвязь ППФБС и синуклеинопатий (БП, ДТЛ, МСА), подчеркивая значимость обнаружения ГЧС в диагностике доклинических стадий «паркинсонического» нейродегенеративного процесса.

3.10.5. Депрессия

Первым исследованием пациентов с депрессией методом ТКС была работа Becker et al. (1995): были обследованы 40 пациентов с униполярной депрессией, 40 — с биполярной депрессией, 40 — с шизофренией и 40 лиц контрольной группы. В группе с униполярной депрессией шов среднего мозга не визуализировался у 67% больных (в контроле — 0%), тогда как в группах биполярной депрессии и шизофрении отсутствие шва при ТКС наблюдалось лишь в единичных случаях (3 и 5% соответственно).

У пациентов с БП гипозехогенность шва встречалась чаще при депрессии, чем без нее, — 92 vs 40% (Becker T. et al., 1997), 38 vs 16% (Walter et al., 2007b) и 41 vs 17% (Cho et al., 2011). Выявлена корреляция гипозехогенности с изменением МР-сигнала в T2-режиме (Berg et al., 1999a). Позже было показано, что снижение эхогенности шва мозга связано с хорошим ответом на лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (Walter et al., 2007a). Причины изменения эхогенности шва (рис. 59) до сих пор не выяснены. На сегодняшний день существуют лишь единичные работы, указывающие на нейровизуализационные и патоморфологические изменения в этой области при депрессии, в том числе на существенное снижение количества нейронов (до 31%) в дорсальном ядре шва (Becker et al., 2001b; Mijajlovic, 2010).

В клинической практике важна дифференциальная диагностика следующих трех состояний: изолированной депрессии, БП и их сочетания. Считается, что ГЧС без гипозехогенности шва присуща пациентам с БП, и, наоборот, при наличии гипозехогенности шва без ГЧС наиболее вероятен диагноз изолированной депрессии. Наличие обоих биомаркеров — и ГЧС, и гипозехогенности шва — присуще пациентам с БП,

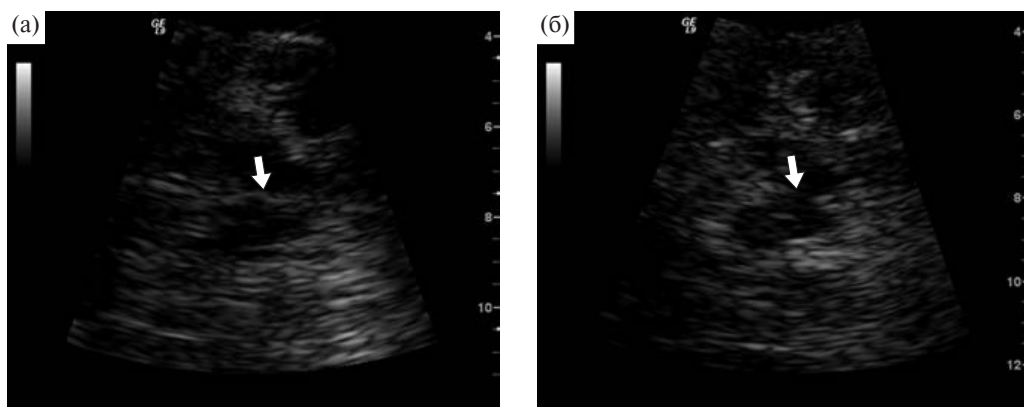


Рис. 59. Гипоэхогенность шва ствола мозга при депрессии. а — в норме линия шва гиперэхогенна и непрерывна. б — прерывистая (гипоэхогенная) линия шва у больного с депрессией. Стрелкой указана линия шва ствола мозга.

у которых наблюдаются симптомы депрессии (Berg et al., 1999a; Walter et al., 2007e; Walter et al., 2010). Как известно, депрессия сама по себе может предшествовать развитию БП. В одном из недавних исследований было показано, что, используя ТКС, можно среди лиц с депрессией выявлять по наличию ГЧС пациентов с минимальной «паркинсонической» симптоматикой (Ноерпнер et al., 2009; Walter et al., 2010).

До определенного времени не удавалось выявить связь между эхогенностью шва и тяжестью симптоматики депрессии, но это стало возможно с появлением современных ультразвуковых аппаратов, имеющих большую разрешающую способность (Mijajlovic, 2010). Так, в 2010 г. удалось показать, что в группе с большим депрессивным расстройством сниженная эхогенность шва определялась в 47% случаев, а в группе тяжелой депрессии с суицидальными мыслями практически вдвое чаще, в 86% случаев (в контроле — 15%) (Budisic et al., 2010). Еще в одном исследовании у пациентов с биполярной депрессией при наличии гипоэхогенности шва среднего мозга (36 vs 20% в контроле) наблюдалось более тяжелое течение депрессивных эпизодов (Krogias et al., 2011b).

Кроме БП, шов ствола мозга исследовался при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как дистония и ГЛД, однако четкой взаимосвязи эхогенности шва с какими-либо клиническими признаками выявить не удалось (Naumann et al., 1996; Walter et al., 2005). Интересно отметить, что у пациентов с рассеянным склерозом и депрессией эхогенность шва оказалась нормальной (Berg et al., 2000b); по-видимому, депрессия при рассеянном склерозе скорее отражает корково-подкорковое разобщение, нежели поражение самой лимбической системы на уровне ствола мозга, как это имеет место у пациентов с униполярной депрессией (Becker et al., 2001a). В исследовании Walter et al. также не было выявлено связи депрессии и утомляемости с ультразвуковыми характеристиками среднего мозга, включая эхогенность шва, у пациентов с рассеянным склерозом (Walter et al., 2007d).

3.10.6. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) представляет серьезную проблему в детской психоневрологии, его распространенность среди школьни-

ков составляет от 4 до 18%. Синдром проявляется трудностями обучения, памяти, концентрации и поддержания внимания, обработки информации, а также двигательной гиперактивностью, отвлекаемостью, импульсивностью, нарушением взаимоотношений с окружающими людьми. Такая «неспособность мозга к адекватной саморегуляции» имеет под собой генетическую основу и связана с различными нейротрансмиттерными нарушениями, в том числе дисфункцией дофаминергической системы и серотонинергической системы ретикулярной формации ствола головного мозга (Заваденко и др., 1997; Faraone, Biederman, 1998).

У 22 детей с СДВГ было проведено ТКС-исследование, выявившее феномен ГЧС — большую площадь гиперэхогенного сигнала ($0,20 \text{ см}^2$) в сравнении с контрольной группой ($0,14\text{--}0,16 \text{ см}^2$) (Romanos et al., 2010). В аналогичном исследовании в группе из 29 детей с СДВГ феномен ГЧС выявлялся в 48% случаев, тогда как в контрольной группе — в 10% (Krauel et al., 2010). Эти результаты говорят о вовлеченности нигростриатной системы в патогенез заболевания, однако для уточнения роли ТКС-признаков в качестве биомаркеров СДВГ требуются дальнейшие исследования связи выявляемых изменений в веществе мозга с клиническими характеристиками заболевания.

3.10.7. Obsessивно-компульсивное расстройство

Obsessивно-компульсивное расстройство (ОКР) — одна из форм психических расстройств, характеризующаяся появлением навязчивых мыслей, воспоминаний, движений и действий, а также разнообразными фобиями. Популяционная распространенность ОКР составляет около 1–3%. Известно, что при ОКР имеет место дисфункция серотонинергических систем, а также вовлеченность в патогенез заболевания стриатума и дорсолатеральной префронтальной коры (Ozaki et al., 2003; Abramowitz et al., 2009); не случайно хороший клинический ответ у пациентов с ОКР отмечается на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Учитывая данные предпосылки, у 31 пациента с ОКР была проведена ТКС для ультразвуковой оценки подкорковых структур и желудочковой системы. Оказалось, что в группе больных значительно чаще наблюдается гипоехогенность шва мозга (32 vs 16% в контрольной группе) и гиперэхогенность ХЯ (31 vs 6% в контрольной группе) (Mavroggiorgou et al., 2013). Полученные данные подтверждают, что возможности ультразвуковой визуализации серотонинергической системы, изменений базальных ганглиев и других отделов мозга не ограничиваются лишь неврологическими заболеваниями, но могут успешно использоваться и в психиатрии.



ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ СОНОГРАФИЯ В АЛГОРИТМЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

4.1. Принципы организации и первые результаты скрининговых программ по выявлению лиц с высоким риском развития болезни Паркинсона

Как уже было показано в предыдущих главах, при изучении всех экстрапирамидных заболеваний методика ТКС имеет наибольшее значение для диагностики БП. Это определяется в первую очередь идентификацией надежного и высокоинформативного биомаркера первичного паркинсонизма — повышенного эхосигнала от

ножек среднего мозга (ГЧС). Феномен ГЧС определяется более чем у 90% пациентов с БП, он появляется уже в латентной стадии нейродегенерации и не меняется с течением времени, оставаясь стабильным показателем нигрального «неблагополучия». Именно поэтому ГЧС рассматривается как важный ключ к ранней диагностике БП и ее дифференциальной диагностике с атипичным и вторичным паркинсонизмом, ЭТ, дистонией и другими формами экстрапирамидной патологии.

Одно из активно развивающихся направлений в изучении БП сегодня – выявление лиц, предрасположенных к развитию заболевания и находящихся в группе высокого риска (Stern, Siderowf, 2010). Согласно современным представлениям, в типичных случаях БП нейродегенеративный процесс на протяжении многих лет проходит ряд последовательных стадий (Иллариошкин, 2011; Иллариошкин и др., 2013a; Braak et al., 2006; Hawkes et al., 2010; Jellinger, 2012; Uc et al., 2012). С клинической точки зрения эти стадии можно условно обозначить следующим образом.

1. *Пресимптоматическая (пресимптомная) стадия* – отсутствие каких-либо определяемых клинических и параклинических проявлений со стороны любых органов и систем на фоне уже развивающейся «скрытой» α -синуклеиновой патологии периферических (вегетативных) и, возможно, центральных нейронов (ствол, основание мозга). Длительность этой стадии определить достаточно сложно, поскольку представления о ней базируются в основном на случайных патогистохимических находках при секционном исследовании лиц, умерших от разнообразных причин, не связанных с патологией нервной системы. Очевидно лишь, что счет может идти на многие годы.

2. *Симптомная премоторная стадия* связана с нарастанием нейродегенеративного процесса на периферии (поражение вегетативных сплетений желудочно-кишечного тракта, малого таза, надпочечников, слюнных желез, кожи, восходящих волокон блуждающего нерва, симпатических ганглиев и терминалей), его распространением на структуры каудальных отделов ствола головного мозга (двигательное ядро блуждающего нерва, ядра шва и гигантоклеточное ядро ретикулярной формации, голубое пятно) и ольфакторной системы (обонятельные луковицы и тракты). Эта стадия проявляется типичным для БП набором немоторных симптомов – вегетативных (констипация, императивные позывы на мочеиспускание, нарушение вариабельности сердечного ритма, гипер- или ангидроз, импотенция), сенсорных (гипосмия, нарушение цветового зрения, болевой синдром), диссомнических (патологическое поведение в REM-фазу сна, избыточная дневная сонливость, фрагментация сна, СБН), аффективных (депрессия, тревога, апатия). Ряд указанных проявлений могут быть объективизированы с помощью специальных инструментальных диагностических методов оценки зрительной системы, обоняния, сна, функции сердца. Согласно имеющимся данным проспективных и ретроспективных исследований, длительность этой стадии составляет в среднем 10–15 лет.

3. *Латентная моторная (продромальная) стадия* – распространение нейродегенеративного процесса на средний мозг (ЧС), миндалина, ядро Мейнерта, педункулопонтинное ядро. В этой стадии к указанным выше симптомам присоединяются субклинические признаки двигательного дефицита (легкие нарушения содружественных и сложнокоординированных движений, почерка, темпа ходьбы, саккад и т.п.), всё еще недостаточные для постановки диагноза БП согласно стандартным критериям. Имеющиеся изменения моторики могут быть выявлены не только с помощью специального нейрофизиологического оборудования, но и при внимательном неврологическом

осмотре. В продромальной стадии отчетливо обращает на себя внимание формирующийся неспецифический комплекс жалоб, включающий боли в крупных суставах и мышцах, умственную и физическую утомляемость, угнетение настроения, снижение памяти и внимания, расстройства сна, различные кардиальные жалобы, общее неблагополучие. Длительность продромальной стадии БП составляет 4–6 лет. По данным Gonera et al. (1997), в эти несколько лет пациенты в несколько раз чаще по сравнению с контрольной группой посещают врачей различных специальностей (терапевтов, ревматологов, психоневрологов), не получая адекватной оценки своих проблем. Именно в этой продромальной стадии БП становится возможной визуализация развивающегося нигростриатного дофаминергического дефицита с помощью ПЭТ и ОФЭКТ.

4. Переход от *продромальной* стадии БП к *клинической* стадии знаменует собой утрату уже более 50% нигральных дофаминергических нейронов, снижение более чем на 60–70% уровня дофамина в полосатом теле и истощение всех имевшихся компенсаторных механизмов ЦНС. Пациенту ставится диагноз, и начинается проведение симптоматической терапии. Дальнейшее распространение патологии, по Braak, происходит в направлении базальных отделов переднего мозга, мезокортекса и, в финале, префронтальной и теменно-височной коры (Braak et al., 2003), что указывает на прогрессирование БП в соответствии с описанными клиническими стадиями.

Различные авторы предлагают свои варианты рубрикации ранних стадий нейродегенеративного процесса при БП. Так, эволюция заболевания может быть представлена в виде «пирамиды риска» (рис. 60), в которой выделяются префизиологическая, преклиническая, премоторная, предиагностическая и клиническая стадии БП (Stern, Siderowf, 2010). Очевидно, что различия в терминах несколько не затушевывают единство взглядов исследователей на общую картину прогрессирования БП — от многолетней латентной фазы (проявляющейся главным образом разнообразной немоторной симптоматикой) до развернутой клиники. Можно говорить о принципиальном изменении современной концепции БП: заболевание больше не рассматривается как «чисто двигательное» расстройство, и, более того, немоторные симптомы могут считаться ведущими в ранней нозологической диагностике и определении начала терапии (Stern



Рис. 60. «Пирамида риска» БП. Префизиологическая стадия — период времени, на протяжении которого действуют определенные генетические факторы риска развития БП, но пока нет каких-либо патофизиологических нарушений на любом уровне; преклиническая стадия — начало дегенеративного процесса в периферических и/или центральных нейронах, который может быть определен, например, при морфологическом исследовании, но пока не имеет клинических коррелятов; премоторная стадия — стадия манифестации вегетативных, сенсорных симптомов, нарушений сна и психической (аффективной) сферы; предиагностическая стадия — сочетание отчетливых премоторных и начальных моторных нарушений (по Stern, Siderowf, 2010).



Рис. 61. Эпидемиология последовательных стадий синуклеинассоциированной патологии. Субклиническая экстранигральная синуклеинопатия с тельцами Леви – собирательное определение латентного патологического процесса (БП или ДТЛ), частота которого в популяции определена как частота случайного выявления нейрональной патологии α -синуклеина на секции у лиц, скончавшихся от разных причин. Всегда ли эта гистологическая картина означает *реальное начало болезни*, остается не вполне ясным. Клиническая экстранигральная синуклеинопатия с тельцами Леви соответствует премоторной стадии заболевания. Клиническая нигральная синуклеинопатия с тельцами Леви – диагностированная БП или ДТЛ.

et al., 2012). С популяционной точки зрения эта концепция означает, что число лиц, находящихся в латентных стадиях нейродегенеративного процесса, во много раз превышает число пациентов с клинически диагностированной БП (рис. 61). Эти лица относятся к группе с повышенной вероятностью развития заболевания – у них можно диагностировать «*синдром риска БП*», по терминологии Matthew Stern. Идентификация лиц с высоким риском БП имеет целью решение как фундаментальных вопросов (изучение пластичности нервной системы и механизмов компенсации на фоне развивающейся патологии), так и прикладных задач (разработка новых дизайнов клинических исследований, апробация потенциальных нейропротекторов, рекомендации по образу жизни, физической активности и т.д.). Разумеется, открытие и внедрение в практику новых лекарственных препаратов, модифицирующих течение БП (а такой поиск интенсивно ведется сегодня в большом числе лабораторий мира), сделает задачу выявления лиц с высоким риском БП ключевой частью всей системы превентивной терапии. Неудивительно, что уже сегодня эта задача ставится в повестку дня.

Первым крупным эпидемиологическим исследованием в рамках данной проблемы стала *программа изучения старения Гонолулу–Азия (The Honolulu–Asia Aging Study)* – популяционное проспективное исследование нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний у 8006 американцев японского происхождения, родившихся в 1900–1919 годах и проживавших на Гавайских островах и в Калифорнии. Первоначально в 1960-х годах у этих людей было инициировано проспективное изучение факторов риска сердечно-сосудистой патологии (Kagan et al., 1974; Neilbrun et al., 1985),

несколько позднее стало проводиться динамическое наблюдение за лицами из этой группы, заболевшими БП в 1971–1974 годах, а с 1991–1993 годов фокус программы окончательно сместился в сторону изучения нейродегенеративных заболеваний и когнитивных функций (Abbott et al., 2001). Этот уникальный проект, реализуемый на протяжении почти 50 лет, убедительно продемонстрировал, что нарушение обоняния, запоры, избыточная дневная сонливость, а также замедление скорости реакции и нарушение исполнительных функций ассоциированы с риском развития БП и/или повышенной вероятностью обнаружения телец Леви/утраты нейронов в ЧС и голубом пятне (Ross et al., 2012). Наличие двух и более немоторных симптомов повышает риск развития БП в 10 раз в сравнении с людьми без вышеуказанной симптоматики. При всей ценности проведенных исследований очевидной слабостью программы Гонолулу–Азия является низкая специфичность каждого из оцениваемых признаков, что существенно ограничивает их потенциал в идентификации премоторной стадии БП.

Для совершенствования стратегии поиска лиц с высоким риском развития БП необходимо применение более информативных и при этом доступных биомаркеров. Таким биомаркером и самостоятельным фактором риска БП является генетика – носительство мутаций в генах паркинсонизма (*SNCA*, *PRKN*, *PINK1*, *DJ-1*, *LRRK2*, *GBA* и др.) и отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию (Klein et al., 2009; Anheim et al., 2012). Очевидна и роль инструментальных методов выявления премоторных симптомов БП (полисомнография, оптическая когерентная томография, скintiграфия миокарда и др.). Наиболее привлекательным было бы применение информативных технологий нейровизуализации латентной стадии «паркинсонического» нейродегенеративного процесса, но возможности новых режимов МРТ в решении этой задачи нуждаются в тщательной оценке и валидации, а ПЭТ и ОФЭКТ имеют слишком много непреодолимых ограничений (см. раздел 1.4). Поэтому исследование экзогенности ЧС, с учетом доступности метода ТКС и убедительности полученных при БП результатов, становится одним из ведущих звеньев разрабатываемой стратегии обследования целевых групп населения.

В последние 3 года появились публикации о серьезных скрининговых программах, реализуемых в нескольких странах и направленных на выявление лиц с высоким риском развития БП (с разным дизайном исследований и с разным набором тестируемых биомаркеров). Такой поиск ведется как в общей популяции, так и в специальных когортах – например, у лиц с предполагаемыми средовыми и поведенческими факторами риска БП (контакт с пестицидами, некурение, употребление воды с избытком железа), у родственников больных БП или у носителей мутаций в генах паркинсонизма.

В 2012–2013 годах были представлены первые результаты популяционного исследования PRIPS (*Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndrome*) с числом участников свыше 1800, где было показано, что у лиц с наличием феномена ГЧС относительный риск развития БП за 3 года высок и составляет 17,4 (Berg, 2012; Berg et al., 2013). При комбинации ГЧС с гипосмией и легкими двигательными изменениями по моторной подшкале UPDRS относительный риск может достигать 48,4. Полученные результаты указывают на хороший диагностический потенциал ГЧС для идентификации лиц с премоторной стадией, а также на увеличение диагностической значимости ГЧС в случае комбинации данного феномена с другими биомаркерами.

В исследовании PMPP (*Progression Markers in the Pre-motor Phase*) в длительное наблюдение включаются неврологически здоровые лица, которые имеют феномен ГЧС

в сочетании хотя бы с одним моторным проявлением БП, либо с двумя немоторными проявлениями БП, либо с комбинацией моторного/немоторного симптомов с семейным анамнезом по БП. После включения пациентов ежегодно проводится большое число специальных обследований, направленных на выявление тех или иных тонких отклонений в деятельности мозга (ОФЭКТ, МРТ, трехмерный анализ движений, акселерометрия, ЭЭГ). Это дает надежду на выявление маркеров прогрессирования патологического процесса в премоторной стадии БП (Berg et al., 2012).

Метод ТКС используется также в исследовании TREND (*Tubinger evaluation of Risk factors for Early detection of NeuroDegeneration*), проводимом в Германии и имеющем целью сформировать «обогащенную» когорту — лиц с особенно высокой вероятностью манифестации БП на протяжении ближайших лет наблюдения (Berg et al., 2012; Gaenslen et al., 2014). Это достигается с помощью включения в скринируемую группу только лиц старше 50 лет и организации двух последовательных этапов отбора: 1) выявление гипосмии, депрессии, нарушений поведения в REM-фазу сна (первичный скрининг); 2) выявление легкого двигательного и когнитивного дефицита, вегетативной, зрительной дисфункции, а также феномена ГЧС (вторичный скрининг). В случае манифестации заболевания подтверждением диагноза БП будут данные ОФЭКТ либо аутопсии.

В двух текущих исследованиях принимается во внимание роль генетики в развитии БП. Исследование PARS (*Parkinson Associated Risk Study*) направлено на двухэтапную оценку риска БП у родственников больных (первичная группа — 4500 человек): на первом этапе отобраны лица с нарушением обоняния по данным UPDRS-теста (203 пациента), после чего им проводится ОФЭКТ с лигандом транспортера дофамина β -CIT, параллельно осуществляется оценка ряда вегетативных, когнитивных, протеомных показателей (Berg et al., 2012). Первые результаты показывают, что у 30% скринируемых лиц, имевших гипосмию, к концу второго года наблюдения развиваются признаки дофаминергического дефицита по данным ОФЭКТ. В исследовании ASAP (*clinical evaluation of ASymptomatic G2019S LRRK2 mutation carriers and Assessment of factors influencing LRRK2-related Parkinson's disease expression*) проводится оценка ключевых немоторных проявлений (гипосмия, патология REM-фазы сна, депрессия, запоры) и вовлеченности нигростриатного пути (β -CIT ОФЭКТ) у родственников носителей мутации *LRRK2*-G2019S. Эта работа интересна в связи с генетической однородностью скринируемой группы риска, что позволяет рассчитывать на строгую, менее зависящую от «внутренних» факторов оценку исследуемых немоторных симптомов в качестве биомаркеров БП.

4.2. Российский опыт: исследование ПАРКИНЛАР

Нашей группой в 2011 г. было начато первое российское исследование по выявлению лиц с высоким риском развития БП. Ключевую роль в нем играет метод ТКС.

Основной целью указанного проспективного обсервационного исследования является разработка оптимального алгоритма идентификации пациентов с латентной стадией нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа в рос-

сийской популяции. Для обозначения данного исследования предложен акроним ПАРКИНЛАР (ПАРКИНсонизм, ЛАтентная стадия, Россия).

4.2.1. Общий дизайн и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа. На **первом этапе** для формирования группы «первичного риска» БП (рис. 62) были использованы два подхода:

- 1) поиск феномена ГЧС в рамках скрининга общей популяции;
- 2) поиск асимптомных носителей «паркинсонических» мутаций среди родственников пациентов с БП.

Оба указанных биомаркера — ГЧС и носительство мутаций — достоверно ассоциированы с повышенным риском БП и рассматриваются нами в качестве ведущих, «первичных» биомаркеров БП.

Для выявления лиц с ГЧС нами была обследована выборка из общей популяции, в которую вошло 193 неврологически здоровых человека (средний возраст $52,4 \pm 13,7$ года, соотношение мужчин и женщин 104/89), имеющих удовлетворительные височные окна для проведения ультразвукового исследования. С целью выявления клинически здоровых лиц с мутациями в генах *LRRK2*, *PARK2* и *GBA* первоначально был обследован 421 больной с установленным диагнозом БП (средний возраст $57,6 \pm 11,7$ года, соотношение мужчин и женщин 173/248), после чего в семьях с найденными мутациями проводился ДНК-анализ у родственников первой и второй степени родства. При обнаружении ГЧС либо при выявлении «паркинсонической» мутации соответствующие клинически здоровые лица включались в группу «первичного риска» БП для проведения второго этапа исследования.

Контрольную группу составили лица без ГЧС, у которых в последующем также было подтверждено отсутствие мутаций в исследуемых генах с помощью ДНК-диагностики и отсутствие семейного анамнеза по БП.

На **втором этапе** в сформированной группе первичного риска и в контрольной группе

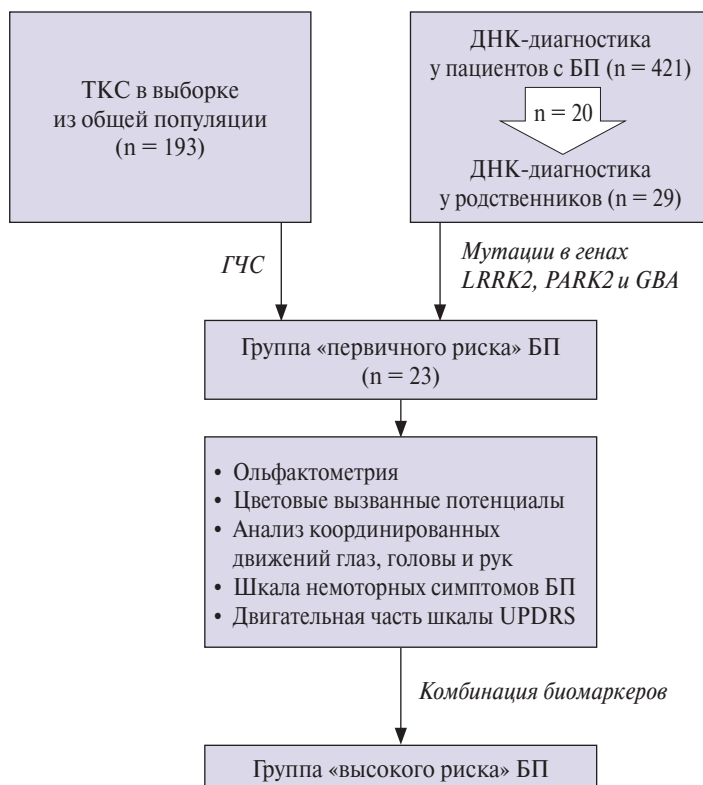


Рис. 62. Формирование и методы обследования группы риска. В скобках указано число обследованных на каждом этапе лиц.

проводился поиск «вторичных» («малых») биомаркеров БП. Для этой цели проводилось дополнительное комплексное обследование, включавшее:

- тщательный неврологический осмотр с оценкой по моторной подшкале унифицированной рейтинговой шкалы БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS);
- оценку по шкале немоторных симптомов БП (Non-Motor Symptom Assessment Scale for Parkinson's Disease, NMSS);
- анализ траектории движений глаз в координированном тесте «глаз—голова—рука»;
- количественную ольфактометрию с помощью Sniffin' Sticks-теста;
- исследование цветовых зрительных вызванных потенциалов.

По результатам каждого обследования определялось, имеет или не имеет конкретный испытуемый значимые отклонения, которые можно отнести к разряду патологических; иными словами, использовалась бинарная характеристика результатов обследования.

Транскраниальная сонография. Методику ТКС выполняли на ультразвуковом сканере Logiq 9 фирмы GE (США) в В-режиме (Федотова и др., 2011). Исследование структур головного мозга проводили фазированным секторным датчиком частотой 2,5 МГц через височное ультразвуковое окно с двух сторон в аксиальной плоскости сканирования на уровне среднего мозга. В случае обнаружения гиперэхогенного сигнала в проекции ЧС гиперэхогенную область обводили курсором вручную с последующим автоматическим расчетом площади. Патологической считалась площадь гиперэхогенности $\geq 20 \text{ мм}^2$ хотя бы с одной стороны.

ДНК-диагностика. С помощью молекулярно-генетических методов исследовались три гена, ассоциированных с БП, — *PARK2*, *LRRK2* и *GBA*. Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора для выделения Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Cat.#A1125). Наличие экзонных перестроек (делеций и дупликаций) гена *PARK2* оценивали с помощью анализа дозы гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Скрининг мажорных мутаций в генах *LRRK2* (G2019S) и *GBA* (L444P, N370S) проводили методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, у части больных проведено тотальное секвенирование гена *GBA*.

Количественная ольфактометрия. Для оценки обонятельных нарушений использовался расширенный Sniffin' Sticks-тест фирмы Burghart Medizintechnik (Германия). В тесте исследовались три параметра — порог обоняния, дискриминация и идентификация запахов. Порог определялся с помощью 16 триплетов фломастеров с возрастающей концентрацией запаха н-бутанола, при этом в каждом триplete лишь один фломастер из трех обладал запахом. Дискриминация также исследовалась с помощью 16 триплетов фломастеров, в триplete необходимо было определить один запах, отличающийся от остальных двух. Идентификация определялась по 16 запахам, каждый из которых необходимо было правильно сопоставить с одним из четырех предложенных вариантов наименований. Патологическими считались значения порога < 4 баллов, значения дискриминации < 10 , значения идентификации < 12 (Алексеева и др., 2012). Наличие хотя бы одной патологической характеристики из трех расценивалось как биомаркер риска БП по данным ольфактометрии.

Цветовые зрительные вызванные потенциалы на реверсивный паттерн исследовались на приборе НейроМВП фирмы «Нейрософт» (Иваново). В отличие от стандарт-

ной методики в работе использовался высокий контраст не черных и белых клеток, а черных и зеленых с размером ячейки паттерна 50 мин — как более подверженный изменениям при БП. Главным исследуемым параметром была выбрана латентность пика P100, патологическими считались значения латентности ≥ 110 мс (Федин и др., 2013). Превышение данной величины хотя бы с одной стороны расценивалось как биомаркер риска БП по данным исследования цветовых вызванных потенциалов.

Анализ траектории движений глаз в координированном тесте. Нейрофизиологическое исследование движений глаз проводилось на программно-аппаратном комплексе «Взор» (Базиян, Дмитриев, 1996). Применялся координированный тест, в котором необходимо было совершить координированное движение глаз, головы и руки — перевод курсора от центральной мишени к периферической на 40° , по 20–25 движений в каждую сторону. При этом анализировались три основные характеристики: латентный период движений глаз, их длительность и процент многоступенчатых движений глаз (мультисаккадность). Пограничные значения для этих параметров были получены как среднее плюс два стандартных отклонения от нормальных значений. Так, латентный период считался патологическим при значении, превышающем 207 мс, длительность при превышении — 110 мс. Мультисаккадность считалась патологической при превышении 4% (Базиян и др., 2011). Наличие хотя бы одной патологической характеристики из трех расценивалось как биомаркер БП по данным координированного теста.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете Statistica 9.0 с помощью критериев Манна–Уитни и χ^2 , за уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

4.2.2. Результаты скрининга и перспективы дальнейших исследований

На *первом этапе* скрининга из 193 человек, обследованных с помощью ТКС, феномен ГЧС был выявлен у 27, из них согласились на дальнейшее комплексное обследование и полностью его прошли 16 человек. Таким образом, 16 испытуемых вошли в группу «первичного риска» по линии ультразвукового первичного биомаркера БП. При молекулярно-генетическом анализе из 421 пациента с БП у 20 были обнаружены те или иные мутации. У этих пациентов были обследованы 29 здоровых родственников, и у 10 из них выявлены аналогичные мутации; в итоге 7 человек (двое с мутацией в гене *LRRK2*, один — в гене *PARK2* и четверо — в гене *GBA*) согласились на дальнейшее обследование и полностью его прошли. Таким образом, 7 человек вошли в группу «первичного риска» БП по линии ДНК-диагностики. Суммарно в группу «первичного риска» БП вошли 23 клинически здоровых человека: средний возраст составил $44 \pm 10,2$ года, соотношение мужчин и женщин — 13/10.

Контрольную группу составили 15 человек без ГЧС, которые согласились и полностью прошли все обследования второго этапа; ни у одного из них не было мутаций при ДНК-диагностике и данных за наличие БП у родственников. Средний возраст в контрольной группе составил $47,8 \pm 9$ лет, соотношение мужчин и женщин — 7/8. При сопоставлении контрольной группы с группой первичного риска статистически значимых возрастных и гендерных различий получено не было.

На *втором этапе* в группе «первичного риска» и в контрольной группе был проведен комплекс исследований, определяющих наличие или отсутствие тех или иных «вторичных» («малых») биомаркеров БП. Обобщенные результаты по встречаемости

Таблица 13. Встречаемость биомаркеров БП в обследуемых группах

Биомаркеры	Группа «первичного риска»	Контрольная группа
«Первичные» биомаркеры:		
ГЧС	19 (82,6%)	0
носительство мутации в генах <i>LRKK2</i> , <i>PARK2</i> , <i>GBA</i> либо семейная отягощенность по БП	11 (47,8%)	0
«Вторичные» биомаркеры – нарушения при выполнении следующих тестов:		
ольфактометрия	5 (21,7%)	4 (26,7%)
исследование цветовых вызванных потенциалов	9 (39,1%)	4 (26,7%)
анализ координированных движений глаз, головы и рук	10 (43,5%)	3 (20,0%)
шкала немоторных симптомов БП	4 (17,4%)	3 (20,0%)
двигательная часть шкалы UPDRS	1 (4,3%)	0

Примечание. В столбцах таблицы указано число лиц с идентифицированным биомаркером, в скобках – процент по группе.

«вторичных» биомаркеров в группах представлены в табл. 13. Как видно из таблицы, при сравнении группы «первичного риска» БП с контролем наибольшее различие во встречаемости патологических биомаркеров наблюдалось при анализе движений глаз в координированном тесте (43,5 vs 20,0%), менее информативными оказались изменения цветовых вызванных потенциалов (39,1 vs 26,7%).

Среди оцениваемых немоторных проявлений были отмечены главным образом констипация, тревога и депрессия.

Кроме того, в группе «первичного риска» при опросе один больной предъявлял жалобы, характерные для нарушений поведения в фазу быстрого сна. Выявленный в группе «первичного риска» случай с моторными проявлениями был представлен легким и непостоянным повышением тонуса и гипокинезией в левой руке, недостаточными для постановки диагноза БП.

В группах проводился также анализ по количеству «вторичных» биомаркеров у каждого обследуемого. Процентное распределение обследуемых лиц в зависимости от количества выявленных биомаркеров представлено на рис. 63. В группе риска были выявлены 2 человека с четырьмя «вторичными» биомаркерами, 1 – с тремя и 7 – с двумя. В контрольной группе лиц с четырьмя и тремя «вторичными» биомаркерами выявлено не было. При сравнении групп по количеству обследованных с тремя и четырьмя патологическими биомаркерами различие между группой риска и контрольной группой не достигало уровня статистической значимости ($p = 0,15$), по-видимому, из-за небольшой численности групп.

Исходя из данных об ожидаемой частоте БП в популяции 50-летних лиц, а также о пенетрантности «паркинсонических» мутаций (Klein et al., 2009; Anheim et al., 2012) в нашей группе из 200 человек (193 первично обследованных с применением ТКС и 7 выявленных асимптомных носителей мутаций) в будущем заболеть БП могут ориентировочно от 6 до 10 человек. Этому как раз соответствуют 10 обследованных индивидуумов с тремя и более биомаркерами БП, включая один «первичный» биомаркер

и ≥ 2 «вторичных». Если принять допущение о правильности идентификации этих 10 пациентов, то можно условно ранжировать информативность методов для выявления лиц «высокого риска» на втором этапе скрининга с помощью отношения шансов и 95% доверительного интервала. Для анализа траектории движений глаз этот показатель составляет 24,0 (2,8–206,9), для шкалы немоторных проявлений – 20,1 (0,9–430,2), для Sniffin's Sticks-теста – 8,7 (0,8–95,1), для цветовых вызванных потенциалов – 5,5 (0,9–33,2), для моторной подшкалы UPDRS – 4,6 (0,2–124,6).

Полученные в настоящей работе результаты заслуживают нескольких комментариев.

На сегодняшний день нет единой точки зрения по вопросу: какова связь нейродегенерации с клиническими и суррогатными биомаркерами, с их появлением, развитием, характеристиками? Если для клинической стадии БП есть четкая точка отсчета – постановка диагноза, и относительно нее описаны различные клинические формы заболевания, особенности их течения, сопровождающие их немоторные симптомы, характер изменения некоторых суррогатных биомаркеров и т.д., то для латентной стадии практически ничего из этого неизвестно. Представленные здесь результаты являются попыткой разработать оптимальный алгоритм выявления лиц с высоким риском развития БП, т.е. пациентов с предположительно латентной стадией заболевания. Наш опыт показывает, что феномен ГЧС и наличие мутации в одном из генов паркинсонизма являются надежными фиксированными «первичными» биомаркерами предрасположенности к БП. Диагностическая значимость ГЧС увеличивается в случае комбинации данного признака с другими биомаркерами.

По-видимому, ГЧС и носительство мутации сопоставимы в определении лиц с высоким риском развития БП, так как лица с выявленными 3–4 патологическими биомаркерами присутствовали и в группе носителей ГЧС, и в группе носителей мутации. Стоит отметить, что в выявленной подгруппе высокого риска у двоих носителей ГЧС мутаций обнаружено не было, и у одного асимптомного носителя мутации феномен ГЧС также не был выявлен. Вероятно, ТКС и ДНК-диагностику следует рассматривать как взаимодополняющие скрининговые методы, которые, однако, показывают разную эффективность. Так, для выявления 27 лиц «высокого риска» с наличием феномена ГЧС необходимо было провести 193 однократных ультразвуковых исследования у 193 человек. В то же время для выявления 10 лиц с высоким

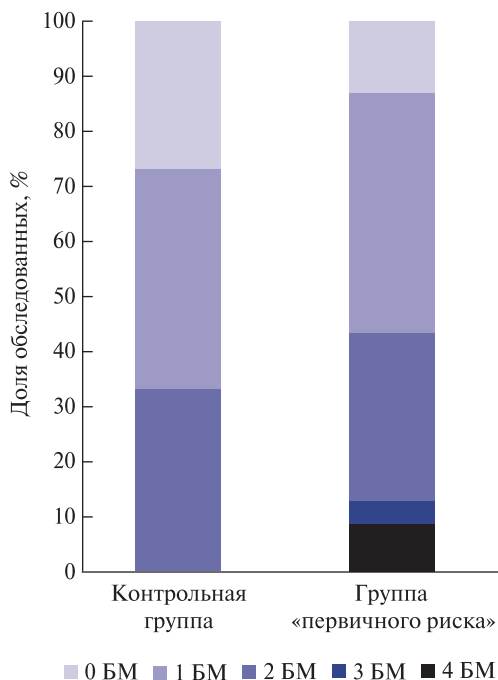


Рис. 63. Распределение обследуемых лиц по числу (комбинациям) выявленных вторичных биомаркеров. БМ – биомаркер (вторичный).

риском развития БП из числа асимптомных носителей мутации было проведено по 15 молекулярно-генетических анализов у 421 больного БП и у 29 их родственников (суммарно около 6,5 тыс. молекулярно-генетических анализов). Таким образом, на практике ДНК-диагностику целесообразно, по-видимому, применять не для скрининга общей популяции, а лишь при обоснованном запросе со стороны родственников больного БП. Кроме ДНК-диагностики, в этих случаях следует дополнительно проводить и ТКС.

В нашей работе на втором этапе применялся комплекс методов обследования, направленных на выявление ряда премоторных биомаркеров БП — гипосмии, нарушений цветовосприятия, субъективно оцениваемых пациентом немоторных симптомов, а также тонких двигательных нарушений. Гипосмия была взята за основной премоторный биомаркер БП в скрининговом исследовании PARS и выявлена у 13% из 5 тыс. человек без диагноза БП, заполнивших тест на обоняние по почте (Siderow et al., 2012). Было показано, что гипосмию часто сопровождают другие немоторные проявления БП — депрессия, тревога, констипация, легкие двигательные паркинсонические знаки. Однако второй этап этого исследования с помощью ОФЭКТ может не дать ожидаемых результатов, так как гипосмия опережает моторную симптоматику не более чем на 4–7 лет (Postuma et al., 2011). В упомянутом ранее исследовании PRIPS относительный риск развития БП среди лиц с гипосмией за 3 года был в 4 раза меньше, чем при наличии ГЧС (Berg et al., 2012). В нашем исследовании при ольфактометрии мы также не получили различий между группой риска и контролем. Возможно, данный факт указывает на то, что ольфактометрию стоит применять не как биомаркер первой линии, а как биомаркер динамического наблюдения, отражающий начавшийся процесс дегенерации, — индикатор относительно скорого развития моторной симптоматики.

Нарушения цветовосприятия у больных БП отчасти связывают с патологией сетчатки, где дофамин является нейротрансмиттером амакриновых клеток и участвует в организации рецептивных полей ганглиозных и биполярных клеток (Armstrong, 2011; Boldis-Wollner, 2013). При БП показаны нарушения во всех трех зрительных путях: конио-, магно- и парвоклеточном (Silva et al., 2005). Во многих исследованиях для идентификации нарушения цветовосприятия используется 100-оттеночный тест Фарнворта—Манселла, который, как было показано недавно, в большей степени отражает когнитивные нарушения, нежели расстройства цветовосприятия (Bertrand et al., 2012). В связи с этим нами была выбрана такая объективная нейрофизиологическая характеристика, как латенция пика P100 на зелено-черный контраст по данным исследования цветовых вызванных потенциалов, увеличение которой при БП впервые было выявлено Barbato et al. (1994). В нашем исследовании встречаемость патологических отклонений по цветовым вызванным потенциалам в группе риска была в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе, поэтому метод потенциально может быть полезен в диагностике латентной стадии БП.

Считается, что при БП нарушается тоническое ингибирование верхних бугорков четверохолмия ретикулярной частью ЧС, а также изменяются корковые влияния на глазодвигательную систему ствола, опосредуемые подкорковыми ядрами (Yeragam et al., 2013). Патологические изменения при БП проявляются увеличением латентных периодов саккад, их гипометрией, повышенным количеством ошибок при совершении саккад, особенно в усложненных условиях (Базиян и др., 2011; Muilwijk

et al., 2013). В нашей работе при заданных пограничных значениях увеличение латентности, длительности саккад или появление мультисаккадности в группе риска наблюдалось в 43% случаев, тогда как в контрольной группе почти в 2 раза меньше (19%). Несмотря на то что в литературе пока нет описаний опыта использования саккадометрии для диагностики латентной стадии БП, в проведенной нами работе показан, возможно, лучший диагностический потенциал этого метода среди всех применявшихся.

Для определения ряда немоторных проявлений нами была выбрана оценочная шкала немоторных симптомов БП (Chaudhuri et al., 2007). Как оказалось, встречаемость отклонений по ней в нашей группе риска и в контрольной группе практически не различалась, что ставит под сомнение информативность данного метода в диагностике латентной стадии БП. При более детальном рассмотрении оказалось, что из 9 разделов, составляющих шкалу, на премоторной стадии «работают» лишь единичные, а именно относящиеся к аффективным и гастроинтестинальным нарушениям. Представляется, что в скрининговой программе следует использовать не общую немоторную шкалу для всех стадий БП, а более специфичные шкалы, например отдельно для депрессии и констипации — важнейших немоторных маркеров и предикторов БП (Chaudhuri, Naidu, 2008; Gaig, Tolosa, 2009; Lang, 2011). В выбранной нами немоторной шкале не нашли отражение часто встречающиеся при БП нарушения поведения в REM-фазу сна, которые могут предшествовать диагнозу на 10–20 лет (Lang, 2011; Postuma et al., 2012). В то же время нами был выявлен обследуемый из группы высокого риска, предъявляющий типичные жалобы, характерные для REM-нарушений. Для определения REM-нарушений могут быть использованы полисомнография или, например, специальный скрининговый опросник — REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (Stiasny-Kolster et al., 2007), что требует дополнительного изучения.

Применение в качестве биомаркера латентной стадии БП легких двигательных нарушений неоднозначно (Maetzler, Hausdorf, 2012). В некоторых работах всё же показана их информативность, как, например, в исследовании PRIPS: даже для 1 балла и более по моторной подшкале UPDRS относительный риск развития БП составил 5,7 (Berg et al., 2012). В нашем исследовании был выявлен единственный случай легких двигательных нарушений паркинсонического характера у пациентки из группы риска. В этом случае у женщины 43 лет с ГЧС, отягощенной семейным анамнезом и глазодвигательными изменениями, при первом обследовании были выявлены легкая гипокинезия и ригидность в левой руке. Субъективно пациентка отмечала короткие и редкие периоды «слабости» в левой руке и «трудности в управлении ею», главным образом после эмоциональной, умственной или физической нагрузки, периоды эти беспокоили на протяжении нескольких последних лет. При этом на момент повторного осмотра спустя примерно 2 года гипокинезии в левой руке уже не отмечалось, что еще раз доказывает значительные флуктуации в двигательном статусе и длительные компенсаторные возможности двигательной системы.

В скрининговых исследованиях для поиска лиц в латентной стадии БП используются несколько вариантов конечных точек, среди них: постановка диагноза БП по клинической картине; выявление нигростриатной дисфункции по данным ПЭТ и ОФЭКТ; результаты аутопсий (Gaig, Tolosa, 2009; Lang, 2011). К сожалению, на настоящий момент в России нейровизуализационные исследования с радиоизотопны-

ми дофаминовыми лигандами недоступны, поэтому в нашем многолетнем проспективном исследовании за конечную точку принята постановка диагноза.

Таким образом, в настоящем исследовании была показана принципиальная возможность выявления лиц с несколькими биомаркерами БП, предположительно находящихся в латентной стадии БП. Также в работе нашла подтверждение роль феномена ГЧС и мутаций в «паркинсоновых» генах в качестве ключевых биомаркеров предрасположенности к данному заболеванию. Сравнение группы риска и контрольной группы по встречаемости патологических биомаркеров позволило оценить информативность различных методов диагностики. Намечены пути оптимизации дизайна исследования, в том числе за счет дополнительных скрининговых групп на первом этапе и уточнения спектра биомаркеров на втором. Так, на втором этапе отбора у носителей риска нами совсем недавно начато применение оптической когерентной томографии и биопсии слюнной железы с целью более точной верификации характерных изменений сетчатки и выявления агрегатов α -синуклеина в вегетативных нейронах.

Несмотря на предварительные обнадеживающие результаты, необходимо длительное наблюдение с повторными обследованиями и с регистрацией конечных точек в выявленной когорте риска для составления обоснованного алгоритма выявления в популяции лиц с высоким риском развития БП.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аверьянов Ю.Н., Подчуфарова Е.В. Синдром беспокойных ног // Неврол. журн. 1997. № 3. С. 12–16.
- Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А. и др. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона // Неврол. журн. 2012. № 1. С. 10–14.
- Базиян Б.Х., Дмитриев И.Э. Программно-аппаратный комплекс для изучения координации движений глаз, головы и руки человека // Журн. высш. нервн. деят. 1996. № 2. С. 396–399.
- Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л. и др. Анализ траектории движений для раннего обнаружения нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. С. 145–149.
- Баранова Т.С., Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона: возможности их диагностики с помощью воксел-ориентированной морфометрии // Неврол. вестн. 2011. № 3. С. 62–68.
- Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М., 1989.
- Заваденко Н.Н., Петрухин А.С., Соловьев О.И. Минимальные мозговые дисфункции у детей. М., 1997.
- Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Брюхов В.В., Тимербаева С.Л. Болезнь Паркинсона и идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация // Нервные болезни. 2014. № 1. С. 32–36.
- Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России // Журн. невропатол. и психиатр. 2004. № 8. С. 66–72.
- Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Лысогогорская Е.В. Боковой амиотрофический склероз // Неврология: Национальное руководство (краткое издание). М., 2014. С. 420–438.
- Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. М., 1999.
- Иванова Е.О. Клинико-нейрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
- Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М., 2003.
- Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. С. 41–47.
- Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // Анн. клин. экспер. неврол. 2013а. № 2. С. 39–50.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. М., 2011.
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев Л.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов (обзор литературы и собственный опыт) // Неврол. журн. 2006. № 5. С. 47–54.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. М., 2006.
- Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И. и др. Гетерогенность спорадической болезни Паркинсона: молекулярный подход к решению проблемы // Анн. клин. экспер. неврол. 2007. № 1. С. 23–31.
- Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Червяков А.В. и др. Проблемы диагностики дистонического тремора // Нервные болезни. 2011. № 2. С. 40–43.

- Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Чететкин А.О. Транскраниальная сонография в диагностике паркинсонизма // Совр. мед. технол. 2013б. № 10. С. 49–54.
- Клюшников С.А. Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
- Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм // Неврол. журн. 1997. № 4. С. 42–51.
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2014.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М., 2010.
- Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // Неврол. журн. 2005. № 5. С. 41–49.
- Малиновская Н.А. Современные представления о молекулах-маркерах при болезни Паркинсона // Неврол. вестн. 2013. № 3. С. 46–56.
- Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические системы: физические принципы и методы // Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В.В. Митькова. М., 2003. С. 9–38.
- Полещук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет // Нервные болезни. 2012. № 2. С. 40–44.
- Пономарева Н.В., Клюшников С.А., Фокин В.Ф. и др. Нейрофизиологические показатели как возможные биомаркеры нейродегенеративного процесса на преклинической стадии хореи Гентингтона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. С. 251–257.
- Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона // Анн. клин. экспер. неврол. 2011. № 4. С. 46–51.
- Пчелина С.Н., Емельянов А.К., Якимовский А.Ф. и др. Сниженный уровень альфа-синуклеина в лейкоцитах периферической крови у пациентов с LRRK2-ассоциированной болезнью Паркинсона // Бюл. экспер. биол. и мед. 2010. № 12. С. 619–621.
- Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге // Анн. клин. экспер. неврол. 2013. № 4. С. 51–60.
- Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная МРТ покоя: возможности метода и первый опыт применения в России // Анн. клин. экспер. неврол. 2013. № 4. С. 39–44.
- Семенова Е.В., Шадрин М.И., Сломинский П.А. и др. Анализ изменения дозы гена α -синуклеина при ауто-сомно-доминантной форме болезни Паркинсона // Генетика. 2009. № 4. С. 1–3.
- Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.
- Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Одинак М.М. и др. Кортикальная церебральная атрофия у пациентов с болезнью Паркинсона: новые возможности прижизненной диагностики // Анн. клин. экспер. неврол. 2013. № 3. С. 37–41.
- Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. Иваново, 2004.
- Федин П.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В., Иллариошкин С.Н. Паттерн нарушения цветовосприятия на ранних стадиях болезни Паркинсона // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2013. № 4. Прилож. 2. С. 100–101.
- Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография в диагностике болезни Паркинсона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
- Федотова Е.Ю., Чететкин А.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Случай прогрессирующего надъядерного паралича с кортикобазальным синдромом // Атмосфера. Нервные болезни. 2009. № 2. С. 38–43.
- Федотова Е.Ю., Чететкин А.О., Шадрин М.И. и др. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 11. С. 49–55.
- Чететкин А.О. Транскраниальное ультразвуковое сканирование мозга при болезни Паркинсона // Визуализация в клинике. 2000. № 17. С. 45–48.

Чечёткин А.О., Лагода О.В., Реброва О.Ю. Отсутствие височных ультразвуковых окон — главное техническое ограничение для транскраниального доплерографического исследования // Ультразвук. и функционал. диагност. 2005. № 3. С. 54–62.

Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М., 2002.

Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.

Юдина Е.Н., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Опыт международного сотрудничества по интеграции исследовательской и социально ориентированной деятельности на примере изучения болезни Гентингтона // Бюл. Нац. общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2012. № 3. С. 8–13.

Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Оценка распространения и течения нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона методом воксель-ориентированной МРТ-морфометрии // Клини. неврол. 2013. № 4. С. 20–23.

Яхно Н.Н., Павлова А.И., Розовина Е.Г. Ювенильный паркинсонизм // Неврол. журн. 1996. № 2. С. 29–33.

Aaslid R., Eden A., Ringelstein E. Transcranial Doppler Sonography. Wien, 1986.

Aaslid R., Markwalder T., Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries // J. Neurosurg. 1982. V. 57. P. 769–774.

Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease // Neurology. 2001. V. 57. P. 456–462.

Abdi F., Quinn J.F., Jankovic J. et al. Detection of biomarkers with a multiplex quantitative proteomic platform in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders // J. Alzheimer Dis. 2006. V. 9. P. 293–348.

Abdulkadir A., Ronneberger O., Wolf R.C. et al. Functional and structural MRI biomarkers to detect pre-clinical neurodegeneration // Curr. Alzheimer Res. 2013. V. 10. P. 125–134.

Abramowitz J.S., Taylor S., McKay D. Obsessive-compulsive disorder // Lancet. 2009. V. 374. P. 491–499.

Adams A.E. Basal ganglia calcification. Characteristics of CT scans and clinical findings // Neurosurg. Rev. 1980. V. 3. P. 201–203.

Adler C.H., Dugger B.N., Hinni M.L. et al. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease // Neurology. 2014. V. 82. P. 858–864.

Alieva A.Kh., Shadrina M.I., Karabanov A.V. et al. Involvement of endocytosis and alternative splicing in the formation of the pathological process in the early stages of Parkinson's disease // BioMed Res. Intern. 2014. V. 2014. P. 1–6.

Anheim M., Elbaz A., Lesage S. et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers // Neurology. 2012. V. 78. P. 417–420.

Arabia G., Grossardt B.R., Geda Y.E. et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. V. 64. P. 1385–1392.

Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration // Neurology. 2013. V. 80. P. 496–503.

Armstrong R.A. Visual symptoms in Parkinson's disease // Parkinson's Disease. 2011. <http://www.hindawi.com/journals/pd/2011/908306/>

Asanuma K., Tang C., Ma Y. et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease // Brain. 2006. V. 129. P. 2667–2678.

Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K. et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease // Arch. Neurol. 2009. V. 66. P. 1460–1468.

Atkinson A.J., Colburn W.A., DeGruttola V.G. et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. V. 69. P. 89–95.

Bain P.G. Dystonic tremor presenting as parkinsonism: long-term follow-up of SWEDDs // Neurology. 2009. V. 72. P. 1443–1445.

Bandmann O., Asmus F., Sibbing D. et al. Copper genes are not implicated in the pathogenesis of focal dystonia // Neurology. 2002. V. 59. P. 782–783.

Barbato L., Rinalduzzi S., Laurenti M. et al. Color VEPs in Parkinson's disease // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1994. V. 92. P. 169–172.

- Barrett M.J., Hagenah J., Dhawan V. et al.* Transcranial sonography and functional imaging in glucocerebrosidase mutation Parkinson disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013. V. 19. P. 186–191.
- Bartels E.* Color-Coded Duplex Sonography of the Cerebral Vessels: Atlas and Manual. Stuttgart; N.Y., 1999.
- Bazijan B.Kh.* Possible neurophysiological markers of early neurodegenerative process: Parkinson's disease // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. V. 154. P. 186–188.
- Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al.* Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders // *Acta Neuropathol.* 2010. V. 119. P. 689–702.
- Becker G., Becker T., Struck M. et al.* Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study // *Biol. Psychiatry.* 1995. V. 38. P. 180–184.
- Becker G., Berg D.* Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound // *Mov. Disord.* 2001. V. 16. P. 23–32.
- Becker G., Berg D., Francis M., Naumann M.* Evidence for disturbances of copper metabolism in dystonia: from the image towards a new concept // *Neurology.* 2001. V. 57. P. 2290–2294.
- Becker G., Berg D., Kruse N. et al.* Evidence for shoulder girdle dystonia in selected patients with cervical disc prolapsed // *Mov. Disord.* 2002. V. 17. P. 710–716.
- Becker G., Berg D., Lesch K.P., Becker T.* Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2001b. V. 4. P. 21–31.
- Becker G., Berg D., Rausch W.D. et al.* Increased tissue copper and manganese content in the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia // *Ann. Neurol.* 1999. V. 46. P. 260–263.
- Becker G., Bogdahn U.* Transcranial color-coded real-time sonography // *Transcranial Doppler Ultrasonography* / Ed. by V. Babikian, L. Wechsler. St. Louis, 1993. P. 51–60.
- Becker G., Bogdahn U., Strassburg H. et al.* Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography // *J. Neuroimaging.* 1994a. V. 4. P. 17–22.
- Becker G., Naumann M., Scheubeck M. et al.* Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis // *Mov. Disord.* 1997. V. 12. P. 79–88.
- Becker G., Perez J., Krone A. et al.* Transcranial color-coded real-time sonography in the evaluation of intracranial neoplasms and arteriovenous malformations // *Neurosurgery.* 1992. V. 31. P. 420–428.
- Becker G., Seufert J., Bogdahn U. et al.* Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography // *Neurology.* 1995b. V. 45. P. 182–184.
- Becker G., Struck M., Bogdahn U., Becker T.* Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression // *Psychiatr. Res.* 1994b. V. 55. P. 75–84.
- Becker T., Becker G., Seufert J. et al.* Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1997. V. 63. P. 590–596.
- Behnke S., Berg D.* Transcranial ultrasonography in movement disorders // *Neuroimaging of Movement Disorders* / Ed. by F.B. Nahab, N. Hattori. N.Y., 2013. P. 71–92.
- Behnke S., Berg D., Becker G.* Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? // *J. Neurol.* 2003. V. 250. P. 24–27.
- Behnke S., Berg D., Naumann M., Becker G.* Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2005. V. 76. P. 423–425.
- Behnke S., Double K.L., Duma S. et al.* Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: correlation with motor slowing // *NeuroImage.* 2007. V. 34. P. 1054–1059.
- Behnke S., Hellwig D., Burmann J. et al.* Evaluation of transcranial sonographic findings and MIBG cardiac scintigraphy in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013a. V. 19. P. 995–999.
- Behnke S., Runkel A., Al-Sibai Kassar H. et al.* Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2013b. V. 28. P. 455–459.
- Behnke S., Schroder U., Berg D.* Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 93–106.
- Behnke S., Schroeder U., Dillmann U. et al.* Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET // *NeuroImage.* 2009. V. 47. P. 1237–1243.
- Benamer H.T., Grosset D.G.* Vascular parkinsonism: a clinical review // *Eur. Neurol.* 2009. V. 61. P. 11–15.

- Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. P. 16–34.
- Berendse H.W., Roos D.S., Raijmakers P., Doty R.L. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2011. V. 310. P. 21–24.
- Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: implications for idiopathic and monogenetic forms // *Neurochem. Res.* 2007. V. 32. P. 1646–1654.
- Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease // *J. Neural Transm.* 2010. V. 118. P. 453–461.
- Berg D. Is pre-motor diagnosis possible? The European experience // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012. V. 18. Suppl. 1. P. S195–198.
- Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial Sonography in extrapyramidal disorder: Updated Recommendation // *Ultraschall. Med.* 2006. V. 27. P. 12–19.
- Berg D., Becker G., Zeiler B. et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound // *Neurology.* 1999a. V. 53. P. 1026–1031.
- Berg D., Grote C., Rausch W.D. et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1999b. V. 25. P. 901–904.
- Berg D., Godau J., Seppi K. et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. P. 102–108.
- Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders // *Lancet Neurol.* 2008. V. 7. P. 1044–1055.
- Berg D., Hochstrasser H. Iron metabolism in Parkinsonian syndromes // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. P. 1299–1310.
- Berg D., Hoggemuller U., Hofmann E. et al. The basal ganglia in haemochromatosis // *Neuroradiology.* 2000a. V. 42. P. 9–13.
- Berg D., Jabs B., Merschedorf U. et al. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy // *Biol. Psychiatry.* 2001a. V. 50. P. 463–467.
- Berg D., Marek K., Ross G.W., Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 656–665.
- Berg D., Merz B., Reiners K. et al. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2005a. V. 20. P. 383–385.
- Berg D., Roggendorf W., Schroeder U. et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury // *Arch. Neurol.* 2002. V. 59. P. 999–1005.
- Berg D., Schweitzer K.J., Leitner P. et al. Type and frequency of mutations in the *LRRK2* gene in familial and sporadic Parkinson's disease // *Brain.* 2005b. V. 128. P. 3000–3011.
- Berg D., Seppi K., Liepelt I. et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 1464–1469.
- Berg D., Siefker C., Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings // *J. Neurol.* 2001b. V. 8. P. 684–689.
- Berg D., Siefker C., Rupprecht-Dorfler P. et al. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects // *Neurology.* 2001c. V. 56. P. 13–17.
- Berg D., Suppran T., Hofmann E. et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging // *J. Neurol.* 1999c. V. 246. P. 1186–1189.
- Berg D., Suppran T., Thomas J. et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression // *Mult. Scler.* 2000b. V. 6. P. 156–162.
- Bertrand J.A., Bedetti C., Postuma R.B. et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 1781–1788.
- Bhidayasiri R., Reichmann H. Different diagnostic criteria for Parkinson disease: what are the pitfalls? // *J. Neural Transm.* 2013. V. 120. P. 619–625.
- Boelmans K., Holst B., Hackius M. et al. Brain iron deposition fingerprints in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 421–427.
- Bovee B.F. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study // *J. Mol. Neurosci.* 2011. V. 45. P. 350–353.

- Boeve B.F. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the development of Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* 2013. V. 12. P. 469–482.
- Bogdahn U., Becker G., Schlachetzki F. Echoenhancers and Transcranial Color Duplex Sonography. Berlin; Vienna, 1998.
- Bohnen N.I., Müller M.L., Kotagal V. et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease // *Brain.* 2010. V. 133. P. 1747–1754.
- Boldis-Wollner I. Foveal vision is impaired in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013. V. 19. P. 1–14.
- Bottcher T., Rolf S., Meyer B. et al. Clinical, genetic, and brain sonographic features related to Parkinson's disease in Gaucher disease // *J. Neurol.* 2013. V. 260. P. 2523–2531.
- Bourgeat P., Chetelat G., Villemagne V.L. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia // *Neurology.* 2010. V. 74. P. 121–127.
- Bouwman A.E.P., Vlaar A.M.M., Mess W.H. et al. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients // *BMJ Open.* 2013. V. 3. P. e002613.
- Bouwman A.E.P., Vlaar A.M.M., Srulijes K. et al. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes // *Inv. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 121–146.
- Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* 2003. V. 24. P. 197–211.
- Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology // *Neurosci. Lett.* 2006. V. 396. P. 67–72.
- Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al. The pathophysiological basis of dystonias // *Nature Rev. Neurosci.* 2008. V. 9. P. 222–234.
- Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease // *Medicine.* 1992. V. 71. P. 139–164.
- Brockmann K., Groger A., Santo A.D. et al. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 2335–2342.
- Brockmann K., Hagenah J. TCS in monogenic forms of Parkinson's disease // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 157–164.
- Brooks D.J., Frey K.A., Marek K.L. et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease // *Exp. Neurol.* 2003. V. 184. P. S68–S79.
- Brüggemann N., Hagenah J., Reetz K. et al. Recessive inherited parkinsonism: effect of ATP13A2 mutations on the clinical and neuroimaging phenotype // *Arch. Neurol.* 2010a. V. 67. P. 1357–1363.
- Brüggemann N., Hagenah J., Stanley K. et al. Substantia nigra hyperechogenicity with LRRK2 G2019S mutations // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 885–888.
- Brüggemann N., Odin P., Gruenewald A. et al. Alpha-synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease // *Neurology.* 2008. V. 71. P. 1294.
- Brüggemann N., Schneider S., Sander T. et al. Distinct basal ganglia hyperechogenicity in idiopathic basal ganglia calcification // *Mov. Disord.* 2010b. V. 25. P. 2661–2664.
- Budisic M., Karlovic D., Trkanjec Z. et al. Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010. V. 260. P. 203–208.
- Budisic M., Trkanjec Z., Bosnjak J. et al. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography // *Acta Neurol. Scand.* 2009. V. 119. P. 17–21.
- Buonagione M., Compta Y., Martí M.J. et al. Amyloid- β and τ biomarkers in Parkinson's disease-dementia // *J. Neurol. Sci.* 2011. V. 310. P. 25–30.
- Burn D., Weintraub D., Ravina B., Litvan I. Cognition in movement disorders: where can we hope to be in ten years? // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 704–711.
- Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management // *Lancet Neurol.* 2006. V. 5. P. 235–245.
- Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 1901–1911.

- Chaudhuri K.R., Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues // J. Neurol. 2008. V. 255. P. 33–38.
- Chen W., Chen S., Xiao Q. et al. Current clinical practice for Parkinson's disease among Chinese physicians, general neurologists and movement disorders specialists: a national survey // BMC Neurol. 2012. V. 12. P. 155.
- Cherubini A., Morelli M., Nistico R. et al. Magnetic resonance support vector machine discriminates between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy // Mov. Disord. 2014. V. 29. P. 266–269.
- Chitsaz A., Mehrbod N., Saadatnia M. et al. Transcranial sonography on Parkinson's disease and essential tremor // J. Res. Med. Sci. 2013. V. 18. Suppl. 1. P. S28–S31.
- Cho J.W., Baik J.S., Lee M.S. Mesencephalic midline change on transcranial sonography in early Parkinson's disease patients with depression // J. Neurol. Sci. 2011. V. 310. P. 50–52.
- Claassen D.O., Josephs K.A., Ahlskog J.E. et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century // Neurology. 2010. V. 75. P. 494–499.
- Colosimo C., Riley D.E., Wenning G.K. Handbook of Atypical Parkinsonism. Cambridge, 2011.
- Constantinescu R., Zetterberg H., Holmberg B., Rosengren L. Levels of brain related proteins in cerebrospinal fluid: an aid in the differential diagnosis of parkinsonian disorders // Parkinsonism Relat. Disord. 2009. V. 15. P. 205–212.
- Cook C., Petrucelli L. A critical evaluation of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease // Biochim. Biophys. Acta. 2009. V. 1792. P. 664–675.
- Corti O., Lesage S., Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease // Physiol. Res. 2011. V. 91. P. 1161–1218.
- Cosottini M., Frosini D., Pesaresi I. et al. MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of Parkinson disease // Radiology. 2014. V. 271. P. 831–838.
- Costello D.J., Walsh S.L., Harrington H.J., Walsh C.H. Concurrent hereditary haemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. V. 75. P. 631–633.
- Covan S.M., Raymond L.A. Selective neuronal degeneration in Huntington's disease // Curr. Top. Dev. Biol. 2006. V. 75. P. 25–71.
- Curtis A.R., Fey C., Morris C.M. et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease // Nat. Genet. 2001. V. 28. P. 350–354.
- Dawson T.M., Dawson V.L. The role of Parkin in familial and sporadic Parkinson's disease // Mov. Disord. 2010. V. 25. P. 32–39.
- De Bie P., Muller P., Wijmenga C., Klomp L.W.J. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes // J. Med. Genet. 2007. V. 44. P. 673–688.
- Del Tredici K., Duda J.E. Peripheral Lewy body pathology in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease: four cases // J. Neurol. Sci. 2011. V. 310. P. 100–106.
- Demarquay G., Setiey A., Morel Y. et al. Clinical report of three patients with hereditary hemochromatosis and movement disorders // Mov. Disord. 2000. V. 15. P. 1204–1209.
- Deuschl G., Elble R. Essential tremor – neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET // Mov. Disord. 2009. V. 24. P. 2033–2041.
- Devos D., Moreau C., Devedjian J.C. et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease // Antioxid. Redox. Signal. 2014. V. 21. P. 195–210.
- Dexter D.T., Carayon A., Javoy-Agid F. et al. Alteration in levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia // Brain. 1991. V. 115. P. 1953–1975.
- Dickson D.W., Rademakers R., Hutton M.L. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics // Brain Pathol. 2007. V. 17. P. 74–82.
- Doeff F., Plotkin M., Siegel L. et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor // Mov. Disord. 2008. V. 23. P. 405–410.
- Double K.L., Todd G., Duma S.R. Pathophysiology of transcranial sonography signal changes in the human substantia nigra // Int. Rev. Neurobiol. 2010. V. 90. P. 107–120.
- Ebentheuer J., Canelo M., Trautmann E. et al. Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy // Mov. Disord. 2010. V. 25. P. 773–777.
- Eiseensehr I., Linke R., Tatsch K. et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls // Sleep. 2003. V. 26. P. 507–512.

- El-Agnaf O.M., Salem S.A., Paleologou K.E. et al.* Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease // *FASEB J.* 2006. V. 20. P. 419–425.
- Ellis C.M., Lemmens G., Williams S.C. et al.* Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study // *Neurology.* 1997. V. 49. P. 438–444.
- Fagan A.M., Mintun M.A., Shah A.R. et al.* Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease // *EMBO Mol. Med.* 2009. V. 1. P. 371–380.
- Faraone S.V., Biederman J.* Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder // *Biol. Psychiatry.* 1998. V. 44. P. 951–958.
- Fasano M., Bergamasco B., Lopiano L.* Modifications of the iron–neuromelanin system in Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2006. V. 96. P. 909–916.
- Fathinia P., Hermann A., Reuner U. et al.* Parkinson's disease-like midbrain hyperechogenicity is frequent in amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol.* 2013. V. 260. P. 454–457.
- Fearnley J.M., Lees A.J.* Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity // *Brain.* 1991. V. 114. P. 2283–2301.
- Fekete R., Jankovic J.* Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 391–398.
- Feldman A.L., Johansson A.L.V., Gatz M. et al.* Accuracy and sensitivity of parkinsonian disorder diagnoses in two Swedish National Health Registers // *Neuroepidemiology.* 2012. V. 38. P. 186–193.
- Filote J.V., Reed J.D., Litvan I., Harrington D.L.* Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 360–367.
- Fiszer A., Olejniczak M., Switonski P.W. et al.* An evaluation of oligonucleotide-based therapeutic strategies for polyQ diseases // *BMC Mol. Biol.* 2012. V. 13. P. 6–17.
- Foglieni B., Ferrari F., Goldwurm S. et al.* Analysis of ferritin genes in Parkinson disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. V. 45. P. 1450–1456.
- Foltynie T., Barker R., Baryne C.* Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis // *Neuroepidemiology.* 2002. V. 21. P. 1–7.
- Freeman A.A., Rye D.B.* The molecular basis of restless legs syndrome // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. V. 23. P. 895–900.
- Furtado S., Farrer M., Tsuboi Y. et al.* SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings // *Neurology.* 2002. V. 59. P. 1625–1627.
- Gaenslen A.* Transcranial sonography in dystonia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 179–187.
- Gaenslen A., Unmuth B., Godau J. et al.* The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study // *Lancet Neurol.* 2008. V. 7. P. 417–424.
- Gaenslen A., Wurster I., Brockmann K. et al.* Prodromal features for Parkinson's disease – baseline data from the TREND study // *Eur. J. Neurol.* 2014. V. 21. P. 766–772.
- Gaeta A., Hider R.C.* The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy // *Br. J. Pharmacol.* 2005. V. 146. P. 1041–1059.
- Gaig C., Tolosa E.* When does Parkinson's disease begin? // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. Suppl. 2. P. S656–S664.
- Gan-Or Z., Giladi N., Rozovski U. et al.* Genotype-phenotype correlations between *GBA* mutations and Parkinson disease risk and onset // *Neurology.* 2008. V. 70. P. 2277–2283.
- Garcia-Borreguero D., Williams A.M.* An update on restless legs syndrome (Willis–Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment // *Curr. Opin. Neurol.* 2014. V. 27. P. 493–501.
- Gelpi E., Navarro-Otano J., Tolosa E. et al.* Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 1010–1018.
- Gibb W.R., Lees A.J.* The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988. V. 51. P. 745–752.
- Gilman S., Wenning G.K., Low P.A. et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy // *Neurology.* 2008. V. 71. P. 670–676.

- Giunti P., Sweeney M.G., Harding A.E. Detection of the Machado–Joseph disease/spinocerebellar ataxia three trinucleotide repeat expansion in families with autosomal dominant motor disorders, including the Drew family of Walworth // *Brain*. 1995. V. 118. P. 1077–1085.
- Go C., Frenzel A., Rosales R. et al. Assessment of substantia nigra echogenicity in German and Filipino population using a portable ultrasound system // *J. Ultrasound Med*. 2012. V. 31. P. 191–196.
- Godau J., Klose U., Santo A. et al. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome // *Mov. Disord*. 2008a. V. 23. P. 1184–1187.
- Godau J., Manz A., Wevers A.K. et al. Sonographic substantia nigra hypoechogenicity in polyneuropathy and restless legs syndrome // *Mov. Disord*. 2009. V. 24. P. 133–137.
- Godau J., Schweitzer K.J., Liepelt I. et al. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome // *Mov. Disord*. 2007. V. 22. P. 187–192.
- Godau J., Sojer M. Transcranial sonography in restless legs syndrome // *Int. Rev. Neurobiol*. 2010. V. 90. P. 199–215.
- Godau J., Wevers A.-K., Gaenslen A. et al. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome // *Sleep Med*. 2008b. V. 9. P. 782–789.
- Goker-Alpan O., Lopez G., Vithayathil J. et al. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations // *Arch. Neurol*. 2008. V. 65. P. 1353–1357.
- Gonera E.G., van't Hof M., Berger H.J. et al. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 1997. V. 12. P. 871–876.
- Greenbaum L., Lorberboym M., Melamed E. et al. Perspective: identification of genetic variants associated with dopaminergic compensatory mechanisms in early Parkinson's disease // *Front. Neurosci*. 2013. V. 7. P. 52.
- Grinberg L.T., Rueb U., di Lorenzo Alho A.T., Heinsen H. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD // *J. Neurol. Sci*. 2010. V. 289. P. 81–88.
- Groger A., Berg D. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies // *J. Neural. Transm*. 2012. V. 119. P. 1523–1528.
- Grolimund P. Transmission of ultrasound through the temporal bone // *Transcranial Doppler Sonography* / Ed. by R. Aaslid. N.Y., 1986. P. 10–21.
- Guttman M., Burkholder J., Kish S.J. et al. [¹¹C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naïve Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold // *Neurology*. 1997. V. 48. P. 1578–1583.
- Haehner A., Hummel T., Hummel C. et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2007. V. 22. P. 839–842.
- Hagenah J.M., Becker B., Brüggemann N. et al. Transcranial sonography findings in a large family with homozygous and heterozygous *PINK1* mutations // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. V. 79. P. 1071–1074.
- Hagenah J.M., Hedrich K., Becker B. et al. Distinguishing early-onset PD from dopa-responsive dystonia with transcranial sonography // *Neurology*. 2006. V. 66. P. 1951–1952.
- Hagenah J.M., König I.R., Becker B. et al. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles // *J. Neurol*. 2007. V. 254. P. 1407–1413.
- Hagenah J.M., König I.R., Kotter C. et al. Basal ganglia hyperechogenicity does not distinguish between patients with primary dystonia and healthy individuals // *J. Neurol*. 2011. V. 258. P. 590–595.
- Hagenah J., König I.R., Sperner J. et al. Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography // *NeuroImage*. 2010. V. 51. P. 28–32.
- Hall D.A., Jennings D., Seibyl J. et al. *FMR1* gene expansion and scans without evidence of dopaminergic deficits in parkinsonism patients // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2010. V. 16. P. 608–611.
- Halsey J.H. Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler // *Stroke*. 1990. V. 21. P. 1573–1578.
- Hampel H., Buerger K., Zinkowski R. et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. V. 61. P. 95–102.
- Hashimoto H., Etani H., Naka M. et al. Assessment of the rate of successful transcranial Doppler recording through the temporal windows in Japanese with special reference to aging and sex // *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1992. V. 29. P. 119–122.
- Hawkes C.H., Doty R.L. *The Neurology of Olfaction*. Cambridge, 2009.
- Hawkes C.H., Tredici K.D., Braak H. A timeline for Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2010. V. 16. P. 79–84.

- Hedrich K., Winkler S., Hagenah J. et al. Recurrent *LRRK2* (*Park8*) mutations in early-onset Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. P. 1506–1510.
- Heilbrun L.K., Kagan A., Nomura A., Wasnich R.D. The origins of epidemiologic studies of heart disease, cancer and osteoporosis among Hawaii Japanese // *Hawaii Med. J.* 1985. V. 44. P. 294–296.
- Hellwig S., Reinhard M., Amtege F. et al. Transcranial sonography and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison // *Eur. J. Neurol.* 2014. V. 21. P. 860–866.
- Henley S.M., Bates G.P., Tabrizi S.J. Biomarkers for neurodegenerative diseases // *Curr. Opin. Neurol.* 2005. V. 18. P. 698–705.
- Hernández N., Escrivá A., Jorda J. Study of the diameter of the third ventricle with transcranial sonography // *Neurologia.* 2007. V. 22. P. 507–510.
- Hilker R., Thomas A.V., Klein J.C. et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways // *Neurology.* 2005. V. 65. P. 1716–1722.
- Hirsch E.C. Iron transport in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. V. 15. P. 209–211.
- Hoepfner J., Prudente-Morrissey L., Herpertz S.C. et al. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. V. 259. P. 92–97.
- Hong Z., Shi M., Chung K.A. et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease // *Brain.* 2010. V. 133. P. 713–726.
- Horvath J., Burkhard P.R., Bouras C., Kövari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort // *Brain Pathol.* 2013. V. 23. P. 28–33.
- Hu M.T.M., Taylor-Robinson S.D., Chaudhuri K.R. et al. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with in Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999. V. 67. P. 20–26.
- Huang Y., Jeng J., Tsai C. et al. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 550–555.
- Huber H. Transcranial sonography – anatomy // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 35–45.
- Hughes A.J. Diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1992. V. 55. P. 181–184.
- Hughes A.J., Daniel S.E., Ben-Shlomo Y., Lees A.J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service // *Brain.* 2002. V. 125. P. 861–870.
- Illarioshkin S.N., Periquet M., Rawal N. et al. Mutation analysis of the parkin gene in russian families with autosomal recessive juvenile parkinsonism // *Mov. Disord.* 2003. V. 18. P. 914–919.
- Iranzo A., Lomeña F., Stockner H. et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study // *Lancet Neurol.* 2010. V. 9. P. 1070–1077.
- Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaría J. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study // *Lancet Neurol.* 2006. V. 5. P. 572–577.
- Ishihara L., Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease // *Acta Neurol. Scand.* 2006. V. 113. P. 211–220.
- Iwanami M., Miyamoto T., Miyamoto M. et al. Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder // *Sleep Med.* 2010. V. 11. P. 361–365.
- Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? // *Arch. Neurol.* 2006. V. 63. P. 1100–1104.
- Jankovic J., Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* Philadelphia, 2007.
- Jellinger K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease // *J. Neurol. Sci.* 2011. V. 310. P. 107–111.
- Jellinger K.A. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 8–30.
- Jenner P., Morris H.R., Robbins T.W. et al. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis // *J. Park. Dis.* 2013. V. 3. P. 1–11.

- Jimenez-Jimenez F.J., Rubio L., Alonso-Navarro H. et al. Impairment of rapid repetitive finger movements and visual reaction time in patients with essential tremor // *Eur. J. Neurol.* 2010. V. 17. P. 152–159.
- Joutsa J., Gardberg M., Röstä M., Kaasinen V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014. V. 20. P. 840–844.
- Kagan A., Harris B.R., Winkelstein W. et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics // *J. Chronic Dis.* 1974. V. 27. P. 345–364.
- Kajimoto Y., Miwa H., Okawa-Izawa M. et al. Transcranial sonography of the substantia nigra and MIBG myocardial scintigraphy: complementary role in the diagnosis of Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. V. 15. P. 270–272.
- Kang S.Y., Ma H., Lim Y.M. et al. Fatigue in drug-naïve Parkinson's disease // *Eur. Neurol.* 2013. V. 70. P. 59–64.
- Karlsson M.K., Sharma P., Aasly J. et al. Found in transcription: accurate Parkinson's disease classification in peripheral blood // *J. Park. Dis.* 2013. V. 3. P. 19–29.
- Ke Y., Qian Z.M. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders // *Lancet Neurol.* 2003. V. 2. P. 246–253.
- Khan N.L., Jain S., Lynch J.M. et al. Mutations in the gene *LRRK2* encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data // *Brain.* 2005. V. 128. P. 2786–2796.
- Kikuchi A., Takeda A., Okamura N. et al. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy] benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy // *Brain.* 2010. V. 133. P. 1772–1778.
- Kim J.-M., Hong S., Kim G.P. et al. Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 parkinsonism // *Arch. Neurol.* 2007. V. 64. P. 1510–1518.
- Kim J.-S., Oh Y.-S., Kim Y.-I. et al. Transcranial sonography (TCS) in Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET) in relation with putative premotor symptoms of PD // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012. V. 54. P. 436–439.
- Kivi A., Trottenberg T., Niehaus L. Levodopa-responsive posttraumatic parkinsonism is not associated with changes of echogenicity of the substantia nigra // *Mov. Disord.* 2005. V. 20. P. 258–262.
- Klein C., Schneider S.A., Lang A.E. Hereditary parkinsonism: Parkinson disease look-alikes – an algorithm for clinicians to “PARK” genes and beyond // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 2042–2058.
- Kojovic M., Bologna M., Kassavetis P. et al. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease // *Neurology.* 2012. V. 78. P. 1441–1448.
- Kolevski G., Petrov I., Petrova V. Transcranial sonography in the evaluation of Parkinson disease // *J. Ultrasound Med.* 2007. V. 26. P. 509–512.
- Kostic V.C., Mijajlovic M., Smajlovic D. et al. Transcranial brain sonography findings in two main variants of progressive supranuclear palsy // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. P. 552–557.
- Kostic V.S., Svetel M., Mijajlovic M. et al. Transcranial sonography in pantothenate kinase-associated neurodegeneration // *J. Neurol.* 2012. V. 259. P. 959–964.
- Kotzbauer P.T., Truax A.C., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Altered neuronal mitochondrial coenzyme A synthesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability, and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2 // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 689–698.
- Krauel K., Feldhaus H.C., Simon A. et al. Increased echogenicity of the substantia nigra in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder // *Biol. Psychiatry.* 2010. V. 68. P. 352–358.
- Kresojevic N., Mijajlovic M., Peric S. et al. Transcranial sonography in patients with Parkinson's disease with glucocerebrosidase mutations // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013. V. 19. P. 431–435.
- Krogias C., Eyding J., Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease // *Int. Rev. Neurobiol.* 2011a. V. 90. P. 237–257.
- Krogias C., Hoffmann K., Eyding J. et al. Evaluation of basal ganglia, brainstem raphe and ventricles in bipolar disorder by transcranial sonography // *Psychiatry Res.* 2011b. V. 194. P. 190–197.
- Krogias C., Meves S., Schoellhammer M. et al. Sonographic detection of bilateral striopallidodentate calcinosis // *J. Neurol.* 2009. V. 256. P. 266–267.
- Krogias C., Postert T., Eyding J. Transcranial sonography in ataxia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 217–235.

- Krogias C., Strassburger K., Eyding J. et al. Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography // *J. Psychiatry Neurosci.* 2011a. V. 36. P. 187–194.
- Kuo Y.M., Emmerling M.R., Vigo-Pelfrey C. et al. Water-soluble Aβeta (N-40, N-42) oligomers in normal and Alzheimer disease brains // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. P. 4077–4081.
- Kuyper D.J., Parra V., Aerts S. et al. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 1206–1217.
- Kwon D.-Y., Seo W.-K., Yoon H.-K. et al. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 1373–1378.
- Lambeck J., Niesen W., Zucker B. Substantia nigra hyperechogenicity in Huntington's disease // *Akt. Neurol.* 2008. V. 35. P. 152.
- Lang A.E. A critical appraisal of premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 775–783.
- Langkammer C., Krebs N., Goessler W. et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study // *Radiology.* 2010. V. 257. P. 455–462.
- Latourelle J.C., Sun M., Lew M.F. et al. The Gly2019Ser mutation in *LRRK2* is not fully penetrant in familial Parkinson's disease: the GenePD study // *BMC Med.* 2008. V. 6. P. 32.
- Lauckaitė K., Rastenytė D., Surkiene D. et al. Specificity of transcranial sonography in Parkinson spectrum disorders in comparison to degenerative cognitive syndromes // *BMC Neurol.* 2012. V. 12. P. 12.
- Lauckaitė K., Rastenytė D., Surkiene D. et al. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD) // *BMC Neurol.* 2014. V. 14. P. 54.
- Le W., Chen S., Jankovic J. Etiopathogenesis of Parkinson disease: a new beginning? // *Neuroscientist.* 2009. V. 15. P. 28–35.
- Lee E.-Y., Eslinger P.J., Du G. et al. Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2014. doi: 10.1002/mds.25829. [Epub ahead of print].
- Lee S.C., Samii A., Sossi V. et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2000. V. 47. P. 493–503.
- Lehéricy S., Sharman M.A., Dos Santos C.L. et al. Magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 822–830.
- Lemos R.R., Ferreira J.B., Keasey M.P., Oliveira J.R. An update on primary familial brain calcification // *Int. Rev. Neurobiol.* 2013. V. 110. P. 349–371.
- Lepori M.B., Zappu A., Incollu S. et al. Mutation analysis of the *ATP7B* gene in a new group of Wilson's disease patients: contribution to diagnosis // *Mol. Cell Probes.* 2012. V. 26. P. 147–150.
- Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. P. 48–59.
- Li X.-J., Li S.-H., Sharp A.H. et al. A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology // *Nature.* 1995. V. 378. P. 398–402.
- Liepert I., Behnke S., Schweitzer K. et al. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. P. 1599–1606.
- Liepert I., Wendt A., Schweitzer K. et al. Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population // *J. Neural Transm.* 2008. V. 115. P. 993–999.
- Liman J., Wellmer A., Rostasy K. et al. Transcranial ultrasound in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012. V. 16. P. 175–178.
- Liscic R.M., Srulijes K., Groger A. et al. Differentiation of progressive supranuclear palsy: clinical, imaging and laboratory tools // *Acta Neurol. Scand.* 2013. V. 127. P. 362–370.
- Litvan I. Atypical Parkinsonian Disorders: Clinical and Research Aspects. New Jersey, 2005.
- Litvan I., Agid Y., Jankovic J. et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steel–Richardson–Olszewski syndrome) // *Neurology.* 1996. V. 46. P. 922–930.
- Litvan I., Goetz C.G., Jankovic J. et al. What is the accuracy of clinical diagnosis of multiple system atrophy? // *Arch. Neurol.* 1997. V. 54. P. 937–944.
- Litwin T., Gromadzka G., Szpak G.M. et al. Brain metal accumulation in Wilson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2013. V. 329. P. 55–58.

- Lobsien E., Schreiner S., Plotkin M. et al. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 450–453.
- Lohmann K., Klein C. Genetics of dystonia: what's known? What's new? What's next? // *Mov. Disord.* 2013. V. 28. P. 899–905.
- Louis E.D. Re-thinking the biology of essential tremor: from models to morphology // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014. V. 20. Suppl. 1. P. S88–S93.
- Louis E.D., Frucht S.J. Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. parkinson-plus syndromes // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 1402–1407.
- Louis E.D., Ottman R. Is there a one-way street from essential tremor to Parkinson's disease? Possible biological ramifications // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. P. 1440–1444.
- Ludolph A.C., Kassubek J., Landwehrmeyer B.G. et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers and treatment options // *Eur. J. Neurol.* 2009. V. 16. P. 297–309.
- Lukas Z., Slonkova J., Soucek O., Bar M. Histopathological diagnostics of mitochondrial myopathies: encephalopathy MELAS with sarcoplasmic inclusions // *Book of Abstracts of 2nd Neuromuscular Congress.* Bratislava, 2009. P. 33.
- Luo W.F., Zhang Y.C., Sheng Y.J. et al. Transcranial sonography on Parkinson's disease and essential tremor in a Chinese population // *Neurol. Sci.* 2012. V. 33. P. 1005–1009.
- Ma Y., Tang C., Spetsieris P.G. et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007. V. 27. P. 597–605.
- Maetzler W., Hausdorf J.M. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 627–633.
- Mahlknecht P., Stockner H., Kiechl S. et al. Is transcranial sonography useful to distinguish drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease? // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 1193–1196.
- Malek N., Swallow D., Grosset K.A. et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease – a systematic review // *Acta Neurol. Scand.* 2014. V. 130. P. 59–72.
- Marek K., Innis R., van Dyck C. et al. [¹²³I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression // *Neurology.* 2001. V. 57. P. 2089–2094.
- Marion M.H., Qurashi M., Marshall G., Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? // *J. Neurol.* 2008. V. 255. P. 192–196.
- Marshall V.L., Patterson J., Hadley D.M. et al. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with parkinsonism and normal FP-CIT SPECT // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. P. 2247–2250.
- Martin W.R., Wieler M., Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status // *Neurology.* 2008. V. 70. P. 1411–1417.
- Mata I.F., Samii A., Schneer S.H. et al. Glucocerebrosidase gene mutations. A risk factor for Lewy body disorders // *Arch. Neurol.* 2008. V. 65. P. 379–382.
- Mavrogiorgou P., Nalato F., Meves S. et al. Transcranial sonography in obsessive-compulsive disorder // *J. Psychiatr. Res.* 2013. V. 47. P. 1642–1648.
- McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium // *Neurology.* 2005. V. 65. P. 1863–1872.
- McNaught K.S., Kapustin A., Jackson T. et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia // *Ann. Neurol.* 2004. V. 56. P. 540–547.
- McNeill A., Chinnery P.F. Neurodegeneration with brain iron accumulation // *Handbook of Clinical Neurology.* V. 100. Hyperkinetic Movement Disorders / Ed. by W.J. Weiner, E. Tolosa. Edinburgh, 2011. P. 161–172.
- Mehnert S., Reuter I., Schepp K. et al. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease // *BMC Neurol.* 2010. V. 21. P. 10–19.
- Michell A.W., Lewis S.J.G., Foltynie T., Barker R.A. Biomarkers and Parkinson's disease // *Brain.* 2004. V. 127. P. 1693–1705.
- Mijajlovic M.D. Transcranial sonography in depression // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 259–272.
- Mijajlovic M., Dragasevic N., Stefanova E. et al. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 2 // *J. Neurol.* 2008. V. 255. P. 1164–1167.
- Mills E., Dong X.-P., Wang F. et al. Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disorders // *Future Med. Chem.* 2010. V. 2. P. 51.

- Minen M.T., Louis E.D. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients // *Mov. Disord.* 2008. V. 23. P. 1602–1605.
- Minguez-Castellanos A., Chamorro C.E., Escamilla-Sevilla F. et al. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study // *Neurology*. 2007. V. 68. P. 2012–2018.
- Miralles F., Tarongi S., Espino A. Quantification of the drawing of an Archimedes spiral through the analysis of its digitized picture // *J. Neurosci. Meth.* 2006. V. 152. P. 18–31.
- Mollenhauer B., Locascio J.J., Schulz-Schaeffer W. et al. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study // *Lancet Neurol.* 2011. V. 10. P. 230–240.
- Montine T.J., Shi M., Quinn J.F. et al. CSF A β (42) and tau in Parkinson's disease with cognitive impairment // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 2682–2685.
- Moschos M.M., Tagaris G., Markopoulos I. et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss // *J. Ophthalmol.* 2011. V. 21. P. 24–29.
- Mosharov E.V., Larsen K.E., Kanter E. et al. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and α -synuclein causes selective death of substantia nigra neurons // *Neuron*. 2009. V. 62. P. 218–229.
- Muiliwijk D., Verheij S., Pel J.J. et al. Changes in timing and kinematics of goal directed eye-hand movements in early-stage Parkinson's disease // *Transl. Neurodegener.* 2013. V. 2. P. 1–8.
- Müller M., Treumann T., Hewer E., Stoeck K. Transcranial ultrasound of the basal ganglia in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease // *J. Neuroimmunol.* 2008. V. 18. P. 154–157.
- Münchau A., Dressler D., Bhatia K.P. et al. Machado–Joseph disease presenting as severe generalised dystonia in a German patient // *J. Neurol.* 1999. V. 246. P. 840–842.
- Naumann M., Becker G., Toyka K.V. et al. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography // *Neurology*. 1996. V. 47. P. 1284–1290.
- Neumann J., Bras J., Deas E. et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease // *Brain*. 2009. V. 132. P. 1783–1794.
- Nichols W.C., Pankratz N., Marek D.K. et al. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset // *Neurology*. 2009. V. 72. P. 310–316.
- Niehaus L., Boelmans K. Diagnosis of Parkinson's disease – transcranial sonography in relation to MRI // *Inv. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 63–79.
- Niehaus L., Savyer N., Weber U. et al. Brain parenchyma sonography in patients with essential tremor and Parkinson's disease // *Cerebrovasc. Dis.* 2004. V. 17. Suppl. 4. P. 3.
- Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. PREDICT-PD: identifying risk of Parkinson's disease in the community: methods and baseline results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014. V. 85. P. 31–37.
- Ohrfelt A., Grogner P., Andreassen N. et al. Cerebrospinal fluid alpa-synuclein in neurodegenerative disorders – a marker of synapse loss? // *Neurosci. Lett.* 2009. V. 450. P. 332–335.
- Ohtsuka C., Sasaki M., Konno K. et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging // *Neurosci. Lett.* 2013. V. 541. P. 93–98.
- Okawa M., Miwa H., Kajimoto Y. et al. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations // *Intern. Med.* 2007. V. 46. P. 1527–1531.
- Olivares D., Huang X., Branden L. et al. Physiological and pathological role of alpha-synuclein in Parkinson's disease through iron mediated oxidative stress; the role of a putative iron-responsive element // *Int. J. Mol. Sci.* 2009. V. 10. P. 1226–1260.
- Ozaki N., Goldman D., Kaye W.H. et al. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype // *Mol. Psychiatry*. 2003. V. 8. P. 933–936.
- Padowski J.M., Weaver K.E., Richards T.L. et al. Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington's disease // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 327–335.
- Parnetti L., Castrioto A., Chiasserini D. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. V. 9. P. 131–140.
- Paulsen J.S., Smith M.M., Long J.D. Cognitive decline in prodromal Huntington disease: implications for clinical trials // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013. V. 84. P. 1233–1239.
- Pedroso J.L., Bor-Seng-Shu E., Felício A.C. et al. Transcranial sonography findings in spinocerebellar ataxia type 3 (Machado–Joseph disease): a cross-sectional study // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 504. P. 98–101.

- Pedroso J.L., Bor-Seng-Shu E., Felício A.C. *et al.* Severity of restless legs syndrome is inversely correlated with echogenicity of the substantia nigra in different neurodegenerative movement disorders. A preliminary observation // *J. Neurol. Sci.* 2012. V. 319. P. 59–62.
- Pedroso J.L., Bor-Seng-Shu E., Felício A.C. *et al.* Substantia nigra echogenicity is correlated with nigrostriatal impairment in Machado–Joseph disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013. V. 19. P. 742–745.
- Peralta C.M., Frauscher B., Seppi K. *et al.* Restless legs syndrome in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 2076–2080.
- Petrovitch A., Abbott R.D., Ross G.W. *et al.* Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death // *Mov. Disord.* 2008. V. 24. P. 371–376.
- Pieri V., Diederich N.J., Raman R., Goetz C.G. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2000. V. 172. P. 7–11.
- Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2008. V. 15. P. 14–20.
- Poewe W., Seppi K. Diagnosis of drug-induced parkinsonism: can transcranial sonography make the difference? // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. P. 1429–1430.
- Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychева N. *et al.* Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease // *J. Neurol. Sci.* 2014. pii: S0022-510X(14)00405-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.035. [Epub ahead of print].
- Ponsen M.M., Stoffers D., Booi J. *et al.* Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2004. V. 56. P. 173–181.
- Postert T., Eyding J., Berg D. *et al.* Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3 // *J. Neural Transm.* 2004. V. 64. P. 123–133.
- Postert T., Lack B., Kuhn W. *et al.* Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999. V. 67. P. 457–462.
- Postuma R.B., Aarsland D., Barone P. *et al.* Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 617–626.
- Postuma R.B., Gagnon J.-F., Vendete M. *et al.* Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder // *Ann. Neurol.* 2011. V. 69. P. 811–818.
- Postuma R.B., Montplaisir J. Predicting Parkinson's disease – why, when, and how? // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. V. 15. Suppl. 3. P. S105–109.
- Potter W.Z. Mining the secrets of the CSF: developing biomarkers of neurodegeneration // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. P. 3051–3053.
- Prestel J., Schweitzer K.J., Hofer A. *et al.* Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2006. V. 21. P. 1763–1765.
- Price J.L., Ko A.I., Wade M.J. *et al.* Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2001. V. 58. P. 1395–1402.
- Prigione A., Piazza F., Brighina L. *et al.* Alpha-synuclein nitration and autophagy response are induced in peripheral blood cells from patients with Parkinson disease // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 477. P. 6–10.
- Przedborski S. Inflammation and Parkinson's disease pathogenesis // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 55–57.
- Puls I., Berg D., Mürer M. *et al.* Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging // *Ultrasound Med. Biol.* 2000. V. 26. P. 189–194.
- Ressner P., Skoloudik D., Hlustik P., Kanovský P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease // *J. Neuroimaging.* 2007. V. 17. P. 164–167.
- Rhodes S.L., Ritz B. Genetics of iron regulation and the possible role of iron in Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2008. V. 32. P. 183–195.
- Rijsman R.M., Schoolderman L.F., Rundervoort R.S., Louter M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014. V. 20. Suppl. 1. P. S5–S9.
- Rizzo G., Manners D., Testa C. *et al.* Low brain iron content in idiopathic restless legs syndrome patients detected by phase imaging // *Mov. Disord.* 2013. V. 28. P. 1886–1890.
- Roberts E.A., Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update // *Hepatology.* 2008. V. 47. P. 2089–2111.
- Rocca W.A., Bower J.H., Ahlskog J.E. *et al.* Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 1607–1614.

- Romanos M., Weise D., Schliesser M. et al. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder // J. Psychiatry Neurosci. 2010. V. 35. P. 55–58.
- Romero O.J., Padillo A.A., Hernandez B.F.J. et al. Utility of transcranial sonography in the diagnosis of drug-induced parkinsonism: a prospective study // Eur. J. Neurol. 2013. V. 20. P. 1451–1458.
- Rosas H.D., Chen Y.I., Doros G. Alterations in brain transition metals in Huntington disease: an evolving and intricate story // Arch. Neurol. 2012. V. 69. P. 887–893.
- Ross G.W., Abbott R.D., Petrovitch H. et al. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience // Parkinsonism Relat. Disord. 2012. V. 18. Suppl. 1. P. S199–202.
- Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease // Ann. Neurol. 2008. V. 63. P. 167–173.
- Rossi M., Ruottinen H., Soimakallio S. et al. Clinical MRI for iron detection in Parkinson's disease // Clin. Imaging. 2013. V. 37. P. 631–636.
- Rowland L.P. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. N.Y., 1991.
- Ruprecht-Dorfler P., Berg D., Tucha O. et al. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease // NeuroImage. 2003. V. 18. P. 416–422.
- Ruprecht-Dorfler P., Klotz P., Becker G., Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with subtle motor dysfunction in tap dancers // Parkinsonism Relat. Disord. 2007. V. 13. P. 362–364.
- Ryu J.H., Lee M.S., Baik J.S. Sonographic abnormalities in idiopathic restless legs syndrome (RLS) and RLS in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2011. V. 17. P. 201–203.
- Sage J.I., Miller D.C., Golbe L.I. et al. Clinically atypical expression of pathologically typical Lewy body parkinsonism // Clin. Neuropharmacol. 1990. V. 13. P. 36–47.
- Saka E., Topcuoglu M.A., Demir A.U., Elibil B. Transcranial sonography in Perry syndrome // Parkinsonism Relat. Disord. 2010. V. 16. P. 68–70.
- Saleem S., Muhammad H., Anwar M. et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence // Orphanet. J. Rare Dis. 2013. V. 8. P. 156.
- Salvatore C., Cerasa A., Castiglioni I. et al. Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy // J. Neurosci. Methods. 2014. V. 222. P. 230–237.
- Santiago J.A., Potashkin J.A. A network approach to diagnostic biomarkers in progressive supranuclear palsy // Mov. Disord. 2014. V. 29. P. 550–555.
- Sastre-Bataller I., Vazquez J.F., Martinez-Torres I. et al. Mesencephalic area measured by transcranial sonography in the differential diagnosis of parkinsonism // Parkinsonism Relat. Disord. 2013. V. 19. P. 732–736.
- Scaravilli T., Tolosa E., Ferrer I. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: lumping versus splitting // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 21–28.
- Scherfler C., Schocke M.F., Seppi K. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease // Brain. 2006. V. 129. P. 538–542.
- Scherfler C., Schwarz J., Antonini A. et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism // Mov. Disord. 2007. V. 22. P. 1229–1238.
- Schmidauer C., Sojer M., Seppi K. et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome // Ann. Neurol. 2005. V. 58. P. 630–634.
- Schneider S.A., Edwards M.J., Mir P. et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs) // Mov. Disord. 2007. V. 22. P. 2210–2215.
- Schneider S.A., Hardy J., Bhatia K.P. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 42–53.
- Schrag A., Munchau A., Bhatia K.P. et al. Essential tremor: an overdiagnosed condition? // J. Neurol. 2000. V. 247. P. 955–959.
- Schwarz S.T., Rittman T., Gontu V. et al. T1-weighted MRI shows stage-dependent substantia nigra signal loss in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2011. V. 26. P. 1633–1638.
- Schweitzer K.J., Behnke S., Liepelt I. et al. Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity // J. Neural Transm. 2007a. V. 114. P. 1167–1171.

Schweitzer K.J., Brussel T., Leitner P. et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease // J. Neurol. 2007. V. 254. P. 613–616.

Schweitzer K.J., Hilker R., Walter U. et al. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 94–98.

Seibyl J.P., Marek K., Sheff K. et al. Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients // J. Nucl. Med. 1998. V. 39. P. 1500–1508.

Seidel G., Kaps M., Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults // Stroke. 1993. V. 24. P. 1519–1527.

Seidel G., Kaps M., Gerriets T., Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography // J. Neuroimaging. 1995. V. 5. P. 105–108.

Selikhova M., Fedoryshyn L., Matviyenko Y. et al. Parkinsonism and dystonia caused by the illicit use of ephedrine – a longitudinal study // Mov. Disord. 2008. V. 23. P. 2224–2231.

Shahed J., Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2007. V. 13. P. 67–76.

Shakkottai V.G., Fogel B.L. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia // Neurol. Clin. 2013. V. 31. P. 987–1007.

Shannon K.M. Huntington's disease – clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis // Handbook of Clinical Neurology. V. 100. Hyperkinetic Movement Disorders / Ed. by W.J. Weiner, E. Tolosa. Edinburgh, 2011. P. 3–13.

Shannon K.M., Keshavarzian A., Dodiya H.B. et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 716–719.

Shaw L.M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M. et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects // Ann. Neurol. 2009. V. 65. P. 403–413.

Shi M., Bradner J., Hancock A.M. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease diagnosis and progression // Ann. Neurol. 2011. V. 69. P. 570–580.

Siderowf A., Jennings D., Eberly S. et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson at-risk syndrome study // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 406–412.

Sidransky E., Nalls M.A., Aasly J.O. et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 1651–1661.

Sierra M., Infante J., Berciano J. Substantia nigra echogenicity in Friedreich's ataxia patients // Cerebellum. 2013. V. 12. P. 437–440.

Silva G., Furie K. Biomarkers in neurology // Clinical Trials in Neurosciences (Frontiers of Neurology and Neuroscience) / Ed. by K.M. Woodbury-Harris, B.M. Coull. Basel, 2009. V. 25. P. 55–61.

Silva G.E., Goodwin J.L., Vana K.D. et al. Restless legs syndrome, sleep, and quality of life among adolescents and young adults // J. Clin. Sleep Med. 2014. V. 10. P. 779–786.

Silva M.F., Faria P., Regateiro F.S. et al. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease // Brain. 2005. V. 128. P. 2260–2271.

Sinha A., Srivastava N., Singh S. et al. Identification of differentially displayed proteins in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients: a proteomic approach // Clin. Chim. Acta. 2009. V. 400. P. 14–20.

Skoloudik D., Fadrna T., Bartova P. et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra // Ultrasound Med. Biol. 2007. V. 33. P. 1347–1352.

Skoloudik D., Walter U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders // Int. Rev. Neurobiol. 2010. V. 90. P. 7–34.

Skowronska M., Dziezyc K., Członkowska A. Transcranial sonography in manganese-induced parkinsonism caused by drug abuse // Clin. Neuroradiol. 2013a. doi 10.1007/s00062-013-0256-4. [Epub ahead of print].

Skowronska M., Walter U., Kmiec T., Członkowska A. Transcranial sonography in mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration // Parkinsonism Relat. Disord. 2013b. V. 19. P. 1061–1063.

Small S.A., Duff K. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis // Neuron. 2008. V. 60. P. 534–542.

Snow B.J., Tooyama I., McGeer E.G. et al. Human positron emission tomographic [¹⁸F] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels // Ann. Neurol. 1993. V. 34. P. 324–330.

- Sommer U., Hummer T., Cormann K. et al.* Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT // *Mov. Disord.* 2004. V. 19. P. 1196–1202.
- Spanaki C., Plaitakis A.* Essential tremor in Parkinson's disease kindreds from a population of similar genetic background // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 1662–1668.
- Spiegel J., Hellwig D., Moellers M.O. et al.* Transcranial sonography and [¹²³I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease // *Brain.* 2006. V. 129. P. 1188–1193.
- Spiegel J., Möllers M.O., Jost W.H. et al.* FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2005. V. 20. P. 552–561.
- Stamelou M., Tuschl K., Chong W.K. et al.* Dystonia with brain manganese accumulation resulting from *SLC30A10* mutations: a new treatable disorder // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 1317–1322.
- Stankiewicz J.M., Brass S.D.* Role of iron in neurotoxicity: a cause for concern in the elderly? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. V. 12. P. 22–29.
- Stankiewicz J.M., Panter S.S., Neema M. et al.* Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications // *Neurotherapeutics.* 2007. V. 4. P. 371–386.
- Steeves T.D., Day L., Dykeman J. et al.* The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 1789–1796.
- Stefanova N., Bucke P., Duerr S. et al.* Multiple system atrophy: an update // *Lancet Neurol.* 2009. V. 8. P. 1172–1178.
- Stephenson R., Houghton D., Sundararajan S. et al.* Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 2099–2104.
- Stern M.B., Lang A., Poewe W.* Toward a redefinition of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. V. 27. P. 54–60.
- Stern M.B., Siderowf A.* Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. Suppl. 1. P. S89–S93.
- Stevanin G., Fujigasaki H., Lebre A.S.* Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the *TBP* and *JPH3* genes // *Brain.* 2003. V. 126. P. 1599–1603.
- Stockner H., Iranzo A., Seppi K. et al.* Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 1906–1909.
- Stockner H., Schwingenschuh P., Djamshidian A. et al.* Is transcranial sonography useful to distinguish scans without evidence of dopaminergic deficit patients from Parkinson's disease? // *Mov. Disord.* 2012a. V. 27. P. 1182–1185.
- Stockner H., Sojer M., Hering S. et al.* Substantia nigra hypoechogenicity in Friedreich ataxia // *Mov. Disord.* 2012b. V. 27. P. 332–333.
- Stockner H., Sojer M., Mueller J. et al.* Midbrain sonography in patients with essential tremor // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 414–417.
- Stockner H., Wurster I.* Transcranial sonography in essential tremor // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 189–197.
- Stoessl A.J., Martin W.W., McKeown M.J., Sossi V.* Advances in imaging in Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* 2011. V. 10. P. 987–1001.
- Stiasny-Kolster K., Mayer G., Schaefer S. et al.* The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – a new diagnostic instrument // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. P. 2386–2393.
- Sulzer D.* Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30. P. 244–250.
- Sun Z.-F., Xiang X.-S., Chen Z. et al.* Increase of the plasma α -synuclein levels in patients with multiple system atrophy // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 375–379.
- Svetel M., Mijajlovic M., Tomic A. et al.* Transcranial sonography in Wilson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012. V. 18. P. 234–238.
- Synofzik M., Godau J., Lindig T. et al.* Restless legs and substantia nigra hypoechogenicity are common features in Friedreich's ataxia // *Cerebellum.* 2011a. V. 10. P. 9–13.
- Synofzik M., Godau J., Lindig T. et al.* Transcranial sonography reveals cerebellar, nigral, and forebrain abnormalities in Friedreich's ataxia // *Neurodegener. Dis.* 2011b. V. 8. P. 470–475.
- Synofzik M., Srujijes K., Godau J. et al.* Characterizing POLG ataxia: clinics, electrophysiology and imaging // *Cerebellum.* 2012. V. 11. P. 1002–1011.
- Tang C.C., Eidelberg D.* Abnormal metabolic brain networks in Parkinson's disease from blackboard to bedside // *Prog. Brain Res.* 2010. V. 184. P. 161–176.

- Tateno F., Sakakibara R., Kawai T. et al. Alpha-synuclein in the cerebrospinal fluid differentiates synucleinopathies (Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy) from Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2012. V. 26. P. 213–216.
- Tokuda T., Qureshi M.M., Ardah M.T. et al. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease // *Neurology.* 2010. V. 75. P. 1766–1772.
- Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* 2006. V. 5. P. 75–86.
- Toscano M., Canevelli M., Giacomelli E. et al. Transcranial sonography of basal ganglia calcification in Fahr disease // *J. Ultrasound Med.* 2011. V. 30. P. 1030–1036.
- Trenkwalder C., Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management // *Nat. Rev. Neurol.* 2010. V. 6. P. 337–346.
- Tsai C.-F., Wu R.-M., Huang Y.-W. et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism // *J. Neurol.* 2007. V. 254. P. 501–507.
- Tuschl K., Mills P.B., Clayton P.T. Manganese and the brain // *Int. Rev. Neurobiol.* 2013. V. 110. P. 277–312.
- Uc E.Y., Tippin J., Chou K.L. et al. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Eur. Neurol. Review.* 2012. V. 7. P. 35–40.
- Ulla M., Bonny J.M., Ouchchane L. et al. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up // *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e57904.
- Utiumi M.A.T., Felicio A.C., Borges C.R. et al. Dopamine transporter imaging in clinically unclear cases of parkinsonism and the importance of Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDDs) // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012. V. 70. P. 667–673.
- Vaillancourt D.E., Spraker M.B., Prodoehl J. et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease // *Neurology.* 2009. V. 72. P. 1378–1384.
- Vale T.C., Caramelli P., Cardoso F. Vascular parkinsonism: a case series of 17 patients // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2013. V. 71. P. 757–762.
- van de Loo S., Walter U., Behnke S. et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010. V. 81. P. 1087–1092.
- van den Bogaard S.J., Dumas E.M., Roos R.A. The role of iron in imaging in Huntington's disease // *Int. Rev. Neurobiol.* 2013. V. 110. P. 241–250.
- Venegas-Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 147–156.
- Vermersch P., Leys D., Pruvo J.P. et al. Parkinson's disease and basal ganglia calcifications: prevalence and clinico-radiological correlations // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1992. V. 94. P. 213–217.
- Verny M., Jellinger K.A., Hauw J.J. et al. Progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study of 21 cases // *Acta Neuropathol.* 1996. V. 91. P. 427–431.
- Veselinovic N., Pavlovic A.M., Petrovic B. et al. Altered basal ganglia echogenicity early in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease // *Cogn. Behav. Neurol.* 2014. V. 27. P. 48–50.
- Videnovic A. Treatment of Huntington disease // *Cur. Treat. Options Neurol.* 2013. V. 15. P. 424–438.
- Vlaar A.M.M., Bouwmans A., Mess W.H. et al. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. A systematic review // *J. Neurol.* 2009. V. 256. P. 530–538.
- Vlaar A.M.M., Bouwmans A.E.P., van Kroonenburgh M.J.P.G. et al. Protocol of a prospective study on the diagnostic value of transcranial duplex scanning of the substantia nigra in patients with parkinsonian symptoms // *BMC Neurol.* 2007. V. 7. P. 28.
- Vlaar A.M.M., de Nijs T., van Kroonenburgh M.J.P.G. et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans // *BMC Neurol.* 2008. V. 8. P. 42.
- von Bohlen und Halbach O., Schober A., Krieglstein K. Genes, proteins, and neurotoxins involved in Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* 2004. V. 73. P. 151–177.
- Wadia P.M., Lang A.E. The many faces of corticobasal degeneration // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007. V. 13. P. 336–340.
- Wadsworth J.D., Jackson G.S., Hill A.F., Collinge J. Molecular biology of prion propagation // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1999. V. 9. P. 338–345.

- Wakabayashi K., Takahashi H. Pathological heterogeneity in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration // *Neuropathology*. 2004. V. 24. P. 79–86.
- Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. V. 90. P. 166–178.
- Walter U., Behnke S., Eyding J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art // *Ultrasound Med.* 2007a. V. 33. P. 15–25.
- Walter U., Blitzer A., Benecke R. et al. Sonographic detection of basal ganglia abnormalities in spasmodic dysphonia // *Eur. J. Neurol.* 2014a. V. 21. P. 349–352.
- Walter U., Butkus F., Benecke R. et al. Sonographic alteration of lenticular nucleus in focal task-specific dystonia of musicians // *Neurodegener. Dis.* 2012. V. 9. P. 99–103.
- Walter U., Dressler D., Lindemann C. et al. Transcranial sonography findings in welding-related parkinsonism in comparison to Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2008a. V. 23. P. 141–145.
- Walter U., Dressler D., Probst T. et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease // *Arch. Neurol.* 2007b. V. 64. P. 1635–1640.
- Walter U., Dressler D., Wolters A. et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs. progressive supranuclear palsy // *Neurology*. 2004a. V. 63. P. 504–509.
- Walter U., Dressler D., Wolters A. et al. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2006. V. 253. P. 448–454.
- Walter U., Dressler D., Wolters A. et al. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2007c. V. 22. P. 48–54.
- Walter U., Hoepfner J., Prudente-Morrissey L. et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders // *Brain*. 2007d. V. 130. P. 1799–1807.
- Walter U., Horowski S., Benecke R., Zettl U.K. Transcranial brain sonography findings related to neuropsychological impairment in multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2007e. V. 254. Suppl. 2. P. II49–52.
- Walter U., Kanowski M., Kaufmann J. et al. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep structures similarly as MRI: a phantom study // *NeuroImage*. 2008f. V. 40. P. 551–558.
- Walter U., Klein C., Hilker R. et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism // *Mov. Disord.* 2004g. V. 19. P. 1445–1449.
- Walter U., Krolakowsky K., Tarnacka B. et al. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease // *Neurology*. 2005. V. 64. P. 1726–1732.
- Walter U., Niehaus L., Probst T. et al. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes // *Neurology*. 2003. V. 60. P. 74–77.
- Walter U., Prudente-Morrissey L., Herpertz S.C. et al. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states // *Psychiatry Res.* 2007e. V. 155. P. 67–73.
- Walter U., Skoloudik D., Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2010. V. 289. P. 123–127.
- Walter U., Skowronska M., Litwin T. et al. Lenticular nucleus hyperechogenicity in Wilson's disease reflects local copper, but not iron accumulation // *J. Neural. Transm.* 2014h. doi 10.1007/s00702-014-1184-4. [Epub ahead of print].
- Walter U., Wagner S., Horowski S. et al. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis // *Neurology*. 2009. V. 73. P. 1010–1017.
- Walter U., Wittstock M., Benecke R., Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease // *J. Neuro-Oncol.* 2002. V. 109. P. 191–196.
- Wang J., Hoekstra J.G., Zuo C. et al. Biomarkers of Parkinson's disease: current status and future // *Drug Discov. Today*. 2013. V. 18. P. 155–162.
- Wang Y., Shi M., Chung K.A. et al. Phosphorylated α -synuclein in Parkinson's disease // *Sci. Transl. Med.* 2012. V. 4. P. 121ra20.
- Waragai M., Nakai M., Wei J. et al. Plasma levels of DJ-1 as a possible marker for progression of sporadic Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 2007. V. 425. P. 18–22.
- Waragai M., Wei J., Fujita M. et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 345. P. 967–972.

- Weise D., Lorenz R., Schliesser M. et al. Substantia nigra echogenicity: a structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 1669–1675.
- Weisman D., McKeith I. Dementia with Lewy bodies // *Semin. Neurol.* 2007. V. 27. P. 42–47.
- Wenning G.K., Fanciulli A. Multiple System Atrophy. Wien, 2014.
- Wenning G.K., Litvan I., Tolosa E. Milestones in atypical and secondary parkinsonisms // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. P. 1083–1095.
- Wenning G.K., Stefanova N. Recent developments in multiple system atrophy // *J. Neurol.* 2009. V. 256. P. 1791–1808.
- White D.N., Curry G.R., Stevenson R.J. The acoustic characteristics of the skull // *Ultrasound Med. Biol.* 1978. V. 4. P. 225–252.
- Williams D.R., Lees A.J. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges // *Lancet Neurol.* 2009. V. 8. P. 270–279.
- Wolters A., Walter U., Benecke R., Rolfs A. Characterization of autosomal dominant spinocerebellar ataxias with transcranial magnetic stimulation and transcranial brain parenchyma sonography // *Klin. Neurophysiol.* 2005. V. 36. P. 9–13.
- Wu Y., Le W., Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* 2011. V. 68. P. 22–30.
- Wurster I., Abaza A., Brockmann K. et al. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study // *J. Neurol.* 2014. V. 261. P. 884–888.
- Yerram S., Glazman S., Bodis-Wollner I. Cortical control of saccades in Parkinson disease and essential tremor // *J. Neural Transm.* 2013. V. 120. P. 145–156.
- Yoshita M., Taki J., Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001. V. 71. P. 583–588.
- Zecca L., Berg D., Arzberger T. et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage // *Mov. Disord.* 2005. V. 20. P. 1278–1285.
- Zecca L., Tampellini D., Gerlach M. et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behavior // *J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.* 2001. V. 54. P. 414–418.
- Zhang J., Sokal I., Peskind E.R. et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases // *Am. J. Clin. Pathol.* 2008. V. 129. P. 526–529.
- Zittel S., Moll C.K., Brüggemann N. et al. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families // *Mov. Disord.* 2010. V. 24. P. 2405–2412.
- Zorci G., Nardocci N. Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation // *Int. Rev. Neurobiol.* 2013. V. 110. P. 153–164.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Стандартные плоскости сканирования и структуры мозга, оцениваемые с помощью ТКС при экстрапирамидных заболеваниях. Даются справочные значения для эхогенных областей структур среднего мозга, базальных ганглиев и желудочковой системы, полученные на ультразвуковом приборе Sonoline Elegra (Siemens; Германия) (Walter U. et al., 2007a)

Плоскости сканирования	Структуры	Нормальные находки	Патологические находки
1. На уровне среднего мозга	Черная субстанция	Эхогенность сниженная Площадь эхогенной области <20 см ²	Площадь эхогенной области: • 20–24 см ² (умеренная гиперэхогенность); • ≥25 см ² (выраженная гиперэхогенность)
	Красные ядра	Эхогенность как сниженная, так и умеренно повышенная	Эхогенность повышенная (?)
	Шов ствола мозга	Эхогенность повышенная в виде непрерывной линии	Эхогенность сниженная, т.е. линия прерывистая или не определяется
2. На уровне таламуса	Таламусы	Изо- или гипоехогенность	Гиперэхогенность
	Лентикулярные ядра	Изоэхогенность	Гиперэхогенность
	Хвостатые ядра	Изоэхогенность	Гиперэхогенность
	III желудочек	В возрасте 20–60 лет ширина <7 мм В возрасте ≥60 лет ширина <10 мм	В возрасте 20–60 лет ширина ≥7 мм В возрасте ≥60 лет ширина ≥10 мм
	Передние рога боковых желудочков	В возрасте 20–60 лет ширина <17 мм В возрасте ≥60 лет ширина <20 мм	В возрасте 20–60 лет ширина ≥17 мм В возрасте ≥60 лет ширина ≥20 мм
3. На уровне центральной части боковых желудочков	Ширина боковых желудочков	В возрасте 20–60 лет ширина <19 мм В возрасте ≥60 лет ширина <22 мм	В возрасте 20–60 лет ширина ≥19 мм В возрасте ≥60 лет ширина ≥22 мм
4. На уровне мозжечка	Паренхима мозжечка	Эхогенность сниженная	Гиперэхогенность белого вещества
	Зубчатые ядра	Эхогенность умеренная	Гиперэхогенность
	IV желудочек	Не определяется или в форме запятой	Ясно определяется позади среднего мозга, ширина ≥3 мм

Приложение 2. Диагностические критерии болезни Паркинсона

Клинические критерии возможного диагноза
болезни Паркинсона
(*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*)

Этап 1

- Брадикинезия
 - По крайней мере один из следующих критериев:
 - ригидность;
 - тремор покоя с частотой 4–6 Гц;
 - постуральная неустойчивость, не связанная первично со зрительной, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией
-

Этап 2

- Исключены другие причины развития паркинсонизма
-

Этап 3

- По крайней мере три подтверждающих критерия из следующих:
 - одностороннее начало;
 - тремор покоя;
 - прогрессирующее течение;
 - продолжающаяся асимметрия симптоматики с сохранением сторонности;
 - хороший ответ (70–100%) на леводопу;
 - выраженные хореоформные дискинезии, обусловленные леводопой;
 - ответ на леводопу в течение 5 лет и более;
 - анамнез заболевания 10 лет и более
-

Приложение 3. Хромосомные локусы и гены, ассоциированные с развитием болезни Паркинсона

Локус	Хромосома	Ген/белок	Возможная функция	Характер наследования/ фенотип БП
PARK1/ PARK4	4q21	<i>SNCA</i> / α -синуклеин	Пресинаптический белок, компонент телец Леви; хранение и компартментализация дофамина	АД/раннее начало с быстрым прогрессированием и деменцией
PARK2	6q25–q27	<i>PARK2</i> , <i>PRKN</i> / паркин	Убиквитин-Е3-лигаза, универсальный нейропротектор	АР/ювенильное и раннее начало с медленным прогрессированием, дистонией, ранними лекарственными дискинезиями
PARK3	2p13	Неизвестен	—	?
PARK5	4p14	<i>UCH-L1</i> / убиквитин-С-концевая гидролаза 1	Фермент, участвующий в убиквитинзависимой протеасомной деградации клеточных субстратов	АД/позднее начало
PARK6	1p35–p36	<i>PINK1</i> /серин/ треонин-протеинкиназа <i>PINK1</i>	Митохондриальная протеинкиназа, нейропротектор	АР/раннее начало с медленным прогрессированием, тремор (в отдельных случаях — позднее начало)
PARK7	1p36	<i>PARK7</i> /белок DJ-1	Шаперон, антиоксидант	АР/раннее начало, дистония, психические расстройства
PARK8	12q12	<i>LRRK2</i> / киназа-2 с лейцин-богатыми повторами, дардарин	Протеинкиназа, защищает клетки от вызываемой стрессом митохондриальной дисфункции	АД/позднее начало, тремор
PARK9	1p36	<i>ATP13A2</i> / АТФаза 13A2	Лизосомная мембранная АТФаза	АР/ювенильный синдром Куфур-Ракеба, раннее начало
PARK10	1p32	<i>UPS24</i> / убиквитин-С-концевая гидролаза 24	Фермент, участвующий в убиквитинзависимой протеасомной деградации клеточных субстратов	Неясен/позднее начало
PARK11	2q36–q37	<i>GIGYF2</i> /PERQ GYF-домен-содержащий белок 2	Белок, участвующий в регуляции передачи сигнала рецептора тирозинкиназы	АД/позднее начало
PARK12	Xq12–q25	Неизвестен	—	?

Приложение 3. Окончание

Лocus	Хромосома	Ген/белок	Возможная функция	Характер наследования/ фенотип БП
PARK13	2p13	<i>HTRA2 (Omi)</i> / митохондриальная сериновая протеаза HTRA2	Сериновая протеаза (возможно, вовлечена в поддержание митохондриальных функций)	?
PARK14	22q13.1	<i>PLA2G6</i> /кальций- зависимая фосфолипаза A ₂	Фермент, катализирующий отщепление жирных кислот от фосфолипидов	АР/ювенильный леводопачувствительный синдром дистония—паркинсонизм
PARK15	22q12—q13	<i>FBXO7</i> /F-боксный белок 7	Участвует в убиквитинзависимой протеасомной деградации	АР/раннее начало, паркинсонизм с симптомами пирамидной дисфункции
PARK16	1q32	Неизвестен	—	?
PARK17	16q12	<i>VPS35</i> /компонент транспортного аппарата нейронов	Участвует в реализации транспорта субстратов по микротрубочкам	АД/клиника не изучена
PARK18	3q27	<i>EIF4G1</i> /фактор инициации трансляции	Участие в экспрессии генов	АД/клиника не изучена
PARK19	1p32	<i>DNAJC6</i> /белок- регулятор эндоцитоза	Участвует в синаптическом везикулярном транспорте	АР/клиника не изучена
PARK20	21q22	<i>SYNJ1</i>	Участвует в синаптическом везикулярном транспорте	АР/клиника не изучена
Без названия	1q22	<i>GBA</i> / глюкоцереброзидаза (кислая β-глюкозидаза)	Фермент лизосомной биodeградации клеточных субстратов	АД (для гетерозиготных мутаций)/начало в среднем или пожилом возрасте, более частое развитие деменции

Обозначения: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный.

Приложение 4. Диагностические критерии мультисистемной атрофии

Вероятный диагноз МСА

Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом начала после 30 лет, характеризующееся:

- вегетативной недостаточностью, включая недержание мочи (эректильную дисфункцию у мужчин), или
- снижением систолического АД как минимум на 30 мм рт. ст. или диастолического АД как минимум на 15 мм рт. ст. при проведении ортостатической пробы (3 мин);
- паркинсонизмом (брадикинезией с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью), плохо отвечающим на леводопатерапию, или
- мозжечковым синдромом (атаксией при ходьбе, мозжечковой дизартрией, атаксией в конечностях, окуломоторными мозжечковыми нарушениями)

Возможный диагноз МСА

Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом начала после 30 лет, характеризующееся:

- паркинсонизмом (брадикинезией с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью), или
- мозжечковым синдромом (атаксией при ходьбе, мозжечковой дизартрией, атаксией в конечностях, окуломоторными мозжечковыми нарушениями);
- по крайней мере одним из симптомов, предполагающих вегетативную дисфункцию (необъяснимые позывы к мочеиспусканию, частое или неполное опорожнение мочевого пузыря, эректильная дисфункция у мужчин, ортостатическая гипотензия, существенная, но недостаточная для постановки вероятного диагноза МСА);
- по крайней мере одним из дополнительных симптомов:
 - для МСА с синдромом паркинсонизма (МСА-П, стриатонигральный тип)
или МСА с мозжечковым синдромом (МСА-М, оливопонтocerebellарный тип):
 - рефлекс Бабинского и гиперрефлексия;
 - стридор;
 - для возможного диагноза МСА-П:
 - быстрое прогрессирование паркинсонизма;
 - резистентность к препаратам леводопы;
 - постуральная неустойчивость в первые 3 года от появления двигательных нарушений;
 - атаксия при ходьбе, мозжечковая дизартрия, атаксия в конечностях, окуломоторные мозжечковые нарушения;
 - дисфагия в первые 5 лет от появления двигательных нарушений;
 - атрофия скорлупы, моста, средней ножки мозжечка и самого мозжечка по данным МРТ;
 - гипометаболизм в скорлупе, стволе мозга, мозжечка по данным ПЭТ;
 - для возможного диагноза МСА-М:
 - паркинсонизм (брадикинезия и ригидность);
 - атрофия скорлупы, средней ножки мозжечка, моста по данным МРТ;
 - гипометаболизм в скорлупе по данным ПЭТ;
 - пресинаптическая нитростриатная дофаминергическая дисфункция по данным ОФЭКТ или ПЭТ

Приложение 5. Клинические критерии деменции с тельцами Леви

Категория	Характеристика признаков	Подтверждающие признаки
1. Ключевой (центральный) признак	Деменция, определяемая как прогрессирующее снижение когнитивных функций, нарушающее социальную или профессиональную деятельность	Необходимы для возможного или вероятного диагноза
2. Основные признаки	• Когнитивные флуктуации с выраженными колебаниями внимания и уровня бодрствования • Повторяющиеся зрительные галлюцинации, обычно четко оформленные и детализированные • Спонтанно возникающие признаки паркинсонизма	Один основной признак достаточен для возможного диагноза, два — для вероятного диагноза
3. Признаки, удостоверяющие диагноз	• Расстройства поведения в фазу быстрых движений глаз • Выраженная гиперчувствительность к нейролептикам • Снижение пресинаптического оборота дофамина (по данным ОФЭКТ или ПЭТ)	Наличие хотя бы одного удостоверяющего признака при наличии хотя бы одного основного признака достаточно для вероятного диагноза; в отсутствие основных признаков — достаточно для возможного диагноза
4. Признаки, поддерживающие диагноз	• Повторяющиеся падения или обмороки • Преходящие необъяснимые эпизоды утраты сознания • Тяжелая вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, недержание мочи) • Галлюцинации иных (не зрительных) модальностей • Систематизированный бред • Депрессия • Относительная сохранность медиальных структур височных долей при КТ/МРТ • Аномальный (низкий) захват [^{123}I]-метайодобензилгуанидина (MIBG) при сцинтиграфии сердца • Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях	Часто присутствуют, но не имеют доказанной диагностической специфичности
5. Признаки, снижающие вероятность диагноза	• Признаки цереброваскулярного заболевания (очаговые неврологические симптомы или соответствующие данные нейровизуализации) • Любое другое соматическое или церебральное заболевание, способное частично или полностью объяснить клиническую картину • Появление симптомов паркинсонизма на стадии тяжелой деменции	—
6. Временная последовательность симптомов	Признаки деменции проявляются до возникновения паркинсонизма или одновременно с ним (если последний присутствует)	—

Приложение 6. Клинические критерии прогрессирующего надъядерного паралича

Облигатные признаки	Признаки, свидетельствующие против диагноза	Подтверждающие признаки
1. Прогрессирующее течение 2. Начало после 40 лет 3. Парез вертикального взора (вверх или вниз) 4. Развитие выраженной постуральной неустойчивости с частыми падениями на первом году заболевания	1. Энцефалит в анамнезе 2. Синдром «чужой» конечности, нарушение сложных видов чувствительности. Фокальная атрофия лобных или теменно-височных отделов при МРТ 3. Галлюцинации и бред, не связанные с дофаминергической терапией 4. Корковая деменция альцгеймеровского типа (с выраженной амнезией, афазией или агнозией) 5. Выраженные мозжечковые симптомы, рано развивающаяся необъяснимая вегетативная недостаточность (ортостатическая гипотензия, импотенция, расстройство мочеиспускания) 6. Выраженная асимметрия симптомов паркинсонизма (особенно брадикинезии) 7. Нейровизуализационные признаки структурных изменений головного мозга (например, инфаркты базальных ганглиев и ствола, фокальная атрофия) 8. Болезнь Уиппла, подтвержденная при необходимости полимеразной цепной реакцией	1. Симметричные акинезия или ригидность, более выраженные в проксимальном отделе, чем в дистальном 2. Патологическая установка шеи (ретроколлиз) 3. Отсутствующая, минимальная или преходящая реакция паркинсонических симптомов на препараты леводопы 4. Раннее развитие дисфагии и дизартрии 5. Раннее развитие нейропсихологических нарушений, в том числе двух и более из следующих признаков (апатия, нарушение абстрактного мышления, снижение речевой активности, полевое поведение, эхопраксия), или лобных знаков

Возможный диагноз ПНП требует либо паралича вертикального взора (вверх или вниз), либо замедления вертикальных саккад в сочетании с выраженной постуральной неустойчивостью и частыми падениями, развивающимися на первом году заболевания.

Вероятный диагноз ПНП требует сочетания паралича вертикального взора (вверх или вниз) и выраженной рано развивающейся постуральной неустойчивости.

Достоверный диагноз ПНП требует наличия клинически возможного или вероятного ПНП и гистологических изменений, типичных для ПНП

Приложение 7. Диагностические критерии кортикобазального синдрома

Вероятный кортикобазальный синдром

Асимметричная картина, наличие как минимум двух из следующих признаков:

- а) ригидность или акинезия руки/ноги;
- б) дистония руки/ноги;
- в) миоклонус руки/ноги

плюс наличие как минимум двух из следующих признаков:

- г) оробуцкальная или конечностная апраксия;
- д) корковые нарушения чувствительности;
- е) феномен «чужой руки» (больше чем просто левитация)

Возможный кортикобазальный синдром

Может быть симметричным, наличие как минимум одного из признаков а–в
плюс наличие как минимум одного из признаков г–е

GE Healthcare



LOGIQ™ E9 XDclear

Новая платформа

Новые функции объемной навигации

Новые мощные датчики с технологией XDclear



Logiq E9 позволяет проводить диагностику экспертного уровня у всех категорий пациентов.

Инновационная технология совмещения данных УЗИ и других лучевых методов исследования (КТ, МРТ, ПЭТ) в одном аппарате открывает новую эру в ультразвуковой диагностике.

Технология широко применяется для выявления, динамического наблюдения и пункций объемных образований.



GE imagination at work

GE Healthcare Россия и СНГ

123317, Россия, Москва, Пресненская наб., 10 С, 12 этаж
Бизнес-центр «Башни на Набережной», Москва-Сити
Тел.: +7 495 739 69 31, факс: +7 495 739 69 32
www.gehealthcare.ru

GE Healthcare

LOGIQ™ S8

Супер-изображение
Стандарт эргономики
Соответствие вашим потребностям

LOGIQ S8 поможет вам заботиться о пациентах на самом высоком уровне. Вам обеспечены превосходная визуализация и легкость в работе на ультразвуковой системе, легко адаптирующейся к вашим потребностям. Вы сможете принимать клинические решения с большей достоверностью и получите эффективную помощь в вашей ежедневной клинической практике.



GE imagination at work

GE Healthcare Россия и СНГ

123317, Россия, Москва, Пресненская наб., 10 С, 12 этаж
Бизнес-центр «Башни на Набережной», Москва-Сити
Тел.: +7 495 739 69 31, факс: +7 495 739 69 32
www.gehealthcare.ru

Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона¹

Реклама

Новый Мирапекс® ПД сочетает в себе доказанные клинические преимущества обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема²

1. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhef N, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieve C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan.



000 «Берингер Ингельхайм»
125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.com

Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия
прамипексол

Контроль движения и даже больше

Рег. уд.: ЛП-000710

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией