

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**БАЙБОРОДИНА ИРИНА ВАСИЛЬЕВНА**

**Роль ультразвуковых методов исследования в диагностике  
болезни Паркинсона**

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Завадовская Вера Дмитриевна  
Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Жукова Наталья Григорьевна

Томск– 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. История изучения, современные аспекты этиопатогенеза, клинической картины, диагностики и лечения (обзор литературы).....	12
1.1. Исторические аспекты болезни Паркинсона.....	12
1.2. Этиология паркинсонизма.....	13
1.3. Патогенез болезни Паркинсона.....	15
1.4. Патофизиология двигательных расстройств.....	17
1.5. Классификация болезни Паркинсона .....	19
1.6. Клиническо-диагностические критерии болезни Паркинсона. ....	20
1.7. Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма (атипичный и вторичный) .....	21
1.8. Инструментальные методы диагностики болезни Паркинсона.....	24
1.8.1. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография при исследовании пациентов с симптомами паркинсонизма.....	25
1.8.2. Методы радионуклидной диагностики при исследовании пациентов с болезнью Паркинсона.....	30
1.8.3. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона.....	32
1.8.4. Ультразвуковая диагностика в исследовании цереброваскулярной патологии .....	35
1.8.5. Функциональные нагрузочные тесты в диагностике болезни Паркинсона..	37
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	42
2.1. Методологические подходы и характеристика клинических наблюдений.....	42
2.2. Характеристика методов исследования.....	45
2.2.1.Клинический неврологический метод.....	45
2.2.2. Транскраниальная ультрасонография черной субстанции.....	49

2.2.3. Метод транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга.....	50
2.2.4. Метод дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальной системы.....	51
2.2.5. Лабораторные методы исследования.....	52
2.2.6. Статистические методы исследования.....	52
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....	53
3.1. Результаты ультразвуковых методов оценки структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона.....	53
3.2. Результаты анализа ультразвуковых и лабораторных методов исследования коморбидных состояний при болезни Паркинсона.....	60
3.3. Результаты комплексной оценки параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона.....	70
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов.....	76
Выводы .....	89
Практические рекомендации.....	90
Список сокращений.....	91
Список литературы.....	93

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона – это наиболее распространенное, хроническое, нейродегенеративное заболевание, которое вызывается прогрессирующей гибелью дофаминергических nigrostriарных нейронов, приводит к недостатку дофамина и характеризуется выраженным неврологическим дефицитом [15, 125].

В настоящее время различают многочисленные фенотипы болезни Паркинсона, а также другие заболевания, которые проявляются синдромом паркинсонизма (атипичный и вторичный паркинсонизм) и создают существенные дифференциально-диагностические сложности [15].

Цереброваскулярная болезнь, проявляющаяся нарушением мозговой гемодинамики, и болезнь Паркинсона - два наиболее часто встречаемых коморбидных заболевания у лиц пожилого возраста - так называемая транснозологическая коморбидность [42].

Взгляды на роль цереброваскулярной нозологии на течение болезни Паркинсона достаточно противоречивы. В одних публикациях указывается на негативное влияние цереброваскулярных расстройств, как на моторные, так и немоторные, в частности когнитивные, функции [29;30;54], в других исследованиях такая связь отрицается [93]. При этом в дебюте болезни Паркинсона у пациентов отмечается существенно более низкий риск развития сердечно - сосудистой патологии [47;124].

В то же время сочетание нейродегенеративных заболеваний и цереброваскулярных расстройств создает сложности в выделении клинических симптомов главного и «второстепенного» заболевания и приводит к не всегда аргументированному терапевтическому подходу и порождает интерес к использованию современных методов нейровизуализации, способствующих повышению точности диагностики [2].

В настоящее время диагноз болезнь Паркинсона базируется только на клинической картине болезни. В установлении точного диагноза болезни Паркинсона применяются оценочные признаки Общества болезни Паркинсона Великобритании [133], включающие диагностику синдрома паркинсонизма и доказывающие болезнь Паркинсона. Тем не менее, их использование дает до 24% ошибок при диагностике болезни Паркинсона [133].

В связи с этим возникает вопрос о целесообразности выбора дополнительных показателей, которые могут повысить точность диагностики [23].

В последние годы получил научный и практический интерес способ ультразвуковой диагностики болезни Паркинсона - транскраниальная сонография головного мозга. Физические основы транскраниальной сонографии позволяют обнаруживать изменения черной субстанции, базальных ганглиев, ядер мозжечка [67;76;112], при этом при проведении многочисленных исследований гиперэхогенность черной субстанции выявляется при болезни Паркинсона более чем в 90% случаев [57]. В пользу ультразвуковой оценки черной субстанции свидетельствуют работы последних лет о том, что транскраниальная сонография обладает неоспоримыми критериями отличия пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона от пациентов здоровой контрольной группы и атипичным синдромом паркинсонизма [132;135]. В то же время, в литературе приводятся сведения о том, что площадь гиперэхогенности черной субстанции не коррелирует с клиническими признаками нарушения двигательных функций при болезни Паркинсона [56].

Несмотря на достаточно широкое обсуждение в литературе вопросов ультразвукового исследования черной субстанции - в проведенных ранее работах нет четких данных динамики феномена гиперэхогенности в зависимости от клинических форм и стадий болезни Паркинсона.

Определенное количество исследований посвящено роли транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга, а именно изменениям реактивности сосудов, которое может быть использовано в диагностике ухудшения цереброваскулярной ауторегуляции у больных с болезнью Паркинсона [126]. Встречаются публикации, в которых показана роль транскраниального дуплексного сканирования в дифференциальной диагностике идиопатической болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма [129]. Однако, ряд работ оспаривают изменения параметров кровотока, таких как линейная скорость кровотока, в средней и задней мозговых артериях при болезни Паркинсона и говорят о том, что требуются дополнительные исследования для подтверждения их роли в диагностике болезни Паркинсона [7].

Несмотря на востребованность перечисленных методов ультразвуковой диагностики в верификации болезни Паркинсона в настоящее время не зарегистрированы работы с четкими критериями, позволяющими проводить дифференциальный диагноз болезни Паркинсона от других нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

**Цель работы.** Совершенствование диагностики болезни Паркинсона путем использования мультимодального ультразвукового исследования с использованием транскраниальной сонографии и дуплексного исследования экстракраниальных сосудов головного мозга.

**Задачи работы:**

1. Определить варианты изменений черной субстанции по данным транскраниальной сонографии в зависимости от клинической формы и стадии заболевания пациентов с болезнью Паркинсона.

2. Сопоставить показатели липидного обмена и состояния комплекса интима-медиа, наличия внутрисосудистых образований по данным

ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных сосудов у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистыми заболеваниями, протекающими с симптомами паркинсонизма.

3. Оценить параметры мозгового кровотока и показатели цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией.

4. Разработать оптимальный алгоритм диагностики болезни Паркинсона и сосудистых заболеваний головного мозга с помощью транскраниальной сонографии и транскраниального дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов.

### **Научная новизна**

1. Впервые на основании комплексного ультразвукового исследования сосудов головного мозга с использованием гиперкапнической пробы разработан ультразвуковой дифференциально-диагностический критерий отличия идиопатической болезни Паркинсона от сосудистых заболеваний головного мозга, протекающих с симптомами паркинсонизма.

2. Впервые систематизированы данные ультразвукового исследования при различных вариантах изменения площади черной субстанции как показателя тяжести течения болезни Паркинсона.

3. Научно аргументирована роль комплексной ультразвуковой диагностики в оптимизации диагностического алгоритма у пациентов с болезнью Паркинсона.

### **Практическая и теоретическая значимость исследования**

Результаты диссертационного исследования расширили существующие представления о роли ультразвуковых методов диагностики (транскраниальной ультрасонографии и транскраниального дуплексного сканирования) в

дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и сосудистых заболеваний головного мозга.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Установленная с помощью транскраниальной ультрасонографии зависимость вариантов изменения площади черной субстанции и определенных форм болезни Паркинсона способствует выявлению и оценке тяжести болезни Паркинсона
2. Показатели липидного обмена и количественных параметров кровотока головного мозга по данным экстра- и транскраниального дуплексного исследования сосудов с использованием функциональных проб служат дифференциально-диагностическим критерием болезни Паркинсона и сосудистых заболеваний головного мозга, сопровождающихся синдромом паркинсонизма

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения, результаты и выводы выполненного исследования представлены и обсуждены на конференции «Байкальские встречи», 2017, 2019 гг. (Улан-Удэ, Иркутск); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, 2017 (Москва); V Съезде врачей лучевой диагностики Сибирского Федерального округа, 2018 (Иркутск).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в работу отдела лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

## **Личный вклад автора**

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработка дизайна, постановка научных задач, сбор и систематизация первичного материала, включая клиническое обследование, анализ историй болезни и амбулаторных карт, анкетирование больных, анализ статистической обработки полученного материала выполнены лично автором. В соавторстве подготовлены публикации по основным положениям диссертации. Настоящее исследование проводилось на базе ООО «Клинико-диагностический центр «РИТМ» г. Улан - Удэ, все разделы диссертации выполнены лично автором.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 106 страницах, иллюстрирована 13 таблицами, 11 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография содержит 133 источника, из них 61 - отечественный и 72 - зарубежных.

# **Глава 1. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Исторические аспекты болезни Паркинсона**

Болезнь получила название по имени английского доктора Джеймса Паркинсона (1755-1824), который первым дал подробное описание в 1817 году в 66-страничном буклете «Эссе о дрожательном параличе» («An Essay on the Shaking Palsy») [16].

Болезнь Паркинсона – одно из наиболее изученных нейродегенеративных заболеваний человека, которое встречается с частотой 100 – 150 случаев на 100000 населения, или 2-4 % у лиц старше 65 лет [20]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, общее число больных с болезнью Паркинсона в мире составляет около 3,7 млн., ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни [20]. У мужчин заболеваемость примерно в 1,5 раза выше, чем у женщин [127]. Цифры общей распространенности болезни Паркинсона, т.е. без по возрасту распределения, различны для каждой страны и имеют диапазон от 7 на 100000 населения (Эфиопия) до 656,8 на 100000 населения (Аргентина) [127]. История эпидемиологических исследований болезни Паркинсона в России начинается с работы Л.Х. Роменской, выполненной на рубеже 1970-х гг., в которой распространенность паркинсонизма колебалась от 27,0 до 89,6 больных на 100000 населения, а среди лиц старше 40 лет — от 69,0 до 227,6 [45]. В указанный период неврологами еще не осознавалось четкое различие между болезнью Паркинсона и другими нозологическими формами паркинсонизма. Критерии клинической диагностики болезни Паркинсона появились в конце 1980-х годов. Показатель распространенности при целенаправленных осмотрах выше, чем при спонтанной обращаемости. Еще более изменчивым является показатель заболеваемости паркинсонизма (от 4,5 до 23,8 случаев на 100 тыс. населения) и имеет прямую зависимость от возраста [48].

Паркинсонизмом страдают люди преимущественно зрелого и пожилого возраста, но встречаются случаи заболевания и в молодом возрасте. Если заболевание начинается в возрасте до 20 лет, то говорят об ювенильном паркинсонизме; если же - до 40 лет, то речь идет о болезни Паркинсона с ранним началом (5-10% от общего числа случаев заболевания)[16].

## **1.2. Этиология болезни Паркинсона**

Факторами риска болезни Паркинсона считают взаимодействие процессов старения, генетическая предрасположенность и токсическое воздействие внешней окружающей среды [31;44].

Положительный семейный анамнез является наиболее значимым фактором риска болезни Паркинсона и выявляется в 5-15% случаев, менее чем в 1% случаев наблюдаются большие семьи, где случаи заболевания прослеживаются на протяжении нескольких поколений [22;94]. Известно, что некоторые наследуемые гены усиливают уязвимость нервных клеток к воздействию повреждающих факторов внешней среды [32].

В настоящее время описано 11 генетических локусов, связанных с первичным паркинсонизмом, причем лишь в 10 случаях установлен продукт гена [95;98]. Самой частой генетически детерминированной формой болезни Паркинсона является форма, связанная с мутациями в гене LRRK2, на долю которой приходится 5–6% семейных случаев и 1–2% спорадических случаев [58;59].

Некоторые пациенты имеют фенотип деменции с тельцами Леви, но многие больные имеют классическую картину болезни Паркинсона [82]. При обсуждении роли генетического фактора в развитии болезни Паркинсона можно привести данные о результатах большинства близнецовых исследований, в которых не были выявлены различия в конкордантности по болезни Паркинсона между однояйцовыми и двуяйцовыми близнецами [108].

Судя по библиографическим данным, роль наследственного фактора в патогенезе болезни Паркинсона представляется несомненной, однако у большинства больных, особенно с относительно поздним дебютом заболевания, он, по-видимому, лишь формирует повышенную чувствительность к определенным внешним факторам. Именно взаимодействие наследственной предрасположенности и внешних факторов, вероятно, предопределяет развитие болезни Паркинсона [22;98;120;113].

На сегодняшний день к внешним факторам, которые могут играть важную роль в этиологии болезни Паркинсона, относится отравление солями некоторых металлов, гербициды и пестициды [10;33]. Контакт с такими пестицидами, как паракват, хлорорганические соединения, дитиокарбаматы и др., может быть причиной более раннего начала заболевания у лиц, проживающих в сельской местности. Повышение риска болезни Паркинсона под влиянием гербицидов и пестицидов может зависеть от их дозы и быть опосредовано нарушением функции митохондрий либо изменением конформации и агрегацией  $\alpha$ -синуклеина [33].

Согласно литературным данным, контакт с тяжелыми металлами (марганец) или переходными металлами (железо, медь) может приводить к развитию болезни Паркинсона [21]. В 1837 году, впервые были описаны неврологические проявления марганцевой интоксикации, у работающих на заводах по дроблению марганцевой руды. Марганцевый паркинсонизм обычно начинается с неспецифических психических проявлений, к которым затем присоединяются двигательные расстройства: дистония в стопах (хождение на цыпочках), дистония в руках (сгибание в локтевых суставах), чрезмерно разогнутая спина. Назначение лекарственных препаратов, содержащих леводопу, не вызывает улучшения двигательных симптомов [21].

Железо является химически активным элементом, который также имеет прямое отношение к болезни Паркинсона. Уровень железа и ферритина значительно выше в черной субстанции, чем в других отделах мозга. Вместе с

этим содержание глутатиона и аскорбиновой кислоты в нигростриарных нейронах у пациентов с болезнью Паркинсона снижено по сравнению с нормой, что специфично для высокой активности окислительных процессов (оксидативный стресс). Было доказано, что железо в дофаминергических нейронах содержится в трехвалентной форме, хотя в других клетках мозга выявляется преимущественно двухвалентное железо. В трехвалентной форме железо является более токсичным, потому что стимулирует образование свободных радикалов. Кроме того, нейромеланин способствует накоплению железа и усиливает тем самым оксидативный стресс именно в нейронах черной субстанции [24].

В 1979 году опубликовано первое описание развития паркинсонизма после внутривенного приема суррогатного наркотика [34;55;60]. Позже в литературе были представлены несколько случаев острого развития паркинсонизма после употребления наркотика меперидизина, полученного в домашних условиях. МФТП (1 - метил-4 - фенил-1,2,3,6 - тетрагидроперидин) является единственным известным на сегодняшний день химическим веществом, который способен вызывать развитие неврологического синдрома, который не отличается по клиническим симптомам от болезни Паркинсона [7;83].

По литературным данным отмечено сочетание паркинсонизма с множеством вирусных инфекционных заболеваний, таких как корь, японский энцефалит, энцефалит Коксаки и грипп [1]. Некоторые авторы сообщают о случаях инфекционного паркинсонизма, когда возбудители не определены серологически [107].

Таким образом, в большинстве случаев болезнь Паркинсона является полигенным заболеванием, в механизмах развития которого большую роль играет как наследственная предрасположенность, так и неблагоприятное воздействие факторов внешней среды [11;16;22].

### 1.3. Патогенез болезни Паркинсона

Большой шаг в развитие представлений о болезни Паркинсона сделало открытие роли дефицита дофамина, который был впервые синтезирован в 1915 году [4]. В 1919 году профессор К.Н. Третьяков в работах, посвященных изучению постэнцефалитического паркинсонизма, доказал, что большей частью гибнут определенные группы нейронов, а именно, крупные клетки черной субстанции, которые содержат меланин [16]. В 1938 году Р. Хасслер (R. Hassler), в своей работе описал детально строение черной субстанции и показал, что в большей степени гибнут определенные группы нейронов, в основном в области компактной зоны черной субстанции [95].

Дофамин - основной нейротрансмиттер в центральной нервной системе, доля которого среди всех катехоламинов составляет около 50% [16]. Это вещество принимает участие в большинстве видов передачи нервного импульса, регулирующего различные процессы социальной адаптации. Дофамин участвует в таких процессах как зрение и слух, изменение его содержания может приводить к различным патологическим состояниям [16].

В основе болезни Паркинсона лежит дегенерация нейронов черной субстанции и снижение уровня дофамина в базальных ганглиях (хвостатом ядре, зрительном бугре, чечевицеобразном ядре – скорлупе и бледном шаре), где обнаруживается гибель нервных клеток с перерождением их аксонов и с пролиферацией вокруг них глиозных клеток. Клетки, содержащие меланин повреждаются в большей степени по сравнению с клетками, свободными от пигмента. Поэтому черная субстанция даже при макроскопическом исследовании выглядит обесцвеченной.

Синтез дофамина происходит в дофаминергических нейронах, располагающихся в компактной зоне черной субстанции. Под влиянием поступающих нервных импульсов происходит выход медиатора в синаптическую щель. Высвобождающийся дофамин оказывает воздействие на D1- и D2-

дофаминергические рецепторы постсинаптической мембраны и вызывает состояние ее деполяризации. Возникающий вследствие такой стимуляции потенциал действия подавляет холинергические нейроны стриатума (высвобождается меньшее количество ацетилхолина) [52;65].

Биохимическим субстратом болезни Паркинсона является нарушение баланса основных нейромедиаторов, обеспечивающих функции базальных ганглиев, дофаминергической и ацетилхолинергической систем. В связи с прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нигростриарных нейронов синтез и высвобождение дофамина сокращается. Дефицит данного медиатора сопровождается повышением активности холинергических вставочных нейронов стриатума, что приводит к избыточному возбуждению, которое по стрио – паллидо – таламо - кортикальному пути передается двигательным нейронам коры, что и вызывает симптомы болезни Паркинсона[65].

Причина повреждения черной субстанции при болезни Паркинсона неясна, но при аутопсии в ней находят изменения, характерные для окислительного (оксидативного) стресса – избыток высокоактивных свободных радикалов.

Основной пусковой фактор процесса перекисного окисления не найден. Наряду с оксидантным стрессом, повреждение нейронов при болезни Паркинсона происходит также в результате апоптоза (генетически запрограммированная гибель клеток). Активация процессов апоптоза осуществляется, в частности, вследствие эксайтотоксического влияния глутамата и аспартата, приводящего к активации ионотрофных NMDA–рецепторов, повышенному поступлению кальция в клетку, блокированию митохондриального комплекса 1, возрастанию активности внутриклеточных протеаз и последующей деструкции нейронов. В индукции апоптоза существенную роль играет также дефицит ряда нейротрофических факторов [16; 102].

#### **1.4. Патопфизиология двигательных расстройств болезни Паркинсона**

Базальные ганглии связаны между собой и с корой головного мозга посредством нейрональных кругов. К настоящему времени в центральной нервной системе выделено семь дофаминергических путей. Наибольший интерес представляют следующие три тракта:

1. Нигростриарный - связывает нейроны черной субстанции со стриатумом (хвостатое ядро и скорлупа) и контролирует начало движения, делая его непрерывным и плавным.
2. Мезолимбический - связывает межжолочковое ядро с гиппокампом, обонятельными бугорками и отвечает за эмоции и настроение.
3. Мезокортикальный - соединяет покрышку среднего мозга с префронтальной корой и осуществляет контроль за состоянием бодрствования, внимания, памяти и когнитивных функций [16].

В своей работе Н. Braak и соавт. (2014) выделил 6 стадий развития патологического процесса при болезни Паркинсона [31]:

Первая стадия характеризуется поражением обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра и поражением моторного ядра блуждающего нерва. Клинически может проявиться нарушением обоняния и начинающейся дисфункцией желудочно-кишечного тракта в виде запоров или ослабления моторики кишечника.

Вторая стадия характеризуется дальнейшим нарастанием дегенеративного процесса и вовлечением ядер ствола мозга, контролирующих аффективные и вегетативные функции, цикл сна и бодрствования, и клинически проявляется расстройством сна, эмоционально-аффективными нарушениями (депрессия, тревога), болевыми ощущениями и запорами.

В третьей стадии происходит вовлечение черной субстанции, но еще не происходит снижения численности нейронов. На этой стадии уже появляются первые классические моторные симптомы болезни Паркинсона.

Четвертая стадия проявляется снижением количества нейронов в черной субстанции, которая приводит к более грубым клиническим проявлениям классических моторных симптомов болезни Паркинсона. Помимо этого, вовлекаются в процесс дегенерации переднемедиальные отделы височной доли и область гиппокампа, которые связаны с префронтальной зоны коры, что ведет к ослаблению памяти, утраты личностной инициативы.

В пятой и шестой стадиях продолжается процесс гибели нейронов черной субстанции. Тельца Леви появляются в лимбических структурах и коре головного мозга, что приводит к развитию когнитивных, поведенческих и психотических расстройств, нарастанию двигательных расстройств и появлению моторных и немоторных флюктуации (резкие колебания двигательной активности) [31].

### **1.5 Классификации болезни Паркинсона**

В развитии хронического прогрессирующего нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона принято выделять стадии (этапы) болезни, которые проявляются нарастанием выраженности симптомов паркинсонизма.

Общепризнанной, за рубежом и в России, является шестибальная классификация стадий болезни Паркинсона по Хен - Яр (Hoehn и Yahr). Классификация предложена Маргарет Хен и Мелвин Яр в 1967 году [57]: 0 баллов – отсутствие симптомов на фоне лечения (I стадия); 1 балл (I стадия) — только односторонние проявления; 2 балла (II стадия) — двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия; 3 балла (III стадия) — умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления, небольшая постуральная неустойчивость, но больной не нуждается в посторонней помощи; 4 балла (IV стадия) — тяжёлая

обездвиженность; однако ещё может ходить или стоять без поддержки; 5 баллов (V стадия) — прикован к креслу или кровати [23;59].

Кроме стадий болезни Паркинсона по тяжести у пациентов очень важно различать клинические формы заболевания. Выделяют смешанную (акинетико – ригидно - дрожательная) клиническую форму болезни Паркинсона, которая выявляется в большинстве случаев болезни Паркинсона (60-70%); акинетико-ригидную (15-20%) и дрожательную (5-10%) [44]. У некоторых больных при длительном течении болезни возможна трансформация одной клинической формы в другую [59].

### **1.6. Клинико-диагностические критерии болезни Паркинсона**

В последнее время, согласно диагностическим критериям Международного общества по изучению расстройств движения (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson disease, 2015), в практическом здравоохранении используется следующий алгоритм верификации болезни Паркинсона:

- I) наличие синдрома паркинсонизма, для которого характерна классическая триада – бради- и олигокинезия (замедленность движений и декремент скорости или амплитуды) в комбинации с тремором покоя в конечностях и/или мышечной ригидностью (пластический тонус мышц в конечностях по типу «восковой куклы» или «зубчатого колеса»). Все симптомы должны оцениваться с помощью специальной Унифицированной шкалы двигательных расстройств;
- II) наличие поддерживающих критериев: явный и отчетливый положительный эффект дофаминергической терапии; появление связанных с леводопой флюктуаций (колебаний) двигательной симптоматики или дискинезии (непроизвольные движения) пика дозы; нарушение обоняния, подтвержденная тестом Пенсильванского Университета и/ или симпатическая денервация миокарда, подтвержденная сцинтиграфией миокарда; асимметрия клинических симптомов;

III) абсолютные критерии исключения диагноза болезни Паркинсона: мозжечковая дисфункция; надъядерный паралич вертикального взора; «паркинсонизм нижних конечностей» более 3 лет; лекарственный паркинсонизм; отсутствие ответа на высокие дозы леводопы/АДР; поведенческий вариант лобно-височной деменции или первичной прогрессирующей афазии в первые 5 лет заболевания; нарушение высших корковых форм чувствительности (графестезия, стереогноз); сохранность пресинаптических дофаминэргических структур по данным позитронно-эмиссионной томографии; наличие другого заболевания, способного вызвать паркинсонизм;

IV) отсутствие «красных флажков»: быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующего регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания; отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет в случае, если это не обусловлено адекватно подобранной терапией; тяжелые бульбарные расстройства в первые 5 лет заболевания, инспираторные дыхательные расстройства: дневной или ночной стридор; тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания; частые падения (более 1 раза в год), вызванные нарушением равновесия, в первые 3 года заболевания; асимметричный антероколлиз либо контрактуры верхних или нижних конечностей в первые 10 лет заболевания; отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет заболевания; пирамидные знаки и симметричность симптомов паркинсонизма [2].

Несмотря на наличие классических проявлений болезни, многочисленные фенотипы болезни Паркинсона делают возможным достоверный диагноз данной нозологии только на основании патоморфологического исследования с выявлением снижения численности нейронов и глиозом компактной части черной субстанции, а также наличием внутриклеточных включений (телец Леви) в сохранившихся нейронах [2].

### **1.7. Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма (атипичного и вторичного)**

Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона в клинической практике – это довольно не простой процесс и проводится, как правило, в три этапа. На первом этапе выявляется синдром паркинсонизма (гипокинезия/акинезия, мышечная ригидность и тремор покоя) и устанавливается синдромальный диагноз, который необходимо дифференцировать с другими внешне сходными состояниями, такими как, эссенциальный тремор, аффективные нарушения (апатия, депрессия), паратония, истерия, апраксия ходьбы при сосудистых поражениях головного мозга (болезнь Альцгеймера, болезнь Бинсвангера), нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима – Адамса), гипопаратиреоз (кальциноз базальных ганглиев – синдром Фара) [2].

На втором этапе уже необходимо уточнить нозологический диагноз паркинсонизма и провести дифференциальную диагностику болезни Паркинсона с другими заболеваниями, которые проявляются синдромом паркинсонизма (атипичный и вторичный паркинсонизм). Известно, что наряду с болезнью Паркинсона выделяется вторичный паркинсонизм, зависящий от конкретной этиологии (сосудистый, токсический, посттравматический, постинфекционный и другие), а также паркинсонизм при других нейродегенеративных и наследственных заболеваниях (паркинсонизм-плюс, атипичный паркинсонизм), например, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия и другие [3].

Для установления атипичного паркинсонизма или паркинсонизма при других нейродегенеративных заболеваниях или, так называемого паркинсонизма-плюс, необходимо наличие не только синдрома паркинсонизма, но и ряда других признаков, таких как раннее нарушение равновесия/падения, плохая реакция на препараты, содержащие леводопу; раннее и быстрое развитие когнитивных нарушений вплоть до деменции и выраженные проявления вегетативной недостаточности (недержание мочи, констипация, ортостатическая гипотензия).

Последний, третий этап верификации диагноза, заключается в поиске симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Для этого используют всемирно признанные критерии диагностики, разработанные Банком головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [83;96], обладающие высокой специфичностью (у 98% случаев в дальнейшем подтверждается болезнь Паркинсона), чувствительность данных критериев приближается к 90%. Это означает, что только лишь в 10% случаев болезнь Паркинсона не верифицируется при ее наличии.

В то же время большие трудности в дифференциально-диагностическом плане составляет вторичный паркинсонизм сосудистого генеза, который представляет собой проявления цереброваскулярной болезни. Частота встречаемости сосудистого паркинсонизма, согласно литературным данным, варьирует от 12 до 86% [47] и для его диагностики недостаточно иметь в анамнезе цереброваскулярную патологию.

Цереброваскулярная болезнь, проявляющаяся нарушением мозговой гемодинамики, и болезнь Паркинсона, являющаяся наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием - два наиболее часто встречаемых коморбидных заболевания у лиц пожилого возраста [42]. В этом случае речь идет о транснозологической коморбидности [42].

Сочетание нейродегенеративных заболеваний и цереброваскулярных расстройств создает сложности в выделении клинических симптомов главного и «второстепенного» заболевания и приводит к не всегда аргументированному терапевтическому подходу [11].

При атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона обнаруживаются такие изменения как уменьшение толщины базальной мембраны капилляров, повреждение перицитов, отложение коллагена, повреждение эндотелиальных клеток, увеличение толщины внутренней оболочки стенки сосудов, склероз и уменьшение толщины мышечной

оболочки внутренней сонной артерии [81]. В итоге поражения сосудов в головном мозге появляются лакунарные инфаркты и изменения по типу лейкоареоза, определяемые у 1/3 пациентов с болезнью Паркинсона [36].

Вместе с тем, взгляды на роль цереброваскулярной нозологии на течение болезни Паркинсона достаточно противоречивы. В одних публикациях указывается негативное влияние цереброваскулярных расстройств, как на моторные, так и немоторные, в частности когнитивные функции [29;30;54], в других исследованиях такая связь отрицается [93].

При этом в дебюте болезни Паркинсона у пациентов отмечается существенно более низкий риск развития сердечно - сосудистой патологии [116]. Данные о возможности развития инсультов при болезни Паркинсона имеют так же противоречивый характер [47]. Можно предположить, что при прогрессировании нейродегенеративного процесса могут запускаться патологические механизмы, ведущие к формированию цереброваскулярных нарушений [8].

У больных с болезнью Паркинсона недостаток дофамина длительное время компенсируется усилением его синтеза здоровыми нейронами. Прогрессирующее нарушение кровообращения в головном мозге негативно влияет на эти компенсаторные возможности, приводя к усилению уже наблюдающейся возрастной экстрапирамидной недостаточности, моделирующей другие проявления болезни Паркинсона, или содействуя началу болезни [117].

Таким образом, многочисленные фенотипы болезни Паркинсона, другие заболевания, которые проявляются синдромом паркинсонизма (атипичный и вторичный паркинсонизм) обосновывают использование современных методов нейровизуализации, способствующих повышению точности диагностики.

## **1.8. Инструментальные методы диагностики болезни Паркинсона**

На сегодняшний день имеется большое количество способов инструментальной диагностики болезни Паркинсона с использованием современных томографических модальностей, а также методов ультразвукового исследования.

Методы нейровизуализации играют большую роль в диагностике болезни Паркинсона, предоставляя возможность визуализировать нейроанатомические и функциональные параметры этих расстройств, а также выявлять специфические для болезни биомаркеры, лежащих в основе нейродегенеративных процессов [40;61].

Современные томографические технологии нейровизуализации представлены компьютерной томографией (КТ), магнитно-резонансной томографией (МРТ), включающей диффузно-взвешенную и диффузно-тензорную магнитно-резонансную томографию с трактографией, магнитно-резонансных изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI), функциональные МРТ (в том числе функциональная МРТ покоя), МРТ - морфометрия, а также позитронно - эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), протонную магнитно-резонансную спектроскопию ((1H) - M) [28].

Особое место занимают в диагностике болезни Паркинсона ультразвуковые модальности, включая транскраниальную сонографию [57;71;131].

### **1.8.1. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография при исследовании пациентов с симптомами паркинсонизма**

КТ не имеет широкого распространения при болезни Паркинсона по сравнению с МРТ [18;35;36].

При КТ у большей части пациентов с болезнью Паркинсона в стандартных режимах не выявляют каких либо патогномичных признаков болезни

Паркинсона и позволяют определить только неспецифические атрофические изменения коры головного мозга, которые несколько более выражены, чем в среднем в популяции у лиц того же возраста [115]. Атрофия большей степени выраженности отмечается у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания, а также при значительных когнитивных нарушениях [18;23;36;49].

Перфузионная КТ как высокоточный метод оценки мозгового кровотока используется для исключения сосудистой патологии, приводящей к сосудистому паркинсонизму.

При МРТ головного мозга пациентов с подозрением на болезнь Паркинсона обычно используют импульсные последовательности, чувствительные к изменению времени спин-спиновой релаксации T1 и эффективного времени спин-спиновой релаксации T2 [43]. Структурные нарушения в головном мозге на начальной стадии болезни Паркинсона, как правило, незначительные и не визуализируются при помощи обычной МРТ [14;50].

Визуальная картина головного мозга касательно поверхностной атрофии корковых отделов мозга, расширения желудочковой системы, которые не являются патогномоничными признаками этой патологии, визуализируются при МРТ аналогично КТ [17;37].

Поскольку болезнь Паркинсона ассоциируется с изменениями в черной субстанции - большое количество публикаций посвящено изучению возможностей МРТ в оценке состояния данной анатомической структуры [40;61;75;87;92;128;123].

Основу для магнитно-резонансной визуализации черной субстанции составляют ткани, в которых содержатся вещества с парамагнитными свойствами (железо, ионы меди, никеля, хрома, марганца и группы лантанидов - гадолиний, диспрозий и т.д.) [53]. Работы, посвященные магнитно-резонансному исследованию черной субстанции на основании отложения в ней железа стали

публиковаться в 80-х годах XX столетия [132]. В работах Буряка А.Б., Труфанова А.Г. и соавт. (2020 г) было показано увеличение общей концентрации железа в черной субстанции при болезни Паркинсона в сравнении с группой контроля, а также его накопление по мере прогрессирования заболевания [5]. В последние десятилетия в литературе имеются данные о применении новой импульсной последовательности высокого разрешения Susceptibility Weighted Imaging (SWI), которая впервые была описана Е. Нааске и соавт. в 2004 году [63,96]. В основе данного метода лежит возможность визуализировать ткани в зависимости от их магнитной восприимчивости путем объединения фазовых и амплитудных изображений под действием магнитного поля высокой напряженности [131]. Британские ученые из Медицинской школы Университета Ноттингема и Королевского медицинского центра при изучении мозга применяли метод МРТ на аппаратах повышенной мощности (7 Тл) и разрешающей способности. Им удалось обнаружить структурные изменения тканей мозга в середине черной субстанции, характерные для людей с болезнью Паркинсона. Оказалось, что у здоровых людей эта область напоминает изображение хвоста ласточки, что обеспечивается визуализацией нигросомы (гиперинтенсивного участка в окружении тканей с низкой интенсивностью сигнала). У пациентов с болезнью Паркинсона характерное разделение черной субстанции на 2 доли «ласточкиного хвоста» пропадает [61]. Дальнейшие исследования показали, что «ласточкин хвост» (или его отсутствие) можно разглядеть и на аппаратах мощностью 3 Тл (рис. 1–2) [123].

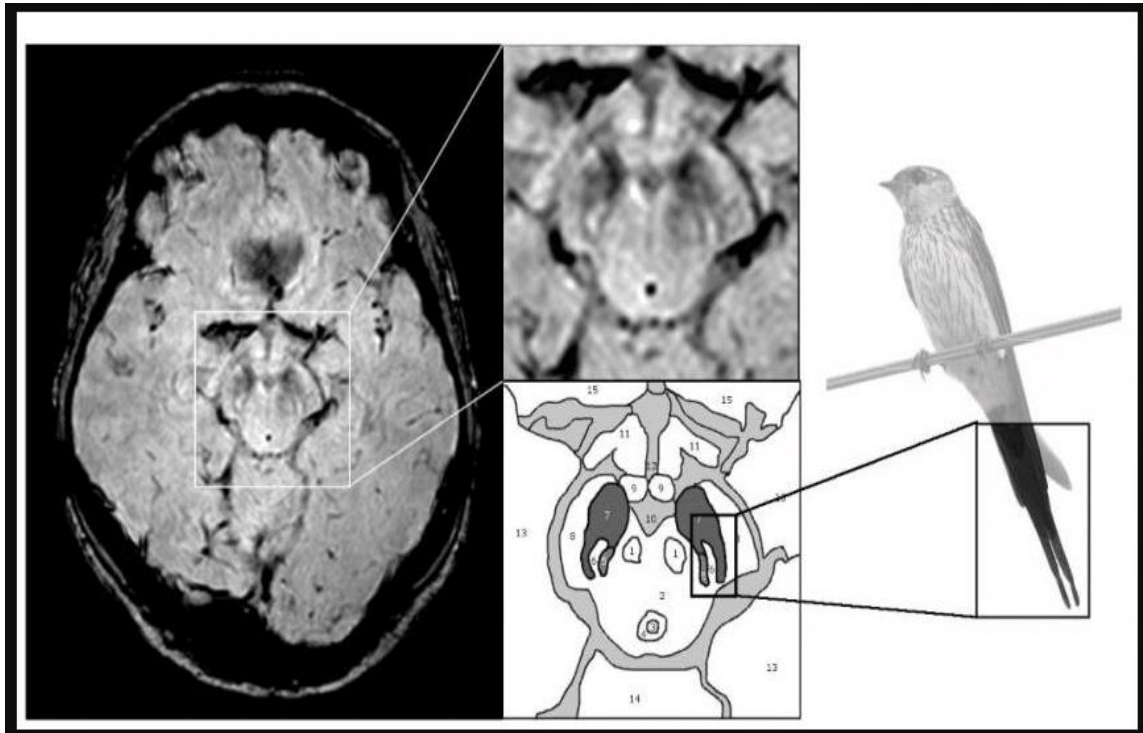


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга (3 Тл, SWI) здорового человека. Аксиальный срез на уровне нигросомы с увеличенным изображением среднего мозга (а), по типу «хвоста ласточки» (б).

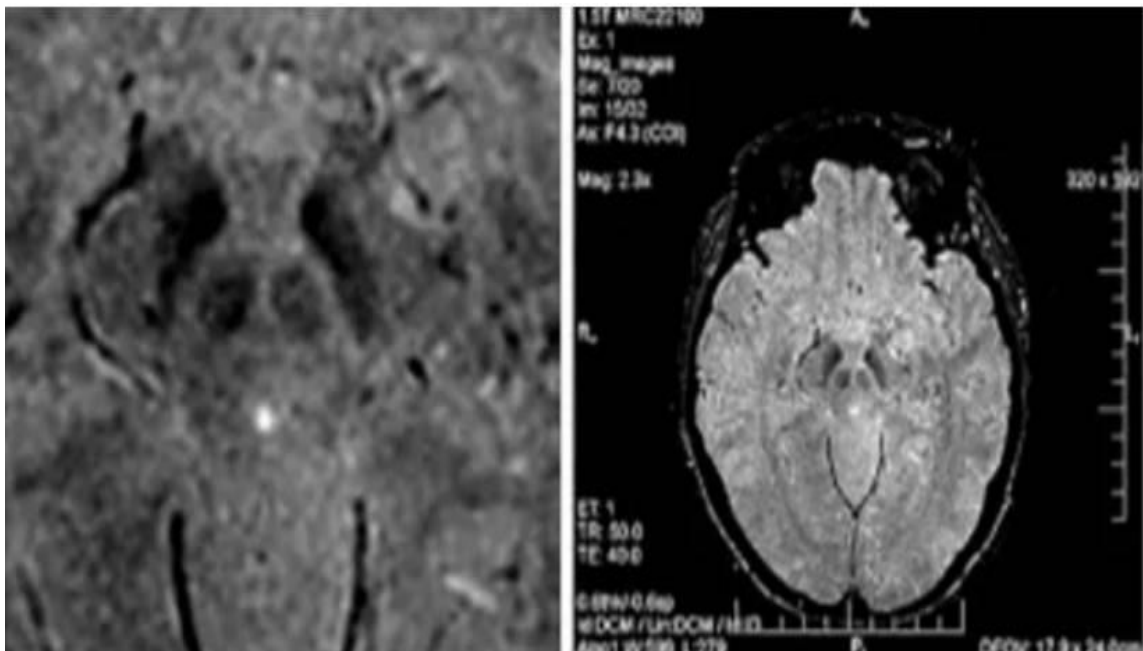


Рис.2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга (3 Тл, SWI) пациента с БП. Аксиальный срез, отсутствие нигросомы.

Этот симптом обладает диагностической точностью более чем в 90% случаев, при этом в одном исследовании сообщалось о 100% чувствительности и отрицательной прогностической ценности, 95% специфичности и 69% положительной прогностической ценности [123]. Кроме того, интенсивность магнитно-резонансного сигнала в черной субстанции зависит от потери нейромеланина (в виде снижения умеренной гиперинтенсивности в T1ВИ (T1 взвешенные изображения) в ретикулярной части и в красном ядре) и накопления железа (в виде точечных гиперинтенсивных сигналов и слияния нормальных гипоинтенсивных областей в ретикулярных и компактных структурах черной субстанции в T1ВИ). Были опубликованы многообещающие результаты, касающиеся как чувствительности, так и специфичности в исследовании черной субстанции при использовании ультравысокопольных (7Т) магнитно-резонансных томографов [80;104].

Большинство исследований подтвердило, что с помощью протокола SWI можно определить распределение железа в головном мозге [98;84;134], однако результаты при сравнении больных с болезнью Паркинсона со здоровыми людьми у разных авторов противоречивы. Так, J. Zhang et al. (2010), исследовав с помощью МРТ, в режиме SWI, 40 пациентов с болезнью Паркинсона и 26 человек из группы контроля, выявили, что достоверное повышение концентрации железа отмечалось только в черной субстанции при болезни Паркинсона, в то время как в других областях таких, как красное ядро, хвостатое ядро, скорлупа и таламус значительно не изменялось [135]. Наиболее эффективной SWI оказалась в случае дифференциальной диагностики идиопатической болезни Паркинсона и эссенциального тремора.

Опубликованы сообщения, в которых представлены данные о повышении концентрации железа в черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона на пораженной стороне примерно на 80% по сравнению со здоровыми людьми [104].

В отдельных исследованиях, направленных на оценку объема черной субстанции, не было отмечено различий данного показателя по сравнению с контролем [84], в то время как в других публикациях фиксировалось уменьшение [118] и даже увеличение объема черной субстанции [114]. В исследованиях Saeed et al. (2017) выявлено асимметричное уменьшение объема черной субстанции [122], в то время как Régan et al. (2017) не обнаружили объемных изменений, но определили повышенную способность структур черной субстанции поглощать контрастный препарат (скорость поперечной релаксации R2) [114]. В последние десятилетия осуществляются эксперименты по изучению изменений нервных клеток черной субстанции при болезни Паркинсона с применением специальных последних технологий нейровизуализации. Одна из таких методик - МРТ – морфометрия, использование которой стало возможным с разработкой режимов высокого разрешения и метода объемных модификаций трехмерных показателей (VBM – voxel – based morphometry). Этот метод позволяет определить морфологические изменения белого и серого вещества, объективно оценить функцию и биохимические процессы, тем самым выявить заболевание на ранних этапах и проводить дифференциальную диагностику и оценку эффективности лечения. Одним из МР - морфометрическим признаком болезни Паркинсона является нарастающая неравномерная атрофия серого вещества головного мозга: при всех формах болезни Паркинсона происходит уменьшение коры лобных долей и потеря серого вещества подкорковых ядер. Данная методика имеет перспективное значение, так как позволяет произвести не только визуальную, но и количественную оценку состояния проводящих путей, объема и т.н. «плотности» серого и белого вещества, повышая тем самым степень объективности и достоверности получаемой диагностической информации [109;77].

Диффузионно - взвешенная МРТ (diffusion - weighted MRI, DWI) – техника получения изображений головного мозга, основанная на определении распространения молекул воды в каждом объемном компоненте изображения.

Диффузионно - тензорная МРТ (diffusion - tensor MRI) определяет изменение направления распространения молекул воды, создавая изображения, позволяющие исследовать нарушения мельчайших структур проводящих путей мозга *in vivo*. При болезни Паркинсона диффузионно - тензорная МРТ, определяет характерное для болезни Паркинсона, уменьшение фракционной анизотропии в задних частях черной субстанции [40].

Большой восприимчивостью к метаболическим процессам в головном мозге располагает магнитно-резонансная спектроскопия ((<sup>1</sup>H) - МРС), с помощью которой можно получить сведения о биохимических процессах, происходящих в тканях головного мозга. Основными метаболитами, определяемыми с помощью (<sup>1</sup>H) - МРС, являются: N - ацетиласпартат (NAA), холин (Cho), креатин (Cr) [6].

При болезни Паркинсона на первых стадиях болезни происходит уменьшение уровня N - ацетиласпартата компактной части черной субстанции, что служит косвенным признаком гибели нервных клеток (N-ацетиласпартат – аминокислота, содержащаяся внутри тел и отростков нейронов) и прирост концентрации холина (Cho), которое приводит к снижению соотношения NAA/Cho [90].

Наряду с оценкой состояния черной субстанции, метаболической активности при болезни Паркинсона, МРТ используется для исключения структурных нарушений головного мозга, которые сопровождаются синдромом паркинсонизма: объемные образования базальных ганглиев, гидроцефалию различного генеза, сосудистые нарушения в головном мозге, изменения сигнала от базальных ганглиев в результате заболевания Вильсона – Коновалова, интоксикации тяжелыми металлами [72].

В статье Berg D. et. al. (2011) во всех наблюдаемых авторами случаях при эссенциальном треморе не происходило значимого накопления железа в области черной субстанции.

Было отмечено, что при длительно текущей болезни Паркинсона происходит исчезновение контрастности в проекции черной субстанции. По мнению Труфанова А.Г. и соавторов (2018), это связано с тем, что соединения железа являются непосредственными участниками типовых процессов оксидантного стресса, которые интенсивно протекают в железосодержащих нейронах черной субстанции и зубчатых ядер на ранних стадиях болезни Паркинсона. По мере прогрессирования нейродегенеративного заболевания количество нигральных нейронов значительно уменьшается, а вместе с этим элиминируется и содержащееся в них железо, что приводит к снижению контрастности в соответствующих областях на SWI - изображениях [53].

Таким образом, МРТ играет, безусловно, большую роль в диагностике болезни Паркинсона и в первую очередь – при использовании современных томографов с высокой напряженностью магнитного поля. Однако именно высокопольные магнитно-резонансные томографы в связи с высокими экономическими затратами ограничивают данное высокоинформативное исследование в широкой врачебной практике.

### **1.8.2. Методы радионуклидной диагностики при исследовании пациентов с болезнью Паркинсона**

Высокой информативностью обладают такие методы функциональной нейровизуализации как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которые дают возможность диагностировать болезнь Паркинсона на доклинической стадии и являются показателями степени прогрессирования болезни [75]. Это методы витальной оценки активности клеток головного мозга с помощью анализа распределения радиофармацевтического препарата в различных структурах головного мозга.

Для улучшения мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности лекарственного средства важно определить биомаркеры,

способные обнаруживать нейродегенеративные изменения на всех уровнях схем. Такие биомаркеры должны демонстрировать сильную и воспроизводимую корреляцию с патологическими изменениями и выраженностью симптомов в многоцентровых исследованиях [110]. Однофотонная эмиссионная томография с переносчиком дофамина (DAT-SPECT) обеспечивает количественную оценку дофаминергической деафферентации в полосатом теле. Этот диагностический биомаркер болезни Паркинсона хорошо зарекомендовал себя, благодаря сильной корреляции между количеством переносчиков дофамина в полосатом теле и количеством дофаминергических нейронов в черной субстанции [50].

Еще одной разновидностью радионуклидной диагностики болезни Паркинсона является использование высокочувствительных радиоактивных маркеров как при SPECT, так и при PET радиоактивные маркеры для оценки пресинаптического дофаминергического дефицита [84;75]. I-123 lo flu pane (DaTScan) поглощается пресинаптическими переносчиками дофамина, которые в избытке присутствуют в областях, богатых аксональными синапсами, образующими дофаминергические нейроны. В условиях болезни Паркинсона нейроны имеют свои клеточные тела в черной субстанции и проецируют аксоны в полосатое тело. Визуализация с использованием I-123 lo flu pane демонстрирует отсутствие нормального поглощения радиофармпрепарата в полосатом теле у лиц с болезнью Паркинсона [105].

Несмотря на высокий потенциал указанных методов, данные модальности также обеспечиваются высокотехнологичным оборудованием и не являются методами диагностики в рутинной клинической практике.

### **1.8.3. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона**

В последние годы чрезвычайно динамично развиваются исследования, связанные с разработкой и внедрением в практику новых технологий нейровизуализации. В первую очередь это относится к транскраниальной

ультрасонографии для ультразвукового исследования черной субстанции, что приобретает все большую научную и практическую значимость.

Согласно недавним рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ в Европейской секции Общества двигательных расстройств (EFNS\MDS), методике транскраниальной сонографии присвоен высший уровень доказательности в дифференцировании болезни Паркинсона с атипичным и вторичным паркинсонизмом, в ранней диагностике болезни Паркинсона и в выявлении лиц, имеющих высокий риск развития данного заболевания[79].

В настоящее время ни для МРТ, ни для ПЭТ такие рекомендации не сформулированы. И причина здесь не только в доступности и безопасности ультразвукового сканирования, но и в том факте, что транскраниальная сонография способна выявлять ряд специфических церебральных характеристик (повышение эхогенности черной субстанции среднего мозга вследствие накопления железа), до сих пор, не воспроизводимых с достаточной степенью убедительности при использовании других нейровизуализационных методов.

В связи с этим, одной из множества задач Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройства движений, созданного в нашей стране в 2009 г., является распространение транскраниальной сонографии и других доступных методик на территории Российской Федерации и внедрение полученного опыта в практику работы специализированных центров экстрапирамидных расстройств [79].

Возможность использования транскраниальной сонографии при двигательных расстройствах с выявлением специфических изменений, не определяемыми обычными методами нейровизуализации, была впервые показана в 1995 году G. Becker et al. [67]. Ученые описали экоструктурную перестройку в ножках среднего мозга у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона, а именно, наличие расширенного сигнала повышенной эхогенности в области

черной субстанции. Авторы обозначили этот феномен как гиперэхогенность черной субстанции [57;67;70;131].

Физические принципы транскраниальной сонографии, основанные на отражении ультразвуковых волн от неоднородных структур, обладающих различным акустическим сопротивлением (В-режим), позволяют выявлять характерные изменения черной субстанции, шва мозга, базальных ганглиев, ядер мозжечка, которые невозможно определить иными нейровизуализационными методами с другими физическими принципами получения изображения [56;70].

Исследование выполняют через височное окно. Структуры мозга, базальные ганглии и желудочки визуализируются в трех стандартных плоскостях сканирования. Обследование начинают с аксиальной плоскости параллельно линии проведенной от наружного угла глаза до наружного слухового отверстия. В этой плоскости средний мозг визуализируется в виде «бабочки», окруженной эхогенными базальными цистернами.

В плоскости сканирования среднего мозга оценивается черная субстанция одноименной стороны. Черная субстанция в норме обычно имеет низкую эхогенность и не отличается по ультразвуковым параметрам от окружающего ее вещества мозга. При повышении эхогенности она визуализируется в виде пятнистого или лентовидного эхогенного сигнала, который необходимо получить, как можно более четко. Структура описывается как «гиперэхогенная», если интенсивность сигнала выше эхогенности окружающих ее тканей. Термин «гиперэхогенность» применяется тогда, когда яркость данного участка превышает нормальные значения, которые были получены в популяционных исследованиях, а площадь участка составляет более 20 мм<sup>2</sup>. При проведении многочисленных независимых исследований было выявлено, что гиперэхогенность регистрируется более чем в 90% случаев при болезни Паркинсона, тогда как в контрольной группе гиперэхогенность была выявлена лишь в 10% случаев [56;66;113]. Причины гиперэхогенности окончательно неизвестны. G. Becker и J. Seuffer (2013)

[78] считают, что гиперэхогенность появляется при повышенном содержании железа, что подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями у людей, а так же данными специального режима магнитно-резонансной томографии головного мозга, способного к детекции железа [78].

На сегодняшний день существуют немногочисленные публикации, посвященные изучению роли транскраниальной сонографии и транскраниального дуплексного сканирования в диагностике болезни Паркинсона. Имеются данные, в которых указывается, что площадь гиперэхогенности черной субстанции не коррелирует с клиническими признаками нарушения двигательных функций при болезни Паркинсона [69]. В других работах говорится о том, что транскраниальная сонография обладает неоспоримыми критериями отличия пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона от пациентов здоровой контрольной группы и атипичным синдромом паркинсонизма [73]. В одной из этих работ есть данные о том, что изменения в линзообразных ядрах среднего мозга не могут четко разграничить болезнь Паркинсона от атипичного паркинсонизма, но в совокупности с изменениями в черной субстанции обладают неоспоримыми доказательствами наличия идиопатической болезни Паркинсона [40]. Существуют данные, в которых говорится, что у 90% пациентов с болезнью Паркинсона имеются изменения в черной субстанции, но данная особенность еще замечена у пациентов с мультисистемной атрофией мозга [40;131].

Несмотря на это, в проведенных ранее трудах нет отчетливых данных развития явления гиперэхогенности в зависимости от клинических форм и стадий болезни. К тому же, особенный интерес играет исследование морфологических нарушений головного мозга у людей с болезнью Паркинсона в зависимости от принимаемого лечения, соразмерности и своевременности его применения.

#### **1.8.4. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной патологии**

Особую роль и значимость получил, разработанный в 80-е годы XX столетия, новый неинвазивный метод ультразвукового исследования мозгового кровотока — транскраниальное ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головного мозга [106;121]- это исследование артериальных сосудов основания головного мозга бассейна внутренней сонной и позвоночных артерий и исследование путей коллатерального кровоснабжения. Данный метод позволяет оценить состояние сосудов — геометрию артерий, их проходимость, определить наличие стенозов, извитостей, перегибов, атеросклеротических бляшек, наличие тромбозов и окклюзий, выявить аномалии развития артерий; оценить кровотоки по каждому исследуемому сосуду, а также рассчитать общий мозговой кровоток.

Известно, что головной мозг особенно богат холестерином (в белом веществе мозга содержится 14% холестерина, в сером — 6%), поэтому любое колебание уровня холестерина и его фракций в организме, а также нарушение его метаболизма (усиленное образование липопротеидов низкой плотности) может приводить к дисфункции мембран нейронов головного и спинного мозга, формированию патологической синаптической передачи и нарушению синтеза стероидных гормонов [97]. Так, Barcelo-Coblijn G, Golovko M.Y, Weinhofer I. и другие (2007) показали влияние холестерина *in vitro* на уровень альфа - синуклеина и изменению его структуры и, обратно, доказали роль альфа - синуклеина на метаболизм жирных кислот в головном мозге [65]. Более того, в 2004 году ученые доказали связь уровня липидов с окислительным стрессом и антиоксидантной активностью, что может объяснить их роль на патогенез нейродегенеративных процессов [9;120].

Известными маркерами атеросклероза являются высокие показатели уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС – ЛПНП), низкие показатели холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС –

ЛПВП) и увеличение толщины внутренней оболочки сосудистой стенки (комплекса интима-медиа) на уровне бифуркации общей сонной артерии [120].

В 2000 году на V конференции Американской Ассоциации Сердца по вопросам профилактики сердечно - сосудистых заболеваний было впервые рекомендовано определение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, как дополнительного маркера для выявления риска сердечно - сосудистой патологии [120]. В одной из работ Российских ученых представлены данные, что повышение уровня ОХ и ХС ЛПНП коррелирует со степенью утолщения комплекса интима-медиа и степенью стеноза в общей сонной артерии [25].

На сегодняшний день существует множество публикаций, посвященных исследованию толщины комплекса интима-медиа в сонной артерии при болезни Паркинсона [25;39;86;120].

В части публикаций приводятся данные о том, что толщина комплекса интима-медиа не имела статистически значимых отличий у пациентов с болезнью Паркинсона, по сравнению с пациентами контрольной группы, в которую вошли пациенты с сосудистым паркинсонизмом. При этом атеросклеротические изменения сосудистой стенки, обнаруженные у пациентов с болезнью Паркинсона, показали легкую степень поражения сонной артерии с наиболее стабильными кальцинированными бляшками, вопреки более высокой степени стеноза сонных артерий у пациентов с сосудистым паркинсонизмом [39]. В качестве градации степени поражения сонных артерий авторами была использована методика, разработанная в ультразвуковой лаборатории Клинического медицинского центра в Загребе - «Sestrem ilosrdnice»[86].

Существует противоположное мнение о меньшей толщине комплекса интима-медиа у пациентов с болезнью Паркинсона, и именно эти результаты являются свидетельством, по мнению авторов, о более низком риске развития атеросклероза у данного контингента [64].

Ни в одной публикации нет данных о том, как эти изменения зависят от стадии и клинической формы болезни Паркинсона, а так же влияют ли атеросклеротические поражения сосудов головного мозга на течение и прогноз этого заболевания.

К настоящему времени проведено несколько клинических исследований липидного обмена при болезни Паркинсона, которые в целом дали противоречивые результаты. В имеющихся литературных публикациях имеется крайне ограниченные данные о влиянии атеросклеротического поражения сосудов головного мозга на течение и прогноз болезни Паркинсона, нет данных о зависимости изменений толщины внутренней оболочки сосудистой стенки (комплекса интима-медиа) от стадии и клинической формы этого заболевания [25;39;66; 97;99;117;120].

### **1.8.5 Функциональные нагрузочные тесты в диагностике болезни Паркинсона**

Информативность исследования мозгового кровотока может существенно возрасти при использовании функциональных нагрузочных тестов [46]. При проведении функциональных нагрузочных тестов происходит оценка реактивности мозговых сосудов, которая предопределяет состояние перфузионного резерва мозгового кровообращения. Для определения цереброваскулярной CO<sub>2</sub>-реактивности используется гиперкапническая и гипокапническая пробы [46].

В основе проведения гиперкапнической пробы лежит увеличение напряжения CO<sub>2</sub> в крови, которая приводит к выраженной дилатации резистивных сосудов головного мозга, что в свою очередь приводит к снижению сосудистого сопротивления и увеличению линейной скорости кровотока в артериях мозга. Впервые эту пробу предложил Bloor В.М. (1966) для диагностики цереброваскулярной реактивности у пациентов с высоким риском ишемии головного мозга. На сегодняшний день для проведения пробы используются

различные варианты создания гиперкапнии: инспирация готовых газовых смесей, проба с задержкой дыхания, проба с ацетазоламидом и метод возвратного дыхания.

Одним из самых простых способов определения цереброваскулярного резерва является проба с задержкой дыхания. При использовании этого метода во время проведения пробы происходит возрастание концентрации эндогенного  $\text{CO}_2$  и увеличение скорости кровотока в интракраниальных артериях на 20-25%. Основным недостатком проведения пробы является отсутствие возможности стандартизации уровня гиперкапнии и невозможности точной оценки цереброваскулярного эффекта. Кроме этого данная проба плохо коррелирует с другими методами [26] и у пациентов с нарушенной функцией внешнего дыхания проведение данного метода может быть ограничено [26].

Еще одна методика для определения цереброваскулярной реактивности заключается во внутривенном введении ацетазоламида. Ацетазоламид (диакарб) – это химический препарат являющийся ингибитором карбоангидразы. При блокаде фермента карбоангидразы в эритроцитах происходит медленное возрастание концентрации в крови эндогенного  $\text{CO}_2$  и усиление кровотока в мозговых артериях на 30-60%. Эта методика определения цереброваскулярной реактивности не получила широкого применения из-за дороговизны, инвазивности, наличия большого количества противопоказаний (патология печени, почек, электролитный дисбаланс, глаукома) [26].

Наиболее доступной и эффективной на сегодняшний день признана проба с возвратным дыханием. В основе пробы лежит дыхание через различные устройства, которые увеличивают объем «мертвого» пространства. При проведении пробы конечная альвеолярная порция воздуха, насыщенная  $\text{CO}_2$  и бедная  $\text{O}_2$ , остается в трубке и вдыхается повторно. Через 40-60 секунд устанавливается повышенная концентрация  $\text{CO}_2$  в альвеолярном воздухе, которая зависит от объема дополнительного «мертвого» пространства. Самым простым

способом этого можно достичь при дыхании через длинную трубку [26]. На сегодняшний день существует прибор для создания гиперкапнии, в основе которого лежит метод возвратного дыхания, который обеспечивает дозируемое повышение концентрации  $\text{CO}_2$  (Куликов В.П., Беспалов А.Г., 2002) и носит название лечебно-диагностический комплекс «Карбоник» (Куликов В.П., Якушев Н.Н., свидетельство на изобретение № 2301081, 2007). С помощью этого устройства можно повысить концентрацию  $\text{CO}_2$  и создать недостаток кислорода в альвеолярном воздухе и крови человека (гиперкапническая гипоксия) и поддерживать данную концентрацию газов по правилу биологической обратной связи с намерением проверки цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию [26;27].

Небольшое число исследований посвящено роли транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга, а именно, изменениям реактивности сосудов, которое может быть использовано в диагностике ухудшения цереброваскулярной ауторегуляции у больных с болезнью Паркинсона [126]. Встречаются публикации, в которых показана роль транскраниального дуплексного сканирования в дифференциальной диагностике идиопатической болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма [129]. Однако ряд работ оспаривают изменения параметров кровотока, таких как, линейная скорость кровотока в средней и задней мозговых артериях при болезни Паркинсона и говорят о том, что требуются дополнительные исследования для подтверждения их роли в диагностике болезни Паркинсона [130].

В настоящее время существуют работы, в которых указывается, что основные показатели мозгового кровотока и церебральной вазомоторной реактивности не меняются при болезни Паркинсона [38;89;90;100]. Так, в работе Martha F. Hanby и соавт. в 2017 году указывается, что вазомоторная реактивность, оцененная на фоне гипокапнического состояния, не отличается у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона и группы контроля [99].

В то же время существует противоположное мнение о том, что у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями происходит снижение скоростных параметров кровотока и возрастание индекса периферического сопротивления в бассейне средней мозговой артерии [38].

В работе Ајау Gupta и соавт. в 2012 году имеется информация, что риск инсульта увеличивается в 3,86 раза при изменении показателя цереброваскулярной реактивности, характеризующего резерв мозгового кровообращения [89].

Наряду с вышеперечисленными данными имеется работа Т. Gurevich et. al. [89], в которой указывается на то, что показатель цереброваскулярной реактивности при мультисистемной атрофии и болезни Паркинсона не имеет отличий. Других работ, представляющих сравнительную характеристику показателя цереброваскулярной реактивности, при различных нейродегенеративных заболеваниях не проводилось.

Комплексная оценка параметров мозгового кровотока с использованием функциональных проб – в частности гиперкапнической пробы – может использоваться как дополнительный ультразвуковой критерий отличия идиопатической болезни Паркинсона от цереброваскулярной патологии, протекающей с симптомами паркинсонизма. Поскольку других работ, изучающих феномен изменения вазомоторной реактивности, не зарегистрировано, данный вопрос остается объектом внимания исследователей и требует дальнейших изучений в этом направлении.

Таким образом, на сегодняшний день имеется большое количество способов инструментальной диагностики болезни Паркинсона с использованием современных томографических модальностей, а также методов ультразвукового исследования. Чрезвычайно динамично развиваются исследования, связанные с разработкой и внедрением в практику новых технологий нейровизуализации. В первую очередь это относится к транскраниальной ультрасонографии для

ультразвукового исследования черной субстанции, что приобретает все большую научную и практическую значимость.

Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга обладает высокой информативностью в определении цереброваскулярной патологии, являющейся одной из часто встречающейся коморбидной патологии при болезни Паркинсона, а функциональные пробы применяются в качестве дополнительного ультразвукового критерия отличия идиопатической болезни Паркинсона от цереброваскулярной патологии, протекающей с симптомами паркинсонизма.

Несмотря на востребованность перечисленных методов ультразвуковой диагностики (транскраниальная сонография и транскраниальное дуплексное сканирование) в верификации болезни Паркинсона, не зарегистрировано работ с четкими критериями, позволяющими проводить дифференциальный диагноз болезни Паркинсона от других нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Методологические подходы и характеристика клинических наблюдений

Исследование проведено на базе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (зав. каф., д-р мед. наук, профессор В.Д. Завадовская), набор клинического материала осуществлен на базе ООО Консультативно-диагностический центр «РИТМ», г. Улан-Удэ (генеральный директор - Л.А. Зангеева, главный врач - А.В. Басанова).

Всего в исследовании приняло участие 148 человек. Основную группу составили 101 человек с клинически верифицированным диагнозом болезнь Паркинсона. Основная группа была разделена на две подгруппы:

- первая подгруппу составили 24 пациента с идиопатической болезнью Паркинсона, без какой – либо сопутствующей патологии,
- вторую подгруппу составили 77 человек, имеющих сочетание болезни Паркинсона с цереброваскулярной патологией.

Среди пациентов основной группы 69 (69,0%) женщин и 32 (32,0%) – мужчины. Возраст обследуемых варьировал от 49 до 79 лет, средний -  $58,82 \pm 5,29$  [Me = 44; Mo = 60; K-Sp < 0,01; Lilliefors p < 0,01] лет.

Группу сравнения составили 47 человек, из которых 21 пациент с сосудистым паркинсонизмом (группа сравнения №1), 26 пациентов с хронической ишемией головного мозга (группа сравнения №2).

Критерии включения в основную группу больных с идиопатической болезнью Паркинсона без какой-либо сопутствующей патологии (подгруппа 1):

- Болезнь Паркинсона (в соответствии с клиническими критериями: гипо- и акинезия, мышечная ригидность и тремор покоя, начало с одной стороны, с

асимметрией, высокая и продолжительная эффективность дофаминергических средств, прогрессирующее течение заболевания).

- МРТ головного мозга: отсутствие признаков церебральной микроангиопатии головного мозга.
- Наличие добровольно подписанного информированного согласия.
- Возраст 49-79 лет.

Критерии включения в основную группу больных с идиопатической болезнью Паркинсона, имеющих сочетание болезни Паркинсона с цереброваскулярным заболеванием (подгруппа 2):

- Сочетание клинических проявлений болезни Паркинсона и цереброваскулярного заболевания по типу остаточных явлений перенесенного ранее инсульта (гипо- и акинезия, мышечная ригидность и тремор покоя в руках, начало с одной стороны, с асимметрией, высокая и продолжительная эффективность дофаминергических средств, прогрессирующее течение заболевания с присоединением умеренных когнитивных нарушений).
- Умеренно выраженные когнитивные расстройства.
- МРТ головного мозга: признаки церебральной микроангиопатии.
- Наличие добровольно подписанного информированного согласия.
- Возраст 49-79 лет.

Критерии включения в группу сравнения №1 (сосудистый паркинсонизм):

- Двухстороннее начало заболевания, симметричность симптоматики, отсутствие тремора покоя, преобладание симптоматики в нижних конечностях и аксиальных отделах, падения по типу ретропульсий в дебюте болезни и изменения ходьбы по типу семенящей, шаркающей, мелкими шажками, раннее развитие пирамидных

симптомов, выраженного псевдобульбарного синдрома, нейрогенных нарушений мочеиспускания.

- Низкая эффективность дофаминергических средств (леводопы).
- Раннее развитие когнитивных расстройств, поведенческих (раздражительность).
- МРТ головного мозга: признаки церебральной микроангиопатии.
- Наличие добровольно подписанного информированного согласия.
- Возраст 49-79 лет.

Критерии включения в группу сравнения №2 (пациенты с верифицированным диагнозом хроническая ишемия головного мозга 2 степени тяжести, прогрессирующее течение и без признаков паркинсонизма):

- Клинические критерии цереброваскулярных расстройств по типу хронической ишемии мозга без анамнестических данных о перенесенном инсульте и признаках паркинсонизма: рассеянная неврологическая симптоматика, атаксии, псевдобульбарные нарушения.
- Умеренные когнитивные расстройства, поведенческие (раздражительность) нарушения, прогрессирующее течение.
- МРТ головного мозга: признаки церебральной микроангиопатии.
- Наличие добровольно подписанного информированного согласия.
- Возраст 49-79 лет.

Критерии исключения для всех групп:

- Отсутствие у пациента «височного окна визуализации» для проведения транскраниальной сонографии и транскраниального дуплексного сканирования.
- Пациенты с коэффициентом асимметрии в средней мозговой артерии более 7-10 % и/или аномальным развитием сосудов.

- Отказ пациента от участия в исследовании.

## 2.2. Характеристика методов исследования

### 2.2.1. Клинический неврологический метод

С целью выяснения анамнеза проводили опрос пациента, изучали медицинскую документацию. Неврологический осмотр проводился опытным врачом-неврологом по общепринятой схеме.

Группу пациентов с болезнью Паркинсона составил 101 человек. Среди обследованных было 32 (32%) мужчин и 69 (69%) женщин, средний возраст которых составил  $58,82 \pm 5,29$  [Me = 44; Mo = 60; K-Sp < 0,01; Lilliefors p < 0,01] лет. Для детального изучения особенностей клинического течения болезни Паркинсона согласно классификации ВОЗ больные были разделены на следующие возрастные группы (табл.1).

Таблица 1 - Демографические показатели больных болезнью Паркинсона (n = 101)

Пол	Возрастные группы			
	Молодой	Средний	Пожилой	Старческий
	до 45 лет	45-59 лет	60-69 лет	70 и более
Женщины (n=69)	2(2%)	15(15%)	29(29%)	23(23%)
Мужчины (n=32)	1(1%)	10(10%)	13(13%)	8(8%)
Всего:101(101%)	3(3%)	25(25%)	42(42%)	31(31%)

Как видно из представленных данных соотношение мужчин и женщин достоверно отличается в сторону преобладания женщин во всех возрастных группах (p < 0,05). Это обстоятельство легко объясняется большей продолжительностью жизни женщин, а также особенностями функционирования гормональной системы женщин, способствующей более позднему развитию симптомов.

В связи с малочисленностью группы больных молодого возраста и преобладанием лиц старшего возраста, была проведена повторная рандомизация, результатом которой стало объединение этих подгрупп, в две группы: средний возраст (35-59 лет) и старшая возрастная группа (60 лет и более) (табл.2).

Таблица 2 - Демографические показатели больных болезнью Паркинсона (N=101)

Пол	Возрастные группы	
	Средний возраст	Старшая возрастная группа
	35-59 лет	60 лет и более
Женщины (n=69)	17(17%)	52 (52%)
Мужчины (n=31)	11(11%)	21 (21%)
Всего:101(101%)	28(28%)	73 (73%)

Обращает на себя внимание то, что среди всех пациентов с болезнью Паркинсона преобладают лица старшей возрастной группы (73%).

В зависимости от клинических проявлений все пациенты были распределены следующим образом: 36 (36%) – с акинетико-ригидной формой заболевания, 32 (32%) – дрожательной и 33 (33%) – смешанной (акинетико – ригидно - дрожательной) (рис.1).

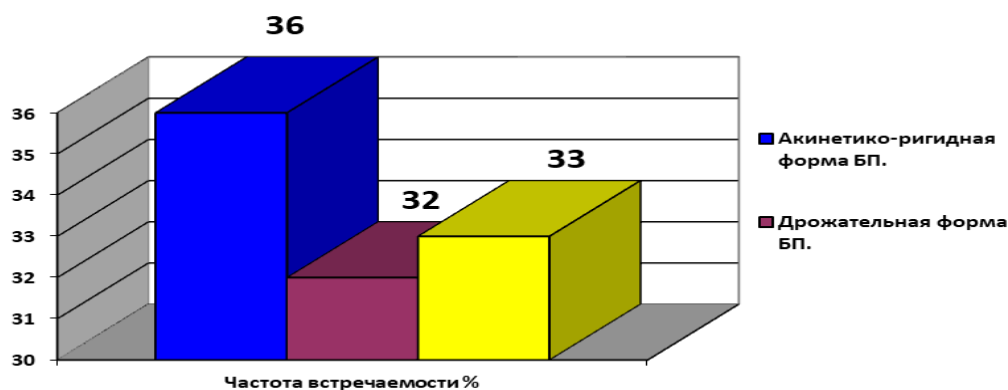


Рисунок 1 - Частота распространения клинических форм болезни Паркинсона

Темп прогрессирования определяется скоростью смены стадий болезни (рис.2):

1) быстрый темп прогрессирования – смена стадий в течение 2-х и менее лет; 2) умеренный темп прогрессирования – смена стадий происходит в течение 2 - 5 лет; 3) медленный темп прогрессирования – смена стадий происходит более чем через 5 лет.

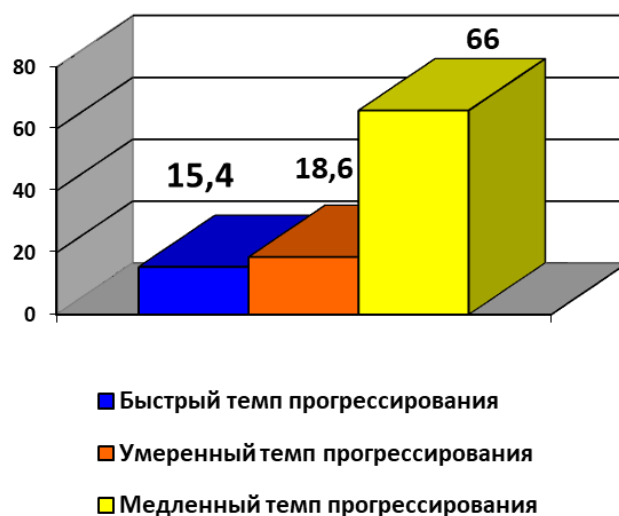


Рисунок 2 - Темп прогрессирования болезни Паркинсона

Согласно классификации стадий болезни Паркинсона Хен - Яр (1967) все пациенты были распределены следующим образом в зависимости от степени двигательных нарушений (рис.3): I стадия по Хен - Яр - 15 (14,8%), II стадия – 55 (54,4%) и III стадия – 31 (30,6%), в нашем исследовании не было пациентов с IV и V стадиями болезни Паркинсона по Хен - Яр.

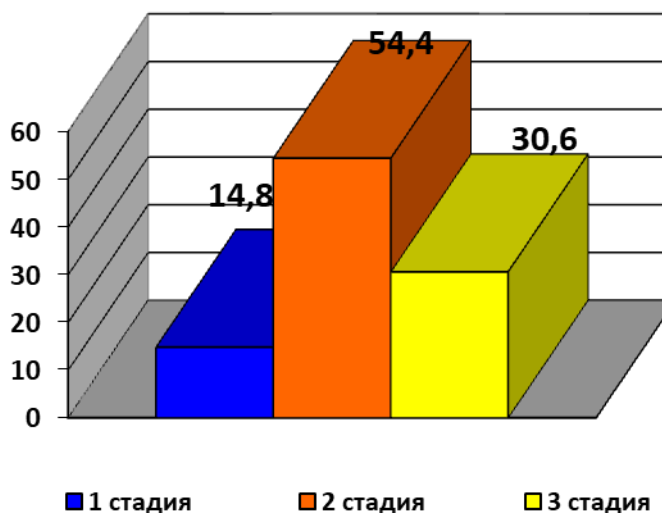


Рисунок 3 - Частота встречаемости стадий болезни Паркинсона по Хен-Яр, %

Мы также провели анализ распределения пациентов с болезнью Паркинсона на различных стадиях заболевания с учетом клинических форм (табл.3).

Таблица 3 - Распределение больных с болезнью Паркинсона в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен - Яр с учетом клинических форм, n (%)

Стадия	Смешанная форма, n=33	Акинетико-ригидная форма, n=35	Дрожательная форма, n=32
I стадия, n=15(14,8%)	3(3)	4(3,9)	8(7,9)
II стадия, n=55(54,6%)	20(19,8)	22(21,8)	13(12,9)
III стадия, n=31(30,6%)	10(9,9)	10(9,9)	11(10,9)
Итого: 101(100%)	33(32,7)	36(35,6)	32(31,7)

Примечание: n – число обследованных больных в группе;  $\chi^2 = 4,325$ ;  $p = 0,364$ .

Как следует из данных (табл. 3), при всех клинических формах заболевания преобладали пациенты со II стадией (акинетико-ригидной – 21,8 %, смешанной –

19,8 %). На I стадии заболевания преобладали пациенты с дрожательной формой болезни Паркинсона (7,9%).

### **2.2.2. Транскраниальная ультрасонография черной субстанции**

Основным методом оценки структуры и площади черной субстанции, базальных ганглиев и ширины 3 желудочка было проведение транскраниальной ультрасонографии головного мозга. Исследование было выполнено через височное окно с помощью цифровой диагностической ультразвуковой системы Toshiba Aplio 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) с использованием секторного датчика 2–2,5 мГц. В работе на данном сканере применялись дополнительные опции (Precision Imaging ApliPure TM + дифференциальная тканевая гармоника Speckle Reduction), которые при проведении транскраниальной сонографии способствуют точному определению границ измененной черной субстанции, повышая тем самым диагностическую ценность метода. Для анализа изменений черной субстанции учитывали характер ее изменения (увеличение или уменьшение) в зависимости от стадии заболевания. Структуры мозга, базальные ганглии и желудочки визуализировались в трех стандартных плоскостях сканирования. Обследование начиналось с аксиальной плоскости параллельно линии проведенной от наружного угла глаза до наружного слухового отверстия, поскольку в этой плоскости средний мозг визуализируется в виде «бабочки», окруженной эхогенными базальными цистернами.

В плоскости сканирования среднего мозга оценивалась черная субстанция одноименной стороны. Черная субстанция в норме обычно имеет низкую эхогенность и не отличается по ультразвуковым параметрам от окружающего ее вещества мозга.

При повышении эхогенности она визуализируется в виде пятнистого или лентовидного эхогенного сигнала, который необходимо получить как можно более четко.

Структура описывалась как «гиперэхогенная», если интенсивность сигнала выше эхогенности окружающих ее тканей. Термин «гиперэхогенность» применялся, когда яркость данного участка превышала нормальные значения, которые были получены в популяционных исследованиях, а площадь участка составляла более 20 мм<sup>2</sup>.

### **2.2.3. Метод транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга**

Всем пациентам проводили транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга (ТКДС) через височное окно с помощью цифровой диагностической ультразвуковой системы Toshiba Aplio 500 (Toshiba Medical Systems Corporation) Япония, с использованием секторного датчика 2-2,5 мГц с оценкой цереброваскулярной реактивности при помощи лечебно-диагностического комплекса «Карбоник» (Куликов В.П., Якушев Н.Н., свидетельство на изобретение № 2301081, 2007), который является автоматической полифункциональной системой, предназначенной для газоанализа выдыхаемого воздуха, в частности с целью определения цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию. Перед началом исследования проводилась регистрация исходной средней по времени максимальной скорости кровотока (ТАМХ) и индекса резистентности (RI) в средней мозговой артерии (СМА), так как линейная скорость кровотока в СМА представляет собой надежный и достоверный показатель мозговой перфузии и позволяет проводить исследование мозгового кровотока с двух сторон, а также обладает достаточным временным разрешением для оценки цереброваскулярной реактивности. В режиме «Тестирование цереброваскулярной реактивности» проводилась оценка цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию и позволяла оценить диапазон вазомоторной реактивности. Рекомендуемое значение FetCO<sup>2</sup>, устанавливаемое в ходе пробы с гиперкапнией составляло 6%. После завершения тестирования рассчитывается индекс сосудистой мозговой реактивности. «Индекс реактивности на гиперкапнию» - VRhyperCO<sup>2</sup> [Lindgaard K.F. et al., 1986] – показывает прирост

средней скорости кровотока по отношению к увеличению  $\text{PetCO}^2$  на 1 мм рт.ст. Нормальное значение  $\text{VRhyperCO}^2$  – 1,5% мм рт.ст. и более. Индекс реактивности на гиперкапнию рассчитывается по формуле:  $\text{VRhyperCO}^2 = (\text{TAMX гиперкапния} - \text{TAMX нормокапния}) / \text{TAMX нормокапния} * 100$  ( $\text{PetCO}^2$  гиперкапния –  $\text{PetCO}^2$  нормокапния). Где, TAMX гиперкапния – средняя по времени максимальная скорость кровотока при гиперкапнии (см/сек);  $\text{PetCO}^2$  гиперкапния – парциальное давление  $\text{CO}^2$  в конце выдоха при гиперкапнии (мм рт. ст.); TAMX нормокапния – средняя по времени максимальная скорость кровотока при нормокапнии (см/сек);  $\text{PetCO}^2$  нормо – парциальное давление  $\text{CO}^2$  в конце выдоха при нормокапнии (мм рт. ст.).

#### **2.2.4. Метод дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальной системы**

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальной системы выполнялись с помощью цифровой диагностической ультразвуковой системы Toshiba Aplio 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония; линейный датчик 12 мГц) с использованием дополнительных опций (Precision Imaging Apli Pure TM и дифференциальная тканевая гармоника SpeckleReduction), которые способствуют более точному определению толщины комплекса интима-медиа и повышению, тем самым, диагностической ценности метода дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальной системы [14]. Согласно национальным рекомендациям, которые разработаны комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2011), толщина комплекса интима-медиа считается увеличенной, если она равна или превышает 1,1 миллиметра (мм). Локальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,3 мм свидетельствует о наличии атеросклеротической бляшки.

#### **2.2.5. Лабораторные методы исследования**

Лабораторное обследование осуществлялось по общим правилам. Забор крови для определения показателей липидного обмена - ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП - проводился после предварительного 12-часового голодания методом фотометрической колориметрии [13]. Нормальной считается величина концентрации общего холестерина в крови для лиц старше 40 лет - 3,63-5,20 ммоль/л. Концентрация общего холестерина выше 6,5 ммоль/л считается фактором риска развития атеросклероза. Нормальные величины концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови для лиц старше 40 лет составляли: для женщин - 0,78-2,2 ммоль/л, для мужчин - 0,78-1,8 ммоль/л. Снижение концентрации ХС ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л связывалось с повышенным риском развития атеросклероза. Допустимые пределы для взрослых ХС ЛПНП в сыворотке - 1,68-4,53 ммоль/л [41].

#### **2.2.6. Статистические методы исследования**

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США), Statistica for Windows, v.7. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistica for Windows. Проверка на нормальность распределения данных осуществлялась по критерию согласия Шапиро – Уилка. Математическую обработку результатов, подчиняющихся нормальному закону распределения данных (возраст пациентов), проводили с использованием описательных статистик: среднее значение  $M$  и стандартное отклонение  $\sigma$ . Качественные данные были представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения данных представленных частот применялся критерий  $\chi^2$ . В качестве критерия достоверности различий в выборках малого размера использовался точный критерий Фишера. Для всех видов статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### **3.1. Результаты ультразвуковых методов оценки структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона**

При проведении транскраниальной сонографии у 95% пациентов с болезнью Паркинсона средняя суммарная площадь гиперэхогенности черной субстанции оказалась больше 20 мм<sup>2</sup> по сравнению с 10% группы сравнения. Медиана гиперэхогенности черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона составила 35 [0.10;0.91] мм<sup>2</sup> справа и 36 [0.10;0.98] мм<sup>2</sup> слева. В контрольной группе медиана гиперэхогенности черной субстанции составила 11 [0.10;0.18] мм<sup>2</sup> справа и 11 [0.10;0.18] мм<sup>2</sup> слева.

Для расчета оптимального порога площади черной субстанции, позволяющего выявлять пациентов с болезнью Паркинсона, проведен ROC – анализ (рис.4). Оптимальное пороговое значение площади черной субстанции справа составил 49 мм<sup>2</sup> (Se = 95,7 %, Sp = 93,0%) и 54 мм<sup>2</sup> слева (Se = 95,7 %, Sp = 93,0%). Расчет прогностической эффективности маркера оценивался с помощью площади AUC под ROC – кривой, которая составила 0,90 (95% ДИ 0,84 – 0,95) справа и 0,93 (95% ДИ 0,88 – 0,97) слева и свидетельствовала о том, что выявленный нами нейровизуализационный признак является отличным качеством модели классификации.

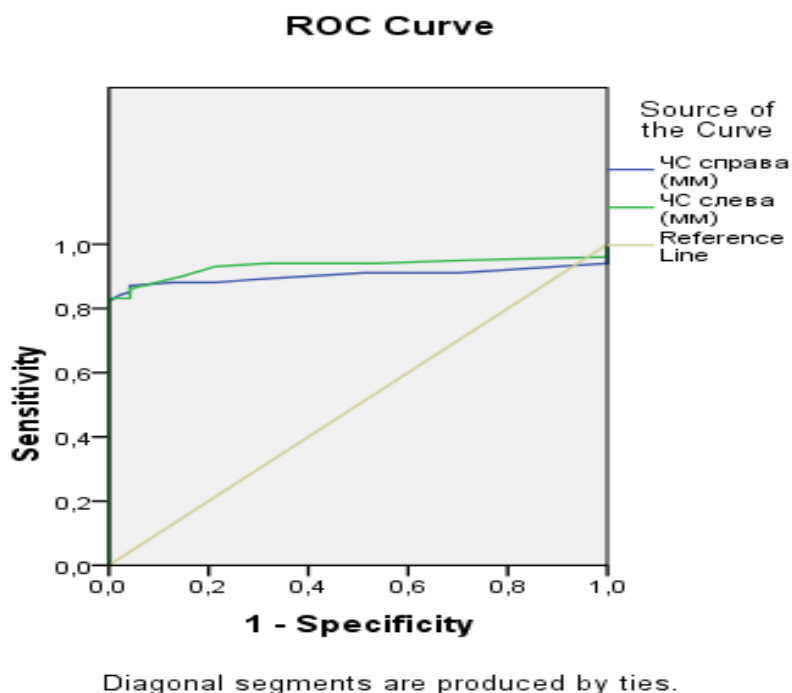


Рисунок 4 - Характеристическая кривая для оценки эффективности транскраниальной сонографии в выявлении изменений черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона (Se = 95,7 % справа и слева)

Проведен анализ информативности ультразвукового критерия увеличения площади черной субстанции, используемого для выявления болезни Паркинсона, с помощью четырехпольной таблицы для оценки эффективности диагностических исследований (табл. 4). В качестве референсного теста наличия болезни Паркинсона использовались результаты клинического обследования, а в качестве тестируемого метода – результаты транскраниальной сонографии. Отрицательным результатом клинического обследования считалось отсутствие клинических признаков болезни Паркинсона, положительным результатом – наличие клинических признаков болезни Паркинсона.

На основании данных табл. 4 произведен расчет операционных характеристик теста, позволяющих оценить эффективность транскраниальной сонографии как диагностического метода.

На основании рассчитанных показателей, представленных в табл.5, можно сделать заключение, что транскраниальная сонография характеризуется высоким

уровнем чувствительности (95,7%), специфичности (93,0%) и диагностической точности (93,9%) в выявлении ультразвуковых признаков наличия увеличения площади черной субстанции, у пациентов с болезнью Паркинсона.

Таблица 4 - Четырехпольная таблица для оценки эффективности транскраниальной сонографии

Результат клинического обследования	Положительный результат транскраниальной сонографии, количество пациентов		Отрицательный результат транскраниальной сонографии, количество пациентов	
	Справа	Слева	Справа	Слева
Положительный	Истинно положительный 45	Истинно положительный 45	Ложноотрицательный 2	Ложноотрицательный 2
Отрицательный	Ложноположительный 13	Ложноположительный 14	Истинно отрицательный 88	Истинно отрицательный 87

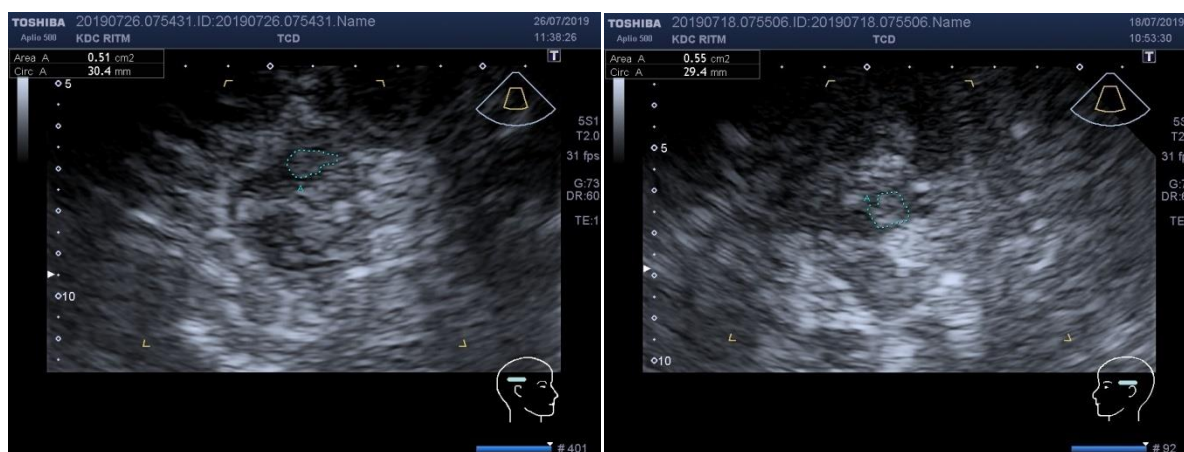
Таблица 5 - Операционные характеристики транскраниальной сонографии как метода выявления пациентов с болезнью Паркинсона

Операционные характеристики теста	Расчет и количественное значение показателя
Чувствительность	Se справа = $(ИП/ИП+ЛО) \times 100\% = 95.7\%$ Se слева = $(ИП/ИП+ЛО) \times 100\% = 95.7\%$
Специфичность	Sp справа = $(ИО/(ИО+ЛП)) \times 100\% = 86.12\%$ Sp слева = $(ИО/(ИО+ЛП)) \times 100\% = 86.13\%$
Диагностическая точность	Ac справа = $(ИП+ИО)/(ИП+ИО+ЛП+ЛО) \times 100\% = 93.9\%$ Ac слева = $(ИП+ИО)/(ИП+ИО+ЛП+ЛО) \times 100\% = 93.9\%$

## Продолжение таблицы 5

Операционные характеристики теста	Расчет и количественное значение показателя
Прогностическая ценность положительного результата	$PPV_{\text{справа}} = (ИП/(ИП+ЛП)) \times 100\% = 77.50\%$ $PPV_{\text{слева}} = (ИП/(ИП+ЛП)) \times 100\% = 76.27\%$
Прогностическая ценность отрицательного результата	$NPV_{\text{справа}} = (ЛО/(ЛО+ИО)) \times 100\% = 2\%$ $NPV_{\text{слева}} = (ЛО/(ЛО+ИО)) \times 100\% = 2.2\%$
Отношение правдоподобия положительного результата	$LR(+)\text{ справа} = Se / (1-Sp) = 1.1$ $LR(+)\text{ слева} = Se / (1-Sp) = 1.1$
Отношение правдоподобия отрицательного результата	$LR(-)\text{ справа} = Se / (1-Sp) = 0,85$ $LR(-)\text{ слева} = Se / (1-Sp) = 0,85$

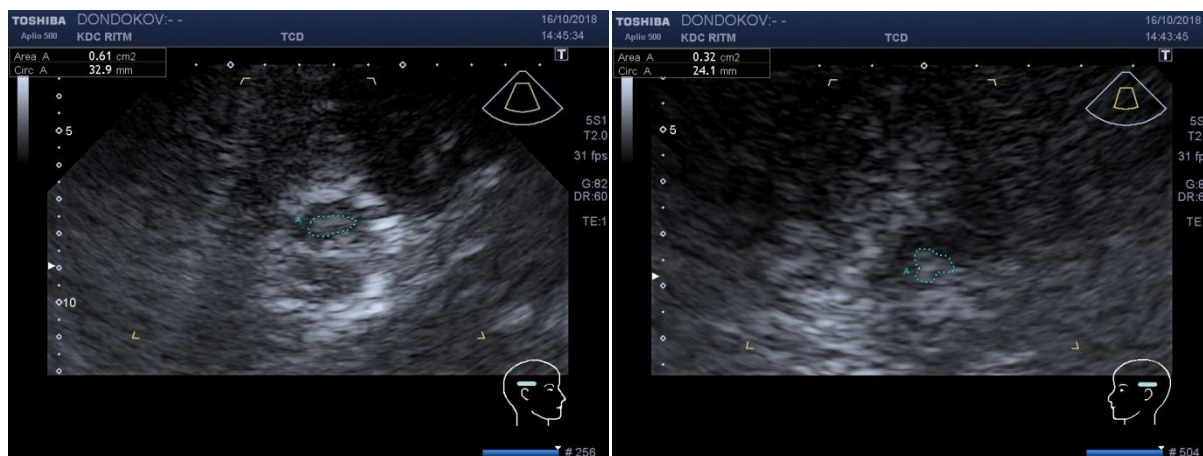
При проведении транскраниальной сонографии структур головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона Becker G. et. al. (1994) были выделены два эхографических варианта площади черной субстанции: 1) симметричный, когда феномен гиперэхогенности одинаково увеличен как справа, так и слева (площадь более 20 мм<sup>2</sup>), либо разница площадей составляет не более 10% (рис.5); 2) асимметричный, когда феномен гиперэхогенности превышает площадь 20 мм<sup>2</sup> на одной из сторон, либо разница площадей превышает 10% (рис.6).



а

б

Рисунок 5 - Ультразвуковое изображение симметричного варианта изменения черной субстанции (а– справа; б – слева)



а

б

Рисунок 6 - Ультразвуковое изображение асимметричного варианта изменения черной субстанции (а – справа; б – слева)

Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от варианта эхографического изменения площади черной субстанции (симметричный, асимметричный) (табл. 6).

Анализ полученных данных показал, что количество асимметричных форм преобладает в каждой клинической группе. Статистически достоверно можно говорить о том, что это распределение неслучайно (обнаружена статистически значимая связь  $-\chi^2 = 12,894; p = 0,002$ ).

Как следует из данных, приведенных в табл. 6, симметричный вариант встречался при акинетико-ригидной форме в 4 (28,6%) случаях, а асимметричный в 32 (36,8%), но в этих долях не обнаружено статистически достоверных различий по z-критерию ( $p > 0,05$ ).

Наличие связи между клинической формой и эхографическим вариантом изменения черной субстанции выявлено при смешанной и дрожательной формами. При дрожательной форме все наблюдения имели асимметричный вариант черной субстанции 32 (36,8%). Симметричный вариант черной субстанции при смешанной форме болезни Паркинсона наблюдался в 10 (71,4%) случаях, а асимметричный в 23 (26,4%). Эти доли статистически значимо различаются по z-критерию ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6 - Эхографические варианты изменений черной субстанции при разных клинических формах заболевания, n (%)

Клиническая форма	Симметричный эхографический вариант, n=14	Асимметричный эхографический вариант, n=87	Всего, n =101
Акинетико-ригидная, n = 36	4(28,6%)*	32(36,8%)*	36(35,6%)
Смешанная, n = 33	10(71,4%)**	23(26,4%)**	33(32,7%)
Дрожательная, n = 32	0(0%)**	32(36,8%)**	32(31,7%)
	14(100%)	87(100%)	101(100%)

Примечание: n – число обследованных больных в группе;  $\chi^2 = 12,894$  ( $p=0,002$ );  $p^* > 0,05$ ;  $p^{**} < 0,05$  по z-критерию

Полученные данные могут говорить о том, что симметричный вариант черной субстанции обладает меньшей информативностью как диагностический критерий наличия изменений черной субстанции при всех клинических формах болезни Паркинсона по сравнению с асимметричным вариантом, являющимся ультразвуковым критерием наличия смешанной или дрожательной формы

болезни Паркинсона. Отсутствие изменений в черной субстанции еще не свидетельствует об отсутствии болезни Паркинсона.

Большое значение в практике невролога и других специальностей имеет оценка интенсивности прогрессирования болезни Паркинсона и эффективности проводимого лечения. Международным критерием для данного анализа является шкала Хен - Яр, учитывающая стадии заболевания.

Нами проведен анализ изменения черной субстанции в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен - Яр (табл. 7).

Оказалось, у большинства пациентов с I стадией заболевания эхографическая картина черной субстанции была не изменена (68,75%); в единичных случаях зафиксировали ее изменение по асимметричному типу у 4,2% пациентов и по симметричному – у 14,3%.

При более тяжелых стадиях (II и III) болезни Паркинсона по шкале Хен - Яр отмечается преобладание пациентов с измененной эхографической картиной черной субстанции и в единичных случаях – без патологии. Причем чаще регистрировали асимметричную эхографическую форму черной субстанции на II стадии болезни Паркинсона (67,6 % больных на II стадии) и симметричную на III стадии (50 % – на III стадии).

Таблица 7 - Изменения черной субстанции в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен - Яр, n (%)

Стадия	Симметричный эхографический вариант, n=14	Асимметричный эхографический вариант, n=72	Черная субстанция не изменена, n=16
I стадия, n = 15	1(7,2%)	3(4,2%)	11(68,75%)
II стадия, n = 55	6(42,8%)	48(67,6%)	1(6,25%)
III стадия, n = 31	7(50%)	20(28,2%)	4(25%)
Итого: 101(100%)	14(100%)	72(100%)	16(100%)

Примечание: n – число обследованных больных;  $\chi^2 = 51,343$ ;  $p = 0,001$ .

Полученные результаты свидетельствуют о том, что черная субстанция на ранних стадиях заболевания претерпевает наименьшие изменения. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс начинает вовлекаться большая часть нейронов черной субстанции (в месте гибели нейронов начинает накапливаться железо и черная субстанция становится еще более доступной для ультразвуковой визуализации), о чем свидетельствует увеличение количества числа измененной черной субстанции на более поздних стадиях.

### **3.2. Результаты анализа ультразвуковых и лабораторных методов исследования коморбидных состояний при болезни Паркинсона**

Целью данного этапа работы явилось изучение влияния некоторых параметров атерогенеза на клинические проявления болезни Паркинсона.

Вопросы сочетания нейродегенеративных заболеваний и цереброваскулярных расстройств (коморбидности) у лиц пожилого возраста продолжают оставаться сложной клинико-диагностической проблемой. При этом изучение возможности влияния гипер- и гипохолестеринемии на клинические формы и темпы прогрессирования болезни Паркинсона имеют особую актуальность и важность.

Известными маркерами атеросклероза являются высокие показатели уровня ОХ, ХС ЛПНП, низкие показатели ХС ЛПВП и увеличение толщины внутренней оболочки сосудистой стенки (комплекса интима-медиа) на уровне бифуркации общей сонной артерии.

Для оценки роли ультразвуковых и лабораторных методов исследования коморбидных состояний при болезни Паркинсона был проведен сравнительный анализ показателей уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, толщины комплекса интима-медиа экстракраниального отдела брахиоцефальных сосудов с обеих сторон и частоты встречаемости внутрипросветных сосудистых образований (атеросклеротические бляшки) у пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов

группы сравнения, в которую вошли пациенты с хронической ишемией головного мозга без признаков паркинсонизма (таблица 8).

Таблица 8 - Показатели липидного обмена, толщины КИМ и наличие внутрипросветных образований (атеросклеротические бляшки) у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (болезнь Паркинсона) (n=101)	Группа сравнения (ХИМ без признаков паркинсонизма) (n=52)	p
Возраст	63,6	63,2	0,900956
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,2	6,1±1,1	0,0000
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7±0,8	3,5±1,3	0,000049
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1-1,5)	1,2 (1,0-1,3)	0,141841
Толщина КИМ справа, мм	1,0 (0,8-1,2)	1,2 (0,85-1,3)	0,003623
Толщина КИМ слева, мм	1,0 (0,8-1,2)	1,2 (0,85-1,3)	0,05936
Наличие внутрипросветных сосудистых образований	(12) 37,5%	(40) 76,9%	0,000336

Примечание: критерии значимости при  $p < 0,05$

Данные, представленные в табл. 8, свидетельствовали о более низком уровне ОХ и его фракции – ХС - ЛПНП в основной группе в отличие от группы сравнения, что имеет статистически значимые отличия ( $p=0,000049$ ). В нашем исследовании не выявлено статистически значимых отличий между показателями уровня ХС ЛПВП у пациентов обеих групп ( $p=0,141841$ ).

Анализ проведенного исследования может говорить о том, что пациенты с болезнью Паркинсона менее подвержены атерогенезу, чем пациенты с хронической ишемией головного мозга без признаков паркинсонизма, что является благоприятным фактором, поскольку атеросклеротические изменения могут усугублять или видоизменять клиническую картину основного заболевания.

Кроме исследования липидного профиля нами изучена толщина комплекса интима-медиа и частота встречаемости внутрипросветных образований у пациентов с болезнью Паркинсона и в группе сравнения (рис. 7 ,8,9).

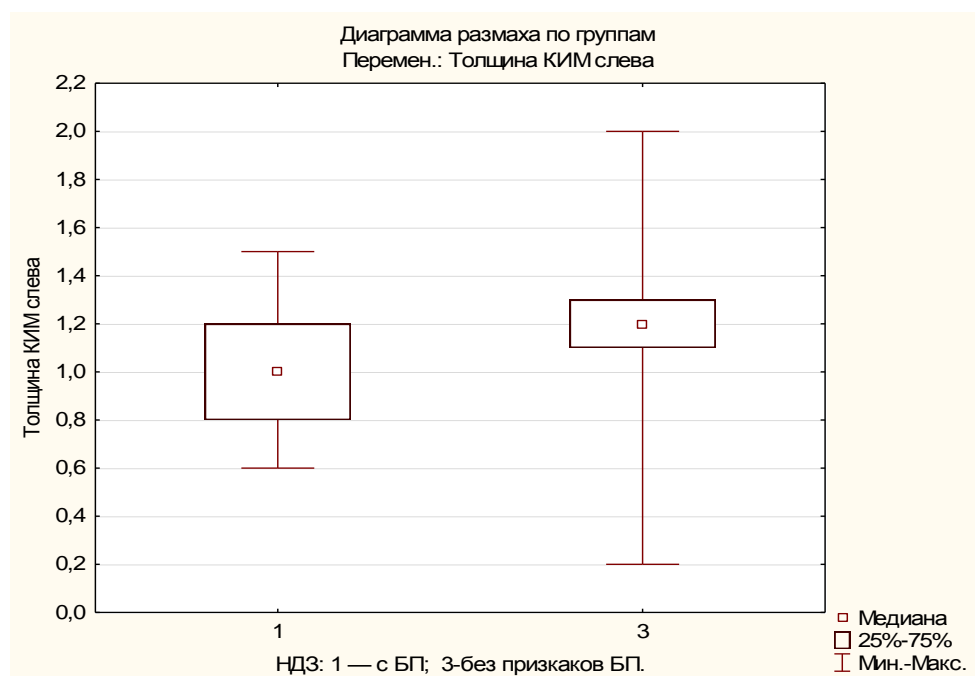


Рисунок 7 - Диаграмма. Толщина комплекса интима-медиа на уровне сонной артерии справа у пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с хронической ишемией головного мозга без признаков паркинсонизма.



Рисунок 8 - Диаграмма. Толщина комплекса интима-медиа на уровне сонной артерии слева у пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов с хронической ишемией головного мозга без признаков паркинсонизма

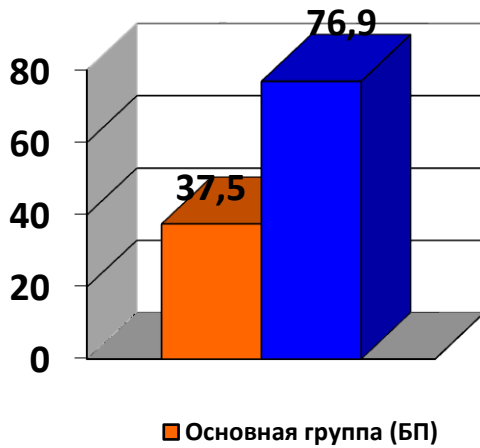


Рисунок 9 - Частота встречаемости атеросклеротических бляшек в основной группе и группе сравнения, %

Согласно нашему исследованию в основной группе толщина комплекса интима-медиа была ниже и частота встречаемости атеросклеротических бляшек в

просвете сосудов зарегистрирована в 2,05 раза реже, чем у пациентов группы сравнения, в которую вошли пациенты с ХИМ без признаков паркинсонизма.

Эти показатели сочетаются с вышеприведенными данными о том, что уровень атерогенеза у пациентов с болезнью Паркинсона ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) и подтверждают сведения том, что уровень липидного обмена напрямую влияет на толщину комплекса интима-медиа и частоту встречаемости атеросклеротических бляшек.

Далее мы сравнили показатели липидного обмена и результаты проведенного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с болезнью Паркинсона, в зависимости от тяжести состояния по шкале Хен - Яр и представили их в таблице 9.

Таблица 9 - Показатели липидного обмена, толщины комплекса интима-медиа у пациентов с различной степенью тяжести болезни Паркинсона по шкале Хен - Яр

Показатель	I стадия (n=15)	II стадия (n=55)	III стадия (n=31)	Ранговый ДА Краскела- Уоллиса(H)	p
Общий холестерин, ммоль/л.	4,8 ±1,2	5,1±1,1	4,1±0,9	6,233858	0,0443
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л.	2,6±0,9	2,9±0,8	2,7±0,9	0,2759904	0,8711

Примечание: критерии значимости при  $p < 0,05$ .

Продолжение таблицы 9

Показатель	I стадия (n=15)	II стадия (n=55)	III стадия (n=31)	Ранговый ДА Краскела- Уоллиса(H)	p
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л.	1,1 (1,0-1,5)	1,2 (1,2-1,8)	1,1 (1,1-1,2)	2,853180	0,2401
Толщина КИМ справа, мм	0,9 (0,6-1,1)	1 (0,8-1,3)	0,9 (0,9-1,1)	1,479273	0,4773
Толщина КИМ слева, мм	0,9 (0,6-1,1)	1 (0,8-1,3)	0,9 (0,9-1,1)	1,479273	0,4773

Примечание: критерии значимости при  $p < 0,05$ .

Из приведенных в таблице данных следует, что показатели ОХ находились в пределах референсных значений (3,63-5,1 ммоль/л) у пациентов с болезнью Паркинсона. Максимальные значения общего холестерина зарегистрированы при II стадии заболевания по шкале по Хен - Яр ( $5,1 \pm 1,1$  ммоль/л), тогда как небольшое снижение содержания общего холестерина отмечено при III стадии по Хен - Яр болезни Паркинсона ( $4,1 \pm 0,7$  ммоль/л), но достоверность различий между сопоставляемыми группами была не столь высокой. Показатели уровня ХС-ЛПВП, уровня ХС-ЛПНП и толщины комплекса интима-медиа справа и слева между сравниваемыми группами не имели статистической значимости ( $p = 0,24; 0,87; 0,27$ ).

Учитывая полученные данные, мы можем говорить, что уровень липидного обмена не оказывает существенного влияния на степень тяжести (по шкале Хен - Яр) двигательных проявлений при болезни Паркинсона.

Следующий этап работы заключался в исследовании уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и толщины комплекса интима-медиа в зависимости от разных клинических форм болезни Паркинсона (табл. 10).

Таблица 10 - Показатели липидного обмена, толщины комплекса интима-медиа у пациентов с различной клинической формой болезни Паркинсона

Показатель	Акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона (n=36)	Дрожательная форма болезни Паркинсона (n=32)	Смешанная форма болезни Паркинсона (n=33)	Ранговый ДА Краскела-Уоллиса(H)	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,5±1,0	4,6±0,5	5,0±1,5	1,399363	0,4967
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,8	2,9±0,5	2,6±0,1	1,145176	0,5641
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1-1,55)	1,4 (1,2-1,6)	1,15 (1,1-1,47)	1,605484	0,4481
Толщина комплекса интима-медиа справа, мм	1,0 (0,7-1,2)	0,8 (0,7-0,9)	1,0 (0,8-1,2)	2,553084	0,2790
Толщина комплекса интима-медиа слева, мм.	1,0 (0,7-1,2)	0,8 (0,7-0,9)	1,0 (0,8-1,2)	2,553084	0,2790

Примечание: критерии значимости при  $p < 0,05$

Анализ представленных в таблице данных показал, что максимальная концентрация уровня общего холестерина отмечена при смешанной (акинетико - ригидно - дрожательной) форме болезни Паркинсона ( $5,0 \pm 1,4$  ммоль/л). В то же время при данной форме зарегистрирован минимальный уровень ХС ЛПНП ( $2,6 \pm 0,1$  ммоль/л). Однако статистически значимых различий между клиническими группами по всем анализируемым показателям липидного обмена и данных дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий не выявлено, что может говорить об отсутствии связи между уровнем атерогенеза и клиническими формами болезни Паркинсона.

Заключительным этапом данного раздела исследования явился анализ частоты встречаемости атеросклеротических бляшек у пациентов основной группы на различных стадиях болезни Паркинсона и при разных клинических формах болезни Паркинсона (Таблица 11 и 12).

Таблица 11 - Показатели частоты встречаемости внутрипросветных образований у пациентов на различных стадиях болезни Паркинсона

Показатель	I стадия по Хен-Яр (n=15)	II стадия по Хен-Яр (n=55)	III стадия по Хен-Яр (n=31)	Пирс она Хи-квадрат	p	M-П Хи-квадрат	p
Наличие внутрипросветных сосудистых образований (атеросклеротические бляшки)	4	5	2	0,016 1649	0,99 195	0,01 626 70	0,991 90

Примечание: критерии значимы при  $p < 0,05$ .

Согласно полученным данным нет статистически значимого отличия по частоте встречаемости внутрипросветных образований между различными стадиями по Хен-Яр ( $\chi^2 = 0,016$ ;  $p = 0,99$ ), что может говорить о том, что уровень атерогенеза не влияет на степень тяжести болезни Паркинсона.

Таблица 12 - Показатели частоты встречаемости внутрипросветных образований у пациентов при разных клинических формах болезни Паркинсона

Показатель	Акинетик о- ригидная форма болезни Паркинсо на (n=36)	Дрожатель ная форма болезни Паркинсо на (n=32)	Смешанн ая форма болезни Паркинсо на (n=33)	Пирс она Хи- квад рат	p	М- П Хи- ква дра т	p
Наличие внутрипросветн ых сосудистых образований (атеросклеротич еские бляшки)	6	0	5	3,854 870	0,14 552	5,43 950 4	0,06 589

Примечание: критерии значимы при  $p < 0,05$ .

Данные таблицы 12 так же свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий встречаемости атеросклеротических бляшек при разных клинических формах болезни Паркинсона ( $\chi^2 = 3,854$ ;  $p = 0,14$ ), что может говорить о том, что уровень атерогенеза у пациентов с болезнью Паркинсона не зависит от клинической формы заболевания.

Результаты ультразвуковых и лабораторных исследований данного раздела работы, свидетельствуют о снижении показателей атерогенеза при болезни Паркинсона, отсутствии связи между всеми анализируемыми показателями

уровня липидного обмена (ОХ, ХС ЛПНП, ХС-ЛПВП, толщина комплекса интима-медиа справа и слева) и клиническими формами болезни Паркинсона, и наличия статистически значимой зависимости уровня общего холестерина в крови пациентов с болезнью Паркинсона и степени тяжести двигательных расстройств по классификации Хен - Яр.

### **3.3. Результаты комплексной оценки параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией.**

Целью данного раздела работы явилась оценка параметров мозгового кровотока и показатели цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией.

Так как болезнь Паркинсона - это удел лиц преклонного возраста, то идиопатическая болезнь Паркинсона может протекать в сочетании с другими нейродегенеративными и (или) сосудистыми заболеваниями головного мозга.

На сегодняшний день определение роли сосудистого компонента в рамках нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона является целесообразным и своевременным вопросом изучения влияния цереброваскулярной патологии на течение заболевания, способствуя повышению информативности в установлении идиопатической болезни Паркинсона, а также установлению патогенетического звена в развитии болезни Паркинсона.

В исследовании проводили анализ основных параметров кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с болезнью Паркинсона и групп сравнения, сопоставленных с референсными значениями основных параметров кровотока в средней мозговой артерии здоровых людей в возрасте от 40 лет и старше [38] (таблица 13).

В качестве основных параметров кровотока использовались :

$V_{ps}$ - пиковая систолическая скорость кровотока;

$V_{ed}$  –максимальная конечная диастолическая скорость кровотока;

TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока;

RV- индекс резистентности;

VRhyper CO<sup>2</sup>- индекс реактивности на гиперкапнию.

Таблица 13 - Характеристика основных показателей кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и групп сравнения

Показатели кровотока и нагрузочных тестов	Идиопатическая болезнь Паркинсона n=24 Me (Q1–Q3)	Сосудистый паркинсонизм n=21 Me (Q1–Q3)	Цереб्रो-васкулярные расстройства n=26 Me (Q1–Q3)	Сочетание БП и цереб्रो-васкулярных расстройств n = 77, Me (Q1–Q3)	Уровень статистической значимости
$V_{ps}$ , см/с справа (при норме 94-111)	110,0 (110,0-116,0)	82,0 (66,0-102,0)	74,0 (64,0-92,0)	63,0 (47,0-85,0)	p1-2 =0,001 p1-3=<0,001 p1-4=<0,001 p2-3= 0,284 p2-4=0,048 p3-4=0,109
$V_{ps}$ , см/с слева (при норме 94-111)	109,0 (101,0-121,0)	74,0 (63,0-104,0)	77,0 (70,0-88,0)	65,0 (48,0-83,0)	p1-2 =0,003 p1-3=<0,001 p1-4=<0,001 p2-3= 0,765 p2-4=0,677 p3-4=0,035
$V_{ed}$ , см/с справа(при норме 33-50)	42,5 (41,0-45,0)	33,0 (25,0-45,0)	29,0 (20,0-37,0)	24,0 (18,0-33,0)	p1-2 = 0,001 p1-3=<0,001 p1-4=<0,001 p2-3= 0,134 p2-4=0,032 p3-4=0,295
$V_{ed}$ , см/с слева(при норме 33-50)	43,0 (39,0-47,0)	33,0 (20,0-48,0)	27,0 (21,0-35,0)	25,0 (16,0-34,0)	p1-2 = 0,001 p1-3=<0,001 p1-4=<0,001 p2-3= 0,315 p2-4=0,135 p3-4=0,466

Примечание: статистически значимые различия при  $P < 0,0083$ ;

## Продолжение таблицы 13

Показатели кровотока и нагрузочных тестов	Идиопатическая болезнь Паркинсона n=24 Me (Q1-Q3)	Сосудистый паркинсонизм n=21 Me (Q1-Q3)	Цереброваскулярные расстройства n=26 Me (Q1-Q3)	Сочетание БП и цереброваскулярных расстройств n = 77, Me (Q1-Q3)	Уровень статистической значимости
TAMX, см/с справа (при норме 55-73)	73,0 (71,0-77,0)	35,0 (29,0-44,0)	31,0 (26,0-39,0)	20,0 (12,0-34,0)	p1-2 = <0,001 p1-3 = <0,001 p1-4 = <0,001 p2-3 = 0,535 p2-4 = 0,041 p3-4 = 0,013
TAMX, см/с слева (при норме 55-73)	72,0 (68,0-76,0)	28,0 (19,0-49,0)	35,0 (24,0-40,0)	22,0 (13,0-27,0)	p1-2 = <0,001 p1-3 = <0,001 p1-4 = <0,001 p2-3 = 0,542 p2-4 = 0,027 p3-4 = <0,001
RV справа (при норме - 0,1)	0,00 (-11,0-0,00)	-1,00 (-4,0-0,00)	-2,5 (-8,0- -2,0)	0,00 (-8,0-0,00)	p1-2 = 0,467 p1-3 = 0,515 p1-4 = 0,273 p2-3 = 0,881 p2-4 = 0,768 p3-4 = 0,345
RV слева (при норме - 0,1)	0,00 (-8,0-0,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (-6,0-3,0)	0,00 (13,0-0,00)	p1-2 = 0,002 p1-3 = 0,214 p1-4 = 0,129 p2-3 = 0,252 p2-4 = 0,049 p3-4 = 0,389
VRhyperCO <sup>2</sup> справа, %.(при норме >1,5%)	5,5 (2,0-8,0)	-1,0 (-2,0-0,00)	-2,0 (-4,0- -1,00)	5,0 (3,0-10,0)	p1-2 = <0,001 p1-3 = <0,001 p1-4 = 0,941 p2-3 = 0,063 p2-4 = <0,001 p3-4 = <0,001
VRhyperCO <sup>2</sup> слева, %.(при норме >1,5%)	4,0 (2,0-6,0)	-1,0 (-2,0- -1,00)	-1,0 (-5,0- -1,00)	5,0 (2,0- 10,0)	p1-2 = <0,001 p1-3 = <0,001 p1-4 = 0,250 p2-3 = 0,095 p2-4 = <0,001 p3-4 = <0,001

Как следует из приведенных в таблице 13 данных, основные показатели мозгового кровотока (Vps, Ved, TAMX), показатели цереброваскулярной

реактивности ( $VR_{\text{hyperCO}_2}$ , RV) у пациентов с идиопатической болезни Паркинсона были в пределах референсных значений, полученных в популяции людей, в возрасте от 40 лет и старше, не страдающими сосудистыми заболеваниями, приводящими к хронической ишемии мозга.

Статистически значимые отличия между основными показателями мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ , TAMX) были выявлены между пациентами с идиопатической болезнью Паркинсона и группой пациентов с сосудистым паркинсонизмом ( $p = 0,001$ ), между пациентами с идиопатической болезнью Паркинсона и группой пациентов с цереброваскулярными расстройствами ( $p = 0,001$ ) и между пациентами с идиопатической болезнью Паркинсона и группой людей, имеющих сочетание болезни Паркинсона и церебро-васкулярных расстройств ( $p = 0,001$ ).

Между показателями, характеризующими цереброваскулярную реактивность статистически значимые отличия выявлены по показателю  $VR_{\text{hyperCO}_2}$  (индекс реактивности на гиперкапнию) между пациентами с идиопатической болезнью Паркинсона и сосудистым паркинсонизмом ( $p = 0,002$ ), между пациентами с идиопатической болезнью Паркинсона и цереброваскулярными расстройствами ( $p = 0,001$ ), а также между группой пациентов с сосудистым паркинсонизмом и группой, имеющей сочетание цереброваскулярных расстройств и болезнь Паркинсона ( $p = 0,001$ ). По показателю, характеризующему резерв вазодилатации (RV), статистически значимых отличий между группами не выявлено.

В результате проведенного исследования так же установлено, что показатель цереброваскулярной реактивности ( $VR_{\text{hyperCO}_2}$ ) встречается неизменным в группе пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона в 87,5% случаев; в группе пациентов, имеющих сочетание болезни Паркинсона и цереброваскулярных расстройств, - в 77,9% случаев; у пациентов с сосудистым

паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами этот показатель изменен в 100% случаев.

Как известно, церебральные сосудистые нарушения могут видоизменять клиническую картину пациентов с болезнью Паркинсона, способствуя, в том числе, ранней манифестации и быстрому прогрессированию когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона, преждевременному развитию деменции, усилению других симптомов болезни и ранней инвалидизации пациентов с болезнью Паркинсона и существенным дифференциально-диагностическим проблемам в установлении идиопатической болезни Паркинсона [63].

По итогам нашего исследования у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона основные показатели мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ ,  $TAMX$ ) и показатели цереброваскулярной реактивности ( $VR_{hyperCO^2}$ ,  $RV$ ) были в пределах референсных значений, что может говорить об отсутствии нарушений и хорошей функциональной устойчивости системы кровообращения головного мозга пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона.

В полученных данных, о состоянии кровотока у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона, в группах с сосудистым вторичным паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами, имело место снижение показателей мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ ,  $TAMX$ ) и снижение показателя цереброваскулярной реактивности ( $VR_{hyperCO^2}$ ) в сочетании с сохранением показателя резерва церебральной вазодилатации ( $RV$ ), который не имел статистически значимых отличий между группами. Поскольку вегетативные механизмы ауторегуляции при болезни Паркинсона достаточно не изучены, возможно, можно говорить о его меньшей чувствительности в ответ на гиперкапническую нагрузку. Полученные данные позволяют говорить о нарушениях в системе кровоснабжения головного мозга и нарушении функциональной устойчивости системы регуляции мозгового кровообращения

(отсутствия резерва мозгового кровообращения) у пациентов с сосудистым вторичным паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами.

У пациентов, имеющих сочетание болезни Паркинсона с цереброваскулярными расстройствами, все показатели мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ , TAMX) были снижены и достоверно отличались от аналогичных показателей группы пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона ( $p = 0,001$ ), в отличие от показателя цереброваскулярной реактивности ( $VR_{hyperCO^2}$ ), который оставался в пределах нормальных значений и статистически не отличался от показателей основной группы (группа пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона).

Но были выявлены статистически значимые отличия по показателю, характеризующему цереброваскулярную реактивность ( $VR_{hyperCO^2}$ ), между пациентами с сосудистым паркинсонизмом и имеющими сочетание болезни Паркинсона и цереброваскулярных расстройств и между группой пациентов с цереброваскулярными расстройствами и имеющими сочетание болезни Паркинсона и цереброваскулярных расстройств ( $p = 0,001$ ).

## Глава 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона – это наиболее распространенное, хроническое, нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением черной субстанции головного мозга, которое приводит к недостатку дофамина и характеризуется выраженным двигательным недостатком и усиливающейся степенью инвалидизации [15].

В основе заболевания лежит дегенерация нейронов черной субстанции и снижение уровня дофамина в базальных ганглиях (хвостатом ядре, зрительном бугре, чечевицеобразном ядре – скорлупе и бледном шаре), где обнаруживается гибель нервных клеток с перерождением их аксонов и с пролиферацией вокруг них глиозных клеток [19;60].

В верификации диагноза болезни Паркинсона применяются оценочные признаки Общества болезни Паркинсона Великобритании [2], включающие диагностику синдрома паркинсонизма, а также признаки, элиминирующие и доказывающие болезнь Паркинсона.

Между тем, в повседневной врачебной практике у пациентов старшей возрастной группы часто встречается сочетание нейродегенеративных заболеваний и цереброваскулярных расстройств.

Цереброваскулярная болезнь, проявляющаяся нарушением мозговой гемодинамики, и болезнь Паркинсона - два наиболее часто встречаемых коморбидных заболевания у лиц пожилого возраста [42]. Согласно литературным данным встречаемость патологии сосудов головного мозга при болезни Паркинсона варьирует от 12 до 86% [47].

Сочетание двух наиболее часто встречаемых коморбидных заболеваний создает сложности в выделении клинических симптомов главного и

«второстепенного» заболевания и приводит к не всегда аргументированному терапевтическому подходу [11].

Использование оценочных признаков диагностики болезни Паркинсона дает до 24% неправильных диагнозов данного нейродегенеративного заболевания [2].

В связи с этим, вопросы диагностики болезни Паркинсона на сегодняшний день не утратили своего значения и продолжают оставаться в центре внимания врачей различных специальностей и обосновывают разработку дополнительных показателей – в том числе с использованием методов лучевой диагностики – для усиления точности диагностики [23].

Современные методы нейровизуализации играют большую роль в диагностике болезни Паркинсона, предоставляя возможность визуализировать нейроанатомические и функциональные параметры этих расстройств, а также выявлять специфические для болезни биомаркеры, лежащие в основе нейродегенеративных процессов [40;61;123].

В связи с ограниченными возможностями МРТ для диагностики изменений черной субстанции при болезни Паркинсона (изменения в черной субстанции регистрируются на магнитно-резонансных томографах 3Тл-7Тл с применением протокола SWI) [61;123], исследование черной субстанции проводилось с использованием ультразвуковых модальностей, включающих транскраниальную сонографию [57;71;131] и ультразвуковое исследование показателей мозгового кровотока с использованием функциональных проб [27;38;46;90].

Транскраниальная сонография позволяет выявлять характерные изменения черной субстанции, однако возможности данной модальности полностью не реализованы. В частности, на сегодняшний день, отсутствует согласованность библиографических данных о корреляции площади черной субстанции и клинических форм, а также стадии прогрессирования болезни Паркинсона.

На сегодняшний день, метод транскраниальной ультрасонографии, занимает ведущее значение в диагностике сосудистых поражений головного мозга и является единственным неинвазивным методом нейровизуализации в реальном времени для оценки характеристик кровотока в базальных интрацеребральных сосудах, который добавляет физиологическую информацию в структурную визуализацию. Расширенные обследования, такие как тестирование цереброваскулярной реактивности, помогают врачам определить механизмы заболевания, планировать и контролировать лечение, а также определять прогноз [56].

В литературе освещается вопрос о роли транскраниального дуплексного сканирования в дифференциальной диагностике идиопатической болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма [128]. Однако ряд работ оспаривают изменения некоторых параметров кровотока и рекомендуют дополнительные исследования для подтверждения их роли в диагностике болезни Паркинсона [118].

Таким образом, основной целью проведенной работы явилось совершенствование диагностики болезни Паркинсона путем использования современных модальностей ультразвуковой диагностики в оценке состояния черной субстанции и мозгового кровотока.

Для достижения поставленной в научно-квалификационной работе цели в клиническое исследование включено 148 человек. Основную группу составили 101 человек с клинически верифицированным диагнозом болезнь Паркинсона, которая была разделена на две подгруппы: первую оставили 24 пациента с идиопатической болезнью Паркинсона без какой – либо сопутствующей патологии, вторую - составили 77 человек, имеющих сочетание болезни Паркинсона с цереброваскулярной патологией. Среди пациентов основной группы 69 (69,0%) женщин и 32 (32,0%) – мужчины. Возраст обследуемых варьировал от 49 до 79 лет, средний  $58,82 \pm 5,29$  [Me = 44; Mo = 60; K-S  $p < 0,01$ ;

Lilliefors  $p < 0,01$ ] лет. Группу сравнения составили 47 человек, из которых 21 пациент с сосудистым паркинсонизмом (группа сравнения №1), 26 пациентов - с хронической ишемией головного мозга без явлений паркинсонизма (группа сравнения №2).

В связи с малочисленностью группы больных молодого возраста и преобладанием лиц старшего возраста, была проведена повторная рандомизация, результатом которой стало объединение этих подгрупп в две группы: средний возраст (35-59 лет) в которую вошли 28 человек, среди которых 17 женщин и 11 мужчин и старшая возрастная группа (60 лет и более) которую составили 73 человека, среди которых 52 женщины и 21 мужчина. Обращает на себя внимание то, что среди всех пациентов с болезнью Паркинсона преобладают лица старшей возрастной группы (73%).

В зависимости от клинических проявлений все пациенты были распределены следующим образом: 36 (36%) – с акинетико-ригидной формой заболевания, 32 (32%) – дрожательной и 33 (33%) – смешанной (акинетико – ригидно - дрожательной). Согласно классификации стадий болезни Паркинсона по шкале Хен - Яр (1967) все пациенты были распределены следующим образом в зависимости от степени двигательных нарушений: I стадия по шкале Хен - Яр - 15 (14,8%) человек, II стадия – 55 (54,4%) и III стадия – 31 (30,6%). В нашем исследовании не было пациентов с IV и V стадиями заболевания по шкале Хен - Яр.

Всем исследуемым больным, помимо физикального обследования проводили: транскраниальную сонографию головного мозга с оценкой площади черной субстанции, дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальной системы с оценкой толщины комплекса интима-медиа и определения наличия внутрипросветных сосудистых образований (атеросклеротические бляшки), транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга с оценкой основных параметров кровотока,

лабораторные методы исследования с определением ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. Полученные данные подвергались статистической обработке.

На первом этапе работы проводилась оценка структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона с использованием транскраниальной сонографии. В 1995 году G. Becker et al. впервые описали эхоструктурную перестройку в ножках среднего мозга у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона в виде наличия расширенного сигнала повышенной эхогенности в анатомической области локализации черной субстанции, что было обозначено как феномен гиперэхогенности черной субстанции [57;62;71;130].

Однако в данных работах нет анализа черной субстанции в зависимости от клинических форм болезни Паркинсона.

Ряд исследователей утверждают, что поздняя стадия болезни Паркинсона характеризуется особенно высокой частотой феномена гиперэхогенности черной субстанции (98%) и независимостью этого маркера по отношению к клиническим проявлениям. [11;70]. Тогда как, при ранней стадии болезни Паркинсона, феномен гиперэхогенности черной субстанции встречается чуть реже (80%), а площадь гиперэхогенной зоны зависит от прогрессирования заболевания [11;74].

Несмотря на это в проведенных ранее трудах нет отчетливых данных развития явления гиперэхогенности в зависимости от клинических форм и стадий болезни.

Согласно нашим данным достоверно чаще - на 42% ( $\chi^2 = 17,223$ ;  $p = 0,002$ .) регистрировался асимметричный вариант патологии черной субстанции. Асимметричный вариант изменений черной субстанции был превалирующим в каждой клинической группе больных с болезнью Паркинсона, чаще его регистрировали при акинетико-ригидной форме (40,3% случаев), и несколько реже - при дрожательной (30% случаев) и смешанной – (в 27,7%). Симметричный эхографический вариант изменений в черной субстанции чаще по сравнению с

нормальной картиной черной субстанции встречался при смешанной форме болезни Паркинсона (71,4 %) и несколько реже - при акинетико-ригидной форме болезни Паркинсона (28,6 %) ( $\chi^2 = 17,223$ ;  $p = 0,002$ ). Но вместе с тем, ни один случай симметричного варианта черной субстанции не был зафиксирован при дрожательной форме болезни Паркинсона.

Полученные данные могут говорить о том, что симметричный вариант черной субстанции обладает меньшей информативностью как диагностический критерий наличия изменений черной субстанции при всех клинических формах болезни Паркинсона, по сравнению с асимметричным вариантом, являющимся ультразвуковым критерием наличия смешанной или дрожательной формы болезни Паркинсона. Отсутствие изменений в черной субстанции еще не свидетельствует об отсутствии болезни Паркинсона.

Большое значение в практике невролога и других специальностей имеет оценка интенсивности прогрессирования болезни Паркинсона и эффективности проводимого лечения. Международным критерием для данного анализа является шкала Хен - Яр, характеризующая стадии заболевания.

У большинства пациентов с I стадией по Хен – Яр заболевания эхографическая картина черной субстанции была не изменена (68,75%). При более тяжелых стадиях (II и III) болезни Паркинсона чаще регистрировали асимметричную эхографическую форму черной субстанции на II стадии болезни Паркинсона (67,6 % больных на II стадии, 28,2 % – на III стадии) и симметричную на III стадии (42,8% больных на II стадии и 50 % – на III стадии).

Таким образом, можно говорить о том, что черная субстанция на ранних стадиях заболевания претерпевает наименьшие изменения. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс начинает вовлекаться большая часть нейронов черной субстанции (в месте гибели нейронов начинает накапливаться железо и черная субстанция становится еще более доступной для

ультразвуковой визуализации), о чем свидетельствует увеличение количества числа измененной черной субстанции на более поздних стадиях.

Результаты проведенного анализа изменения черной субстанции в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен - Яр еще раз подтверждают клиническую значимость асимметричной формы изменения черной субстанции и отражают тем самым изменение гомеостаза железа (процессы метаболизма железа) в черной субстанции.

На втором этапе работы было исследовано влияние некоторых параметров атерогенеза на клинические проявления болезни Паркинсона.

Нами был проведен сравнительный анализ показателей уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, толщины комплекса интима-медиа экстракраниального отдела брахиоцефальных сосудов с обеих сторон и оценена частота встречаемости внутрипросветных сосудистых образований (атеросклеротические бляшки) у пациентов с болезнью Паркинсона и пациентов группы сравнения, в которую вошли пациенты с хронической ишемией головного мозга без признаков паркинсонизма.

Полученные данные свидетельствовали о более низком уровне ОХ и его фракции – ХС - ЛПНП в основной группе в отличие от группы сравнения ( $p=0,000049$ ).

Наши результаты согласуются с работой Huang X. et al. (2010) , которые доказали, что снижение ХС ЛПНП приводит к повышению частоты болезни Паркинсона, и имеет в основе генетическую предрасположенность (аллель аполипопротеина  $\epsilon 2$ , непрямо коррелирует с уровнем ХС - ЛПНП крови и предрасполагает к развитию спорадической формы болезни Паркинсона) [12;99].

При анализе показателей толщины комплекса интима-медиа и частоты встречаемости атеросклеротических бляшек у пациентов с болезнью Паркинсона и группы сравнения, было выявлено, что толщина комплекса интима-медиа в

основной группе была ниже, а частота встречаемости атеросклеротических бляшек в просвете сосудов зарегистрирована в 2,05 раза реже, чем у пациентов группы сравнения, в которую вошли пациенты с ХИМ без признаков паркинсонизма.

В процессе исследования, было выполнено сравнение показателей липидного обмена и результатов дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с болезнью Паркинсона, в зависимости от тяжести состояния по шкале Хен – Яр и клинической формы заболевания.

Нам не было получено статистически значимых различий между клиническими группами по всем анализируемым показателям липидного обмена и данными дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенного влияния уровня липидного обмена на степень тяжести двигательных проявлений при болезни Паркинсона (по шкале Хен - Яр) и об отсутствии связи между уровнем атерогенеза и клиническими формами болезни Паркинсона.

Таки образом, на основании полученных данных, можно говорить о том, что пациенты с болезнью Паркинсона менее подвержены атерогенезу, чем пациенты с хронической ишемией головного мозга, что является благоприятным фактором, поскольку, как известно атеросклеротические изменения усугубляют или видоизменяют клиническую картину основного заболевания.

В настоящее время, существуют работы, в которых указывается, что основные показатели мозгового кровотока и показатели церебральной вазомоторной реактивности не меняются при болезни Паркинсона [89;90;100]. Так, в работе Martha F. Hanby и соавторов (2017) указывается, что вазомоторная реактивность, оцененная на фоне гипокапнического состояния, не отличается у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона по сравнению с референсными значениями группы контроля [100].

В то же время, имеются данные, что у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями происходит снижение скоростных параметров кровотока и возрастание индекса периферического сопротивления в бассейне средней мозговой артерии [38].

В работе Ајау Gupta и соавторов (2012) имеется информация, что риск инсульта увеличивается в 3,86 раза при изменении показателя цереброваскулярной реактивности, характеризующего резерв мозгового кровообращения [89].

Наряду вышеперечисленными данными имеется работа Т. Gurevich et al. [90], в которой указывается на то, что показатель цереброваскулярной реактивности при мультисистемной атрофии и болезни Паркинсона не имеет отличий от других нейродегенеративных заболеваний.

Других работ, представляющих сравнительную характеристику показателя цереброваскулярной реактивности при различных нейродегенеративных заболеваниях, не проводилось.

Противоречивостью имеющихся взглядов на роль цереброваскулярной патологии на клинику и течение болезни Паркинсона можно объяснить и использованием различных инструментальных методов оценки сосудистых изменений [8].

Таким образом, выявление особенностей церебральных сосудистых изменений (параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности) при нейродегенеративном процессе должно способствовать установлению патогенетического звена в развитии болезни Паркинсона.

По итогам нашего исследования у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона основные показатели мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ ,  $TAMX$ ) и показатели цереброваскулярной реактивности ( $VR_{hyperCO^2}$ ,  $RV$ ) были в пределах референсных значений, что может говорить об отсутствии нарушений и хорошей

функциональной устойчивости системы кровообращения головного мозга пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона.

В отличие от приведенных данных о состоянии кровотока у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона, в группах с сосудистым вторичным паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами имело место снижение показателей мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ ,  $TAMX$ ) и снижение показателя цереброваскулярной реактивности ( $VR_{hyperCO^2}$ ) в сочетании с сохранением показателя резерва церебральной вазодилатации ( $RV$ ), который не имел статистически значимых отличий между группами. Поскольку вегетативные механизмы ауторегуляции при болезни Паркинсона достаточно не изучены, возможно, можно говорить о его меньшей чувствительности в ответ на гиперкапническую нагрузку.

Полученные данные позволяют говорить о нарушениях в системе кровоснабжения головного мозга и нарушении функциональной устойчивости системы регуляции мозгового кровообращения (отсутствия резерва мозгового кровообращения) у пациентов с сосудистым вторичным паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами.

У пациентов, имеющих сочетание болезни Паркинсона с цереброваскулярными расстройствами, все показатели мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ ,  $TAMX$ ) были снижены и достоверно отличались от аналогичных показателей группы пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона ( $p=0,001$ ), в отличие от показателя цереброваскулярной реактивности ( $VR_{hyperCO^2}$ ), который оставался в пределах нормальных значений и статистически не отличался от показателей основной группы (группа пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона).

Но были выявлены статистически значимые отличия по показателю, характеризующему цереброваскулярную реактивность ( $VR_{hyperCO^2}$ ), между группой пациентов с сосудистым паркинсонизмом и группой имеющей сочетание

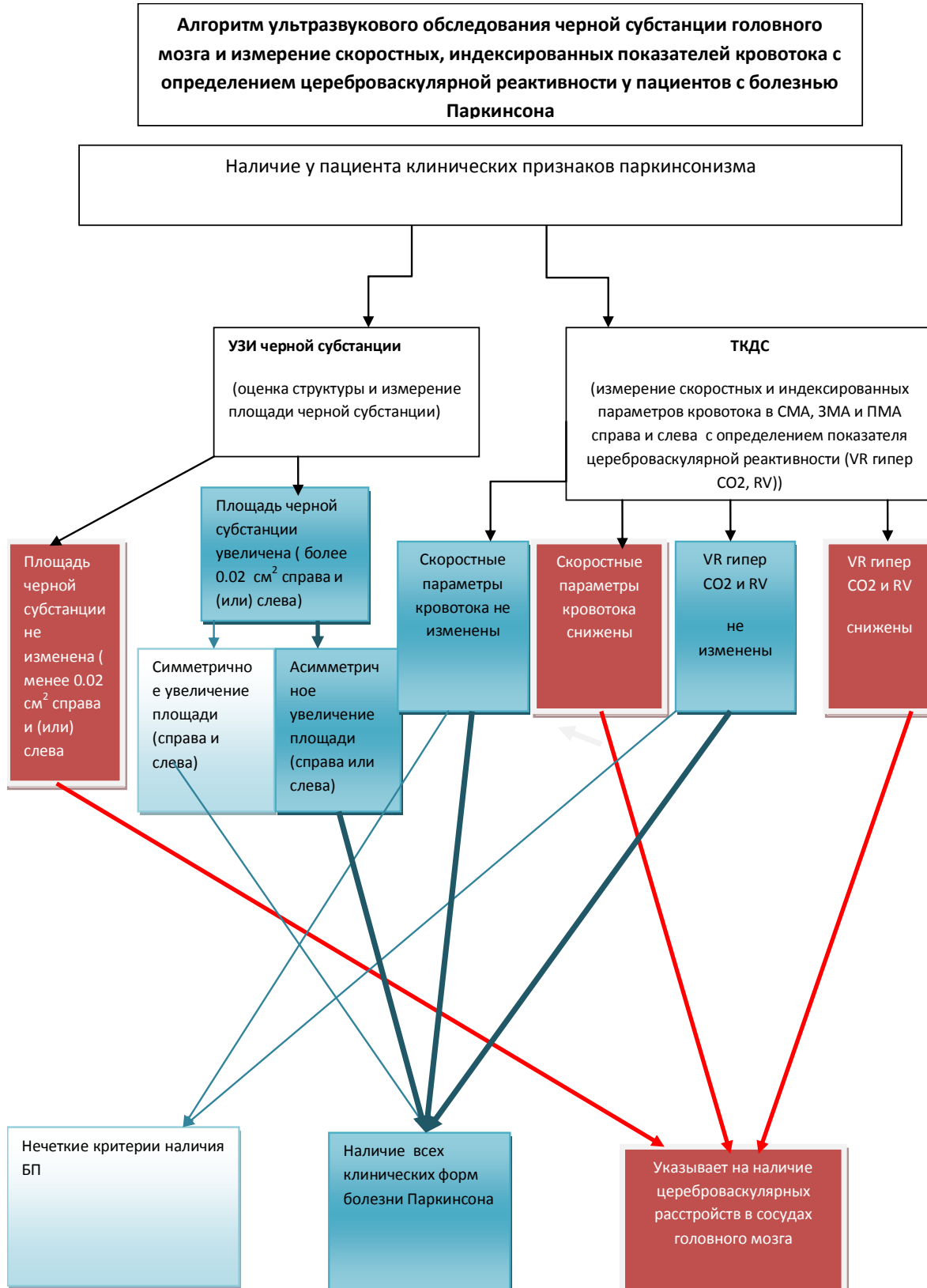
болезни Паркинсона и цереброваскулярных расстройств и между группой пациентов с цереброваскулярными расстройствами и группой пациентов имеющих сочетание болезни Паркинсона и цереброваскулярных расстройств ( $p=0,001$ ).

В результате проведенного исследования так же установлено, что показатель цереброваскулярной реактивности ( $VR_{\text{hyperCO}^2}$ ) встречается неизменным в группе пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона в 87,5% случаев, в группе пациентов, имеющих сочетание болезни Паркинсона и цереброваскулярных расстройств, - в 77,9% случаев; в группе пациентов с сосудистым паркинсонизмом и цереброваскулярными расстройствами этот показатель изменен в 100% случаев.

Таким образом, комплексная оценка параметров мозгового кровотока, использование функциональных проб – в частности гиперкапнической пробы, способствует выявлению дополнительного ультразвукового критерия отличия идиопатической болезни Паркинсона от цереброваскулярной патологии, протекающей с симптомами паркинсонизма. Таковым является неизменный показатель цереброваскулярной реактивности ( $VR_{\text{hyperCO}^2}$ ), свидетельствующий в пользу идиопатической болезни Паркинсона.

По результатам диссертационной работы был разработан алгоритм применения ультразвуковых методов исследования для диагностики болезни Паркинсона (рис.11)

Рисунок 11.



## ВЫВОДЫ

1. Асимметричный вариант изменений черной субстанции является преобладающим в каждой клинической группе больных с болезнью Паркинсона, с преобладанием по частоте при дрожательной форме и тяжелых стадиях (II и III) по шкале Хен - Яр.
2. Симметричный вариант черной субстанции является менее информативным показателем при болезни Паркинсона по сравнению с асимметричным, являющимся патогномоничным ультразвуковым симптомом болезни Паркинсона, а отсутствие изменений в черной субстанции не отрицает болезнь Паркинсона.
3. Достоверное снижение частоты встречаемости атеросклеротических бляшек на экстракраниальном уровне ( $p < 0,05$ ), уменьшение толщины КИМ и снижение уровня ОХ и его фракции (ХС – ЛПНП) ( $p = 0,000049$ ) у пациентов с болезнью Паркинсона свидетельствуют об отсутствии существенного влияния липидного обмена на степень тяжести болезни Паркинсона (по шкале Хен - Яр).
4. Референсные значения линейных показателей мозгового кровотока ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ , TAMX) и отсутствие изменений функциональных показателей мозгового кровотока ( $VR_{hyperCO^2}$ ) у 87% больных с болезнью Паркинсона по данным функциональной гиперкапнической пробы могут рассматриваться как дополнительные ультразвуковые критерии идиопатической болезни Паркинсона.
5. Разработанный лучевой диагностический алгоритм, направленный на повышение точности диагностики болезни Паркинсона, предполагает последовательное использование транскраниальной сонографии для оценки состояния черной субстанции и определения скоростных параметров кровотока в сосудах головного мозга ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ , TAMX), дополненное функциональным исследованием параметров кровотока ( $VR_{hyperCO^2}$ ).

### **Практические рекомендации**

1. При исследовании больных с болезнью Паркинсона рекомендуется использование алгоритма ультразвукового обследования с применением транскраниальной сонографии и дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов головного мозга.
2. Для определения влияния атерогенеза на клинические проявления болезни Паркинсона рекомендуется выполнение дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с оценкой толщины КИМ и определения/исключения внутрисосудистых образований (атеросклеротические бляшки) и анализа результатов стандартных лабораторных тестов липидного статуса (ОХ, ХС–ЛПНП, ХС–ЛПВП).
3. Для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма рекомендуется транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга с функциональной гиперкапнической нагрузочной пробой и оценкой основных линейных ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ , TAMX) и функциональных (VRhyperCO<sub>2</sub>) показателей мозгового кровотока.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

КИМ – комплекс интима-медиа

МРТ – магнитнорезонансная томография

МФТП – 1 метил – 4 фенил – 1,2,3,6 тетрагидроперидин

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОХ – общий холестерин

ПЭТ – позитронноэмиссионная томография

РФП – радиофармацевтический препарат

СМА – средняя мозговая артерия

ТКС – транскраниальная сонография

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

Т1ВИ – T1 взвешенное изображение

ХС - ЛПНП - холестерин липопротеида низкой плотности

ХС – ЛПВП - холестерин липопротеида высокой плотности

ХИМ – хроническая ишемия мозга

RI- индекс резистентности

SWI– изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости

TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока

V<sub>ps</sub>- пиковая систолическая скорость кровотока

V<sub>ed</sub> –максимальная конечная диастолическая скорость кровотока

VR<sub>hyperCO<sup>2</sup></sub>- индекс реактивности на гиперкапнию

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айдаров, С.А. Роль инфекционных заболеваний в этиологии болезни Паркинсона: научное издание / С.А. Айдаров, М.А. Кульмирзаев, М.П. Солодовников, Г.Г. Чахвадзе. - Текст: непосредственный // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2018. - Том 4 №53. - С.36-39.
2. Ахметжанов, В.К. Болезнь Паркинсона. Критерии диагностики. Дифференциальная диагностика: научное издание / В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин, Т.Т. Керимбаев. - Текст: непосредственный // Нейрохирургия и нейродиагностика Казахстана. - 2016. - Том 4 №45. - С. 18-25.
3. Богданов, Р.Р. Дифференциальная диагностика паркинсонизма: научное издание / Р.Р. Богданов. - Текст: непосредственный // Земский Врач. - 2011. - Том 3 № 7. - С.11-16.
4. Беленький, В.В. Некоторые показатели дисфункции нейротрансмиттерных систем при дистонии и эссенциальном треморе: научное издание / В.В. Беленький, С.В. Лобзин, Л.А. Сайкова, В.И. Головкин. - Текст: непосредственный // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2014. - Том 6 № 2. - С. 38-42.
5. Буряк, А.Б. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию экстрапирамидной системы при болезни Паркинсона: научное издание / А.Б. Буряк, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин, П.С. Дынин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко. - Текст: электронный // Российский неврологический журнал. - 2020. - Том 25 № 1. - С. 29-37. - [сайт]. - URL: <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37> - Текст: непосредственный.
6. Богданов, А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия (обзор литературы): научное издание / А.В. Богданов. - Текст: оригинальный // Вестник КРСУ. - 2016. - Том 16 № 3. - С. 151-156.

7. Воронина, Т.А. Методические указания по изучению антипаркинсонической активности фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Е.А. Вальдман, Л.Н. Неробкова. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2000. – С.147-157. Текст: непосредственный.
8. Васильев, Ю. Н. Экстрапирамидные расстройства: учебное пособие для врачей / Т. Б. Быков, Ю. Н. Бендер. – Иркутск: ИГМУ, 2018. – 84 с. Текст: непосредственный.
9. Василенко А.Ф. Липидный обмен при болезни Паркинсона: научное издание / Ю.С. Шамуров. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Том 112 №7. – С. 65-67.
10. Гусев, Е. И. Неврология: Национальное руководство / А. Н. Коновалов. – Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2009.— 2116 с. - ISBN 978-5-9704-0665-6 - Текст: непосредственный.
11. Голубев, В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма: учебное пособие для врачей / Я.И. Левин, А.М. Вейн. – М.: МЕДпресс, 1999. – 416 с.
12. Гуторова, Д.А. Является ли гиперлипидемия фактором риска болезни Паркинсона? / Е.Д. Васенина, Е.Е. Васенина, О.С. Левин. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Том 115 №6. – С. 61-64.
13. Долгов В.В., Клиническая лабораторная диагностика. В 2 томах. Том 2 : национальное руководство / Под ред. В.В. Долгова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 808 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-2131-4 - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421314.html> (дата обращения: 19.11.2020). - Режим доступа: по подписке.

14. Евтушенко, С.К. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы (лекция) / Ю.И. Головченко, Е.А. Труфанов. - Текст: непосредственный // Международный неврологический журнал. -2014. – Том 4 № 66. - С 16-31.
15. Жукова, И.А. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона / Н.Г. Жукова, О.П. Ижболдина, М.А. Никитина, В.М. Алифирова. - Текст: непосредственный//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Выпуск 2: Неврология и психиатрия пожилого возраста. – 2015. – С.47-52.
16. Жукова, Н. Г. Критерии диагностики и алгоритмы лечения болезни Паркинсона / И. А. Жукова, Ф. Ф. Гашилова. // М-во образования и науки Российской Федерации, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования "Сибирский гос. мед.ун-т Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". - Томск: Печатная мануфактура, 2009. – С.121. - ISBN 978-5-94476-099-9.
17. Иллариошкин, С.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движений / О.С. Левин.- Текст непосредственный // По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Часть I. Аннонированные доклады. Секция 1. Болезнь Паркинсона. Нейровизуализация и нейрофизиология. –Москва: руководство для врачей.: НЦН РАМН. – 2011. -С.413.
18. Иллариошкин, С.Н. // Нервные болезни. Атмосфера. – 2006. – № 3. – С. 14–18.
19. Иллариошкин, С.Н. / Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона // О.С. Левин - 2017. -С.87-95.
20. Иллариошкин, С.Н. Современные подходы к лечению болезни Паркинсона: учебное пособие/, С.Н. Иллариошкин. - Москва: Атмосфера. – 2004. – Том 4. – С. 15-21.
21. Исмаилова, Т.Ф. Лечение больных токсической энцефалопатией, вызванной употреблением содержащих марганец суррогатных

- психоактивных веществ: научное издание / Т.Ф. Исмаилова, Н.В. Федорова, Л.М. Савченко. - Текст: непосредственный// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2005. –Том 105, № 12. - С. 18.
22. Иванова-Смоленская, И.А.Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медикогенетическое консультирование в неврологии. - Текст: непосредственный// М.: МИА, МедПРЕСС, 2000. – 166 с.
23. Катунина, Е.А.Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях / Е.А. Катунина, Н.В. Титова, Г.Н.Авакян. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.- 2010. -Том 12. – С. 112-118.
24. Катунина, Е.А. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении болезни Паркинсона /Е.А. Катунина. - Текст: непосредственный // Русский медицинский журнал. - 2010.- Том 8.-С.468-470.
25. Киндяшова, В.В.Факторы риска развития атеросклероза сонных артерий у специалистов управленческого профиля МЧС России / В.В. Киндяшова, О.В. Тихомирова, Н.Н. Зыбина, В.В. Кожевникова, В.Н. Васильев. – Текст: непосредственный// Журнал Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2014. -Том 4. –С 53-56.
26. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: руководство для врачей.2-е издание – М.:ООО «Фирма СТРОМ».- 2011. - С.214-215.
27. Куликов, В.П.Устройство и способ создания гиперкапнии для оценки перфузионного резерва мозгового кровообращения: научное издание / В.П. Куликов, А.Г. Беспалов - Текст: непосредственный // Эхография. - 2002. –Том 2. - С. 160-164.
28. Кротенкова, М.В.Современные технологии нейровизуализации (лекция): научное издание / М.В. Кротенкова, В.В.Брюхов, С. Н.Морозова, Е.

- И.Кремнева, А. Н. Сергеева.- Текст: непосредственный // Радиология-практика. - 2017, - Том 2 №62. - С 47-63.
29. Левин, О.С.Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: научное издание / О.С.Левин, А.Ш. Чимагомедова. - Текст: непосредственный // Психиатрия. – 2018. Том 78. –С. 158-166.
30. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. / О.С. Левин // Москва: МЕДпресс-информ. - 2010. – С. 256.ISBN 978-5-98322-818-4– Текст: непосредственный.
31. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / Левин О.С., Федорова Н.В. – 3-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ. - 2012. – С. 352. ISBN 978-5-98322-863-4 – Текст: непосредственный.
32. Левин, О.С.Диагностика болезни Паркинсона: руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / О.С. Левин, С.Н. Иллариошкин, Д.В. Артемьев - 3-е изд. - Москва: [б. и.]. - 2019. – С. 323. ISBN 978-5-200030-666-6 – Текст: непосредственный.
33. Левин, О.С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона: научное издание /О.С. Левин, Докадина Л.В. // Неврол. Журн. – 2005. - №5.- С. 41-49. – Текст: непосредственный.
34. Левин, О.С. Эфедроновый паркинсонизм: научное издание /О.С. Левин, Н.В. Федорова, Н.А. Амосова, В.Н. Шток. // Неврологический журнал. - 2000. - Том 2. - С. 8. – Текст: непосредственный.
35. Левин, О.С. Клинико - нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: автореф. дис. д-ра мед.наук: 14.00.13/ О.С. Левин; – Москва: 2003. – 35 с. – Текст: непосредственный.
36. Литвиненко, И. В. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: учебное пособие / И. В. Литвиненко, М. М. Одинак, А. Г. Труфанов.// Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. - Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб. - 2012. - 74, [1] с. ISBN 978-5-93979-301-8. – Текст: непосредственный.

37. Литвиненко, И.В. Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Г. Труфанов, В.А. Фокин, И.В. Бойков. – Текст: непосредственный // II национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), Москва: НЦН РАМН, 2011. С. 413. С. 113-130.
38. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва: Реальное Время, 2007. - 210 с. : ил.; 29 см.; – Текст: непосредственный.
39. Макаров Н.С. Молекулярные маркеры повреждения эндотелия у пациентов с болезнью Паркинсона: научное издание / Н.С. Макаров, С.В. Спиридонова, В.В. Никитина, О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова. // Саратовский научно – медицинский журнал.- 2006. – Том 2 №3. –С. 29-33. – Текст: непосредственный.
40. Мазуренко, Е.В. Нейровизуализация при болезни Паркинсона: научное издание / Е.В. Мазуренко, В.В. Пономарев, Р.А. Сакович. // Журнал «Медицинские новости». -2013. Том. - С.6-10. – Текст: непосредственный.
41. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований: пособие для специалистов / Г. И. Назаренко, А. Кишкун – Москва: Медицина. - 2006. –С. 146-152.- ISBN 5-225-04579-0.
42. Овсянникова, Н. А. Цереброваскулярные заболевания и коморбидные состояния – новые представления проблемы: научное издание / Н. А. Овсянникова, А. Л. Арьев, Н. М. Жулев // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2011. Сер. 11. Вып. 2.- С.147-154. – Текст: непосредственный.
43. Рожкова, З.З. Структурные и метаболические особенности головного мозга при болезни Паркинсона по данным магнитно-резонансной

- томографии и магнитно-резонансной спектроскопии in vivo: научное издание / З.З. Рожкова, Н.В. Карабань, И.В. Карабань. // Международный неврологический журнал. - 2011. Том 6 № 44. - С. 46-52. – Текст: непосредственный.
44. Рыбкина, В.Л. Факторы риска развития болезни Паркинсона: научное издание / В.Л. Рыбкина, Т.В. Азизова. // Неврологический журнал. -2017. - Том 22 № 6. – С. 287–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-6-287-294>. Текст: электронный.
45. Рабаданова, Е. А. Автореферат и диссертация по медицине на тему: Клинико-эпидемиологический анализ и прогноз болезни Паркинсона (По материалам г. Ростова-на-Дону). Ростов-на-Дону: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Рабаданова Екатерина Адгямовна; [Место защиты: Сев.-Зап. федер. мед.исслед. центр им. В.А. Алмазова]. - Ростов-на-Дону, 2017. - 24 с. Текст: непосредственный.
46. Рипп, Т.М. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности: научное издание / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Е.Г. Рипп, Н.В. Реброва, Г.В. Семке, С.Е. Пекарский, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, В.А. Личикаки, И.В. Зюбанова. //Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2016. –Том 31 №1. – С. 12-17.<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-1-12-17>.Текст: электронный.
47. Сахаровская А.А.. Автореферат и диссертация по медицине на тему: Церебральные сосудистые нарушения при болезни Паркинсона. Санкт-Петербург: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Сахаровская Александра Анатольевна; [Место защиты:ГОУВПО "Военно-медицинская академия"]. - Санкт-Петербург, 2010. - 164с. <http://medical-diss.com/medicina/tserebralnye-sosudistye-narusheniya-pri-bolezni-parkinsona>. Текст: электронный.
48. Стрелкова, Н.И. Физические факторы в лечении болезни Паркинсона и паркинсонизма: научное издание / Н.И. Стрелкова. // Вопросы

- курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 2001. -Том 5. - С. 52-54.
49. Садикова О.Н. Корреляции клинических, нейропсихологических и компьютерно-томографических данных при болезни Паркинсона: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.13 / Рос.мед. акад. последипломного образования. - Москва, 1997. - 24 с. Текст: электронный.
50. Селиверстова Е. В. Структурные и функциональные изменения головного мозга на ранней стадии болезни Паркинсона: клинко-нейровизуализационное исследование: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Селиверстова Евгения Валерьевна; [Место защиты: ФГБНУ "Научный центр неврологии"].- Москва, 2015.- 143 с. Текст: электронный.
51. Селихова М.В. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах: научное издание / М.В. Селихова, Е.А. Катунина, А. Воун. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Том 13 № 2. –С. 69–78. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8. Текст: электронный.
52. Титова, Н.В. Леводопа: история продолжается: научное издание /Н.В. Титова, Е.А. Катунина. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 2014. - Том 9.-С.93-99.Текст: непосредственный.
53. Труфанов, А.Г. Роль SWI (мр - изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля) в дифференциальной диагностике болезни Паркинсон: научное издание / А.Г. Труфанов, А.А. Юрин, О.Б. Чакчир, Д.А. Быстрова, А.С. Парцерняк, А.Б. Буряк, С.А. Сандалов, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко, О.Б. Чакчир, И.Е. Елисеев, Д.А. Быстрова. //REJR. - 2018; 8(4):34-47. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-34-47.Текст: электронный.

54. Фокин, В.А. Магнитно - резонансная томография в дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма /В.А. Фокин, А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, Л.В. Воронков, А.Ю. Ефимцев, А.А. Юрин, Г.Е. Труфанов Трансляционная медицина. - 2016; - Том 3 № 5. – С.103–112.Текст: непосредственный.
55. Федорова, Н.В. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных расстройств: методическое пособие / Н.В. Федорова, Т.Н. Ветохина. - Москва: 2006. - С 17. Текст: непосредственный.
56. Федотова, Е.Ю. Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний: научное издание /Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин, С.Н. Иллариошкин. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2010. - Т.4 №4. - С. 43-50.Текст: непосредственный.
57. Федотова, Е.Ю. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона: научное издание / Е.Ю. Федотова, А.О. Чечеткин, М.И. Шадрина. // Журнал неврология и психиатрия. – 2011. – Том 111. – С. 49–55. Текст: непосредственный.
58. Шнайдер, Н.А. Моногенные формы болезни Паркинсона / Н.А. Шнайдер, М.Р. Сапронова. // Вестник клинической больницы. –2012. – Том 51 №5(1–3). – С. 14–9.Текст: непосредственный.
59. Шадрина, М.И. PARK8-форма болезни Паркинсона: мутационный анализ гена LRRK2 в российской популяции: научное издание / М.И. Шадрина, С.Н. Иллариошкин, Г.Х. Багыева, Е.В. Беспалова, Т.Б. Загоровская, П.А. Сломинский, Е.Д. Маркова, С.А Ключников., С.А. Лимборская, И.А. Иванова–Смоленская. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Том 107 №3. – С. 46–50.Текст: непосредственный.
60. Экстрапирамидные расстройства: Рук. по диагностике и лечению / Под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой - Смоленской, О. С. Левина. - М. : МЕДпресс-информ, 2002. - 606 с., [4] л. цв. ил.:ил., табл.; 26 см.; ISBN 5-901712-29-3. Текст: электронный.

61. Шнайдер, Н.А. Роль высокопольной магнитно-резонансной томографии головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Паркинсона. Клинический случай: научное издание / Н.А. Шнайдер, М.Р. Сапронова, М.М. Петрова, И.П. Артюхов. // Журнал «Клиницист». - 4'2016/1'2017. - Том 10/11. - С. 76-80. Текст: непосредственный.
62. Шпилюкова, Ю.А. Обзор 23-го Международного конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Ницца, Франция, 22–26 сентября 2019 г.) /Ю.А. Шпилюкова. // Бюллетень национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения. Общество с ограниченной ответственностью "Издательское предприятие "Атмосфера" (Москва). -2019. - Том 3.С 3-8.DOI: 10.24411/2226-079X-2019-12126. Текст: по подписке.
63. Aarsland D., Kurz M.W. // Brain Pathol. – 2010. –Vol. 20. – P. 633–639.
64. Alexa D., Constantinescu A., Baltag D., Ignat B., Bolbocean O., Popescu C.D. Parkinson's disease and carotid intima-media thickness .2014 Jan-Mar;118(1):52.
65. Abhveninen J., Kahkonen S., Pennanen S. et al. Tryptophan depletion effects on EEG and MEG responses suggest serotonergic modulation of auditory involuntary attention in humans / // Neuroimage. 2002. V. 16. P. 1052-1061.
66. Barceló-Coblijn G., Golovko M.Y., Weinhofer I., Berger J., Murphy E.J. Brain neutral lipids mass is increased in alpha-synuclein gene-ablated mice. J.Neurochem. 2007 Apr;101(1):132-41. Epub 2007 Jan 23.
67. Becker C., Berg D. Neuroimaging basal ganglia disorders: Perspectives for transcranial ultrasound. Mov.Disord. 2001; 16: 23—32.
68. Behnke S., Berg D., Becker G. Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? J. Neurol. 2003; 250 (Suppl.1): 24–27.
69. Behnke S. et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2013. V. 28. P. 455–459.
70. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol 2008; 7: 1044—1055.16.

71. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial Sonography in extrapyramidal disorder: Updated Recommendation. *UltraschallMed* 2006; 27: 12—19.
72. Berg D., Hochstrasser H. Iron metabolism in parkinsonian syndromes. *Mov. Disord.* 2011; 21: 1299-1310.
73. Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease / D. Berg // *J. Neural. Transm.* — 2011. — Vol. 118, iss. 3. — P. 453-461.
74. Berg D., Roggendorf W., Schroder U. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch. Neurol.* 2012; 59: 999–1050.
75. Brooks D.J. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med* 2010; 51: 4: 596—609.
76. Brooks D.J., Pavese N. // *Progress in Neurobiology.* – 2011 – Vol. 95, N 4. – P. 614–628.
77. Blair JC, Barrett MJ, Patrie J, et al. Brain MRI Reveals Ascending Atrophy in Parkinson's Disease Across Severity. *Front Neurol.* 2019; 10:1329. Published 2019 Dec 18. doi:10.3389/fneur.2019.01329.
78. Beck G, Seuffer J, Bogdahn U. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 2013; 45; 182-184.
79. 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; 20(1):16-34.
80. Cosottini M., Frosini D., Pesaresi I. et al. MR Imaging of the Substantia Nigra at 7 T Enables Diagnosis of Parkinson Disease. *Radiology.* 2014; 131448. doi:10.1148/radiol.14131448.
81. Charlotte A. Oomen, Eszter Farkas, Viktor Roman, Eline M. vander Beek, Paul G. M. Luiten, and Peter Meerlo. Resveratrol preserves cerebrovascular density and cognitive function in aging mice. *Front Aging Neurosci.* 2009; 1:

Published online 2009 Dec 9. Prepublished online 2009 Oct 10. doi:10.3389/neuro.24.004.2009.

82. Cristina T.P., Pablo M., Teresa P.M., et al. A genetic analysis of a Spanish population with early onset Parkinson's disease. *PLoS One*. 2020; 15(9):e0238098. Published 2020 Sep 1. doi:10.1371/journal.pone.0238098.
83. Dajas F., Costa G., Abin-Carriqui J.A., Martines = z-Borges A., Dajas Bailador F. Antioxidant and cholinergic neuroprotective mechanisms in experimental parkinsonism. // *Functional Neurology* 2002; 17 (1): 37-44.
84. Dashtipour K, Liu M, Kani C, et al. Iron Accumulation Is Not Homogenous among Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:324843. doi:10.1155/2015/324843.
85. Darcourt J., Booij J., Tatsch K et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010;37 (2): 443-50. doi:10.1007/s00259-009-1267-x .
86. Demarin V., Lovrencic –Huzjan A., et al, *Neurosonologija (Skolskknjigadd, Zagreb, 2009.*
87. Eapen M., Zald D.H., Gatenby J.C. et al. Using high-resolution MR Imaging at 7T to evaluate the anatomy of the midbrain dopaminergic system. *Am J Neuroradiol* 2011; 32: 688—694.
88. Fereshtehnejad S.M., Zeighami Y., Dagher A., Postuma R.B. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017;140 (7):1959–1976. doi:10.1093/brain/awx118.
89. Gupta A., Chazen J.L., Hartman M., Delgado D., Anumula N., Shao H., Mazumdar M., Segal A.Z., Kamel H., Leifer D., Sanelli P. S Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012; 43: 2884–2891.
90. Gurevich T., Gur A.Y., Bornstein N.M., Giladi N., Korczyn A.D. Cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure

- autonomic failure. *J. Neurol Sci.* 2006 Apr 15; 243(1-2):57-60. Epub 2006 Jan 24. PMID: 16438986.
91. Guan J., Rong Y., Wen Y., Wu H., Qin H., Zhang Q., Chen W. Detection and application of neurochemical profile by multiple regional H-MRS in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2017 Aug 13; 7(9).
  92. Gasparotti R., Pinelli L., Liserre R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay. *Insights Imaging* 2011; 2(3):335–47.
  93. Hattori N., Yabe I., Hirata K., Shiga T., Sakushima K., Tsuji-Akimoto S, Sasaki H., Tamaki N. Brain regions associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease: quantitative analysis of cerebral blood flow using 123I iodoamphetamine SPECT. *Clin. Nucl. Med.* 2013 May; 38(5):315-20. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182873511.
  94. Hardy J., Cookson M.R., Singleton A. Genes and parkinsonism // *Lancet Neurology.* – 2003.-Vol.2.–P.221-228.
  95. Hassler R. Functional mechanism of the striatum by integration of nine types of synapses which have at least different transmitters // *Int. J. Neurol.* 1979. Vol. 13. P. 94 – 116.
  96. Haacke E.M., Xu Y., Cheng Y.C., Reichenbach J.R. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.* 2004; 52 (3): 612-618.
  97. Huang X, Alonso A, Guo X, et al. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2015; 30(4):552-559. doi:10.1002/mds.26152.
  98. Huang X., Chen P.C., Poole C. APOE-ε2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2198—2202.
  99. Hu G., Antikainen R., Jousilahti P., et al. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2008; 70:1972-1979.

100. Hanby M.F., Panerai R.B., Robinson TG, Haunton V.J. Is cerebral vasomotor reactivity impaired in Parkinson disease? *Clin Auton Res.* 2017;27(2):107-111. doi:10.1007/s10286-017-0406-x
101. International Parkinson Disease Genomics Consortium. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet.* 2011; 377(9766): 641–9. doi: 10.1016/S0140- 6736(10)62345-8.
102. Jokinen P., Brück A., Aalto S. et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy // *Parkinsonism and Related Disorders.* 2009. V. 15(2). P. 88–93.
103. Kwon DH, Kim JM, Oh SH et-al. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012;71 (2): 267-77. doi:10.1002/ana.22592.
104. Kunal P. Patel, David T. Wymer, Vinay K. Bhatia, Ranjan Duara, Chetan D. Rajadhyaksha. Multimodality Imaging of Dementia: Clinical Importance and Role of Integrated Anatomic and Molecular Imaging. *Radio Graphics.* 40 (1): 200-222.2020. doi:10.1148/rg.2020190070.
105. Krejza J., Kochanowicz J., Mariak Z. et al. Middle cerebral artery spasm after subarachnoid hemorrhage: detection with transcranial color-coded Duplex US. *Radiology* 2005; 236: 2:621—629.
106. Liu M., Bing G. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease // *Parkinson's disease.* – 2011. – T. 2011.
107. Lees A.J. Drags for Parkinson desease // *J. Neurol. Neurosurg. Psyhiat.* – 2002 .- Vol. 73. – P. 607-610.
108. Maher N.E., Golbe L.I., Lazzarini A.M. et al. Epidemiologic study of 203 sibling pairs with Parkinson desease. The Gene PD study // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58. – P. 79-84.

109. Ma X, Su W, Li S, et al. Cerebellar atrophy in different subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol. Sci.* 2018;392:105–112. doi:10.1016/j.jns.2018.06.027.
110. Mc Ghee D.J., Royle P.L., Thompson P.A., Wright D.E., Zajicek J.P., Counsell C.E. A systematic review of biomarkers for disease progression in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2013; 13: 35. Published 2013 Apr 12. doi:10.1186/1471-2377-13-35.
111. Mehnert S., Reuter I., Schepp K. et al. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2010; 10: 9.
112. Puts I., Berg D., Maeurer M. Transcranial sonography of the brain parenchyma: Comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound. Med. Biol.* 2000; 26: 189-194.
113. Pal P.K., Wszolek Z.K. Herdo familial parkinsonism / In: «Parkinson disease». M. Edadi, R.F. Pfeiffer (EDS). – Boca Raton: CRC PRESS, 2005.- P. 139-158.
114. Péran P., Cherubini A., Assogna F., Piras F., Quattrocchi C., Peppe A., et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain.* 2012;133:3423–33.
115. Pyatigorskaya N., Gallea C., Garcia-Lorenzo D. et al. // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* – 2014. – Vol.7, N4. – P.206–220.
116. Qiu C., Hu G., Kivipelto M., Laatikainen T., Antikainen R., Fratiglioni L., Jousilahti P., Tuomilento J. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension.* 2011 Jun; 57(6): 1094-100.
117. Reiss B, Siller K.A., Rahman M.M. et. al. Cholesterol in neurologic disorders of the elderly: stroke and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging.* 2004; 25:8:977-989.
118. Reimao S., Ferreira S., Nunes R.G., et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2016; 23(2):368-74.

119. Smoliński Ł, Członkowska A. Cerebral vasomotor reactivity in neurodegenerative diseases. *Neurol Neurochir Pol.* 2016;50(6):455-462. doi:10.1016/j.pjnns.2016.07.011.
120. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular medicine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 21 (2008), pp. 93-111 Quiz 89.
121. Sloan M.A., Alexandrov A.V., Tegeler C.H., Spencer M.P., Caplan L.R., Feldmann E, Wechsler L.R., Newell D.W, Gomez C.R., Babikian V.L., Lefkowitz D., Goldman R.S., Armon C., Hsu C.Y., Goodin D.S. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004 May 11;62(9):1468-81.
122. Saeed U., Compagnone J., Aviv R.I, Strafella A.P., Black S.E., Lang A.E., Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational Neurodegeneration* (2017) 6:8 DOI 10.1186/s40035-017-0076-6.
123. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS et-al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS ONE.*;9 (4): e93814. doi:10.1371/journal.pone.0093814 - Free text at pubmed - 2014 Pubmed citation.
124. Santangelo G. Differential neuropsychological profiles in Parkinsonian patients with or without vascular lesions. / G. Santangelo, C. Vitale, L. Trojano, D. De Gaspari, L. Bilo, A. Antonini, P. Barone. // *Mov Disord.* 2010. - Vol.25, №1 - P. 50-56.
125. Schneider R.B., Iourinets J., Richard I.H. *Neurodegener Dis Manag.* 2017 ; 182-184;

126. Tsai S.J., Chen S.C., Leu T.M., et al. Impairment of cerebral hemodynamic response to the cold pressor test in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2):94-100. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.03.007.
127. Taylor K.S., Cook J.A., Counsell C.E. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(8):905-906.
128. Vaillancourt D.E., Spraker M.B., Prodoeh, J. // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 1378–1384
129. Venegas - Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:147-156. doi:10.1016/S0074-7742(10)90010-X.
130. Vlaar A.M., Bouwmans A., Mess W.H. et al. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *J. Neurol.*2009; 256: 530-538.
131. Walter U., Behnke S., Eyding J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement Disorders: state of the art. *Ultrasound Med* 2007; 33: 15—25.
132. Wang Z., X.G. Luo, C. Gao Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Translational neurodegeneration.* 2016; 5 (17):
133. Yu CC, Chen HL, Chen MH, et al. Vascular Inflammation Is a Risk Factor Associated with Brain Atrophy and Disease Severity in Parkinson's Disease: A Case-Control Study *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:2591248. Published 2020 Jul 14. doi:10.1155/2020/2591248.
134. Yang W, Li X, Yin N.  $\alpha$ -Syn oligomers incubated with Parkinson's disease plasma promote neuron damage. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(8):1995-2008. Published 2020 Aug 1.
135. Zhang J., Zhang Y., Wang J., Cai P., Luo C., Qian Z. [etal.] Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brainresearch.* 2010; 1330: 124-130.