

Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации*

М.Р. Сапронова¹, Д.В. Дмитренко¹, Н.А. Шнайдер^{1, 2}, А.А. Молгачев³

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

³ 000 «Омега»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: описать доступные методы функциональной нейровизуализации при болезни Паркинсона (БП).

Основные положения. БП — это нейродегенеративное заболевание, которым страдают 2–3% населения старше 65 лет. Основными нейропатологическими признаками БП являются накопление агрегатов α -синуклеина в цитоплазме клеток, потеря нейронов компактной части черной субстанции, что приводит к дефициту дофамина. Клиническая манифестация симптомов заболевания наступает уже на развернутой стадии нейропатологического процесса, что существенно сокращает возможности терапии. За последние два десятилетия методы функциональной нейровизуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, протонная магнитно-резонансная спектроскопия, транскраниальная сонография, все чаще используются для прижизненной диагностики БП, выяснения нейропатологических механизмов и компенсаторных реакций, лежащих в основе симптомов заболевания, а также для мониторинга прогрессирования БП.

Заключение. Современные методы функциональной нейровизуализации не только облегчают дифференциальную диагностику БП, но и позволяют выявить заболевание даже на ранней/доклинической стадии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровизуализация, позитронно-эмиссионная томография, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, протонная магнитно-резонансная спектроскопия, транскраниальная сонография.

Вклад авторов: Сапронова М.Р. — подбор материалов по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Дмитренко Д.В., Молгачев А.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Шнайдер Н.А. — проверка критически важного содержания, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Сапронова М.Р., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Молгачев А.А. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации. Доктор.Ру. 2020; 19(9): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12

Diagnosis of Parkinson's Disease. Part 1. The Potential of Functional Neuroimaging*

М.Р. Сапронова¹, Д.В. Дмитренко¹, Н.А. Шнайдер^{1, 2}, А.А. Молгачев³

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation 192019

³ 000 Omega; 17 Aerovokzalnaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Objective of the Review: To describe available functional neuroimaging techniques for use in patients with Parkinson's disease (PD).

Key Points: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder which affects 2–3% of people older than 65 years. The main neuropathological hallmarks of PD are an accumulation of alpha-synuclein aggregates in the cellular cytoplasm and a loss of neurons in the *pars compacta* of

Сапронова Маргарита Рафаильевна (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач-невролог Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4097-2915. E-mail: sapronova.mr@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. E-mail: mart2802@yandex.ru

(Окончание на с. 7.)

* Часть 2 настоящей статьи будет опубликована в журнале «Доктор.Ру» Неврология Психиатрия. Т. 20, № 5 (2021).

* Part 2 of this article will be published in Doctor.Ru Neurology Psychiatry. V. 20, No. 5 (2021).

the *substantia nigra*, leading to dopamine deficiency. Clinical symptoms of the disease appear when the underlying neural impairment is already advanced, which significantly reduces treatment options. Over the two last decades, functional neuroimaging techniques such as positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, proton magnetic resonance spectroscopy, and transcranial sonography have increasingly been used for diagnosing PD during patients' lifetime and understanding the neuropathological mechanisms and compensatory reactions underlying its symptoms, as well as for monitoring the progression of PD.

Conclusion: Modern functional neuroimaging techniques not only facilitate differential diagnosis of PD, but also make it possible to detect the disease at its early/preclinical stage.

Keywords: Parkinson's disease, neuroimaging, positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, proton magnetic resonance spectroscopy, transcranial sonography.

Contributions: Dr. M.R. Sapronova collected relevant material, analyzed and interpreted data, and co-wrote the paper. Dr. D.V. Dmitrenko and Dr. A.A. Molgachev checked critically important content and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. N.A. Schnaider checked critically important content and co-wrote the paper.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Sapronova M.R., Dmitrenko D.V., Schnaider N.A., Molgachev A.A. Diagnosis of Parkinson's Disease. Part 1. The Potential of Functional Neuroimaging. Doctor.Ru. 2020; 19(9): 6–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12

Болезнь Паркинсона (БП) — это нейродегенеративное заболевание, наиболее характерное для людей пожилого и старческого возраста, приобретающее все большее социальное значение. В России насчитывается не менее 18 млн пожилых людей. По данным ООН, число лиц старше 65 лет к 2050 г. будет достигать 2 млрд. Соответственно возрастает число людей, страдающих хроническими и нейродегенеративными заболеваниями, включая БП [1].

Исследование процессов нейродегенерации позволило выявить несколько общих путей развития патологического процесса при БП, в том числе накопление аберрантных или неправильно свернутых белков, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, эксайтотоксичность, синаптическую недостаточность, изменения гомеостаза клетки, недостаточность транспортной функции аксонов и дендритов, дефицит сосудисто-нервного пучка и нейрональное воспаление. Эти патологические процессы активно протекают в течение многих лет, вызывая дисфункции нейронов и приводя в итоге к их гибели еще до появления явных клинических симптомов.

Первые видимые симптомы заболевания проявляются после почти полной деградации нигростриарной дофаминергической системы и истощения компенсаторных механизмов мозга. Как следствие, лечение больных начинается, когда уже практически отсутствуют мишени для воздействия лекарственных средств [2].

С помощью цитохимических исследований выявлено, что внутринейрональные включения телец Леви могут быть обнаружены не только в нейронах черной субстанции, но и в нижних отделах ствола головного мозга, в передних отделах среднего мозга, в лимбической системе и коре. Позднее на основании данных патоморфологического исследования H. Braak и соавт. предложили 6 стадий течения нейропатологического процесса. Согласно их данным, патологический процесс начинается с поражения обонятельной луковицы, нервного сплетения кишечника и дорсального моторного ядра блуждающего нерва (1-я стадия), что клинически может проявляться возникновением гипосмии и констипации (запоров). Затем, на 2-й стадии, патологический процесс распространяется по мозговому стволу и вовлекает голубоватое место, ядра шва

и зоны, ответственные за REM-сон. Клинически могут выявляться нарушение поведения в фазу быстрого сна, депрессия.

Черная субстанция поражается лишь на 3-й стадии нейропатологического процесса. Соответственно, клиническая диагностика БП возможна лишь на 3-й или даже на 4–5-й стадиях, когда нейропатологический процесс распространяется дальше и захватывает кору больших полушарий [3].

За последние два десятилетия методы нейровизуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и транскраниальная сонография (ТКС), все чаще используются для прижизненной диагностики БП, выяснения нейропатологических механизмов и компенсаторных реакций, лежащих в основе симптомов заболевания, а также для мониторинга прогрессирования БП [4].

МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Одной из причин развития характерных симптомов БП является прогрессивное уменьшение количества пресинаптических терминалей в нигростриарной системе. Прижизненно выявить наличие патологического процесса, характерного для БП, позволяют методы функциональной нейровизуализации — ПЭТ, ОФЭКТ, МРС. В настоящее время БП можно рассматривать как системное расстройство с многочисленными моторными и немоторными проявлениями, а также с дегенерацией множества областей ЦНС.

Методы функциональной нейровизуализации внесли значительный вклад в наше понимание БП. Кроме того, в последнее время наблюдается возобновление интереса к визуализации других органов при БП, что связано с большим количеством немоторных симптомов, обусловленных дегенерацией нервных структур за пределами ЦНС.

Такие методы визуализации могут быть разделены на два типа: исследования с использованием радиофармпрепарата, что позволяет напрямую оценить потерю симпатических или парасимпатических нервных окончаний, а также методы визуализации, определяющие транспортную функцию ЖКТ (для оценки дисфагии, функции опорожнения желудка,

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. E-mail: naschnaider@yandex.ru
Молгачев Александр Александрович — главный врач, врач-рентгенолог ООО «Омега». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Аэровокзальная, д. 17. E-mail: rentgensanych@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 6.)

пищевода и кишечника с измерением транзиторного времени и аноректальной диссинергии) [5].

Позитронно-эмиссионная томография

Функцию пресинаптических дофаминергических терминалей оценивают, исследуя активность декарбоксилизы ароматических аминокислот, активность переносчика дофамина и плотность переносчиков везикулярногоmonoамина. Для исследования активности декарбоксилизы ароматических аминокислот используется метод ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -флюородопой, который позволяет количественно определить дефицит синтеза и хранения дофамина.

При БП отмечается снижение захвата $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы нейронами дорсо-каудального отдела склерупы, более выраженное на противоположной стороне от двигательных расстройств. На ранних стадиях БП скорость дегенерации в хвостатом ядре меньше, чем в склерупе [6].

Критерием БП является снижение захвата $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы более чем на 30%. Скорость аккумуляции $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы в стриатуме отражает процесс транспорта флюородопы в стриатные везикулы и ее последующее декарбоксилирование (рис. 1) [7]. Показано, что снижение захвата $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы, коррелирующее с усилением выраженности гипокинезии и ригидности, никак не связано с выраженной трепетом.

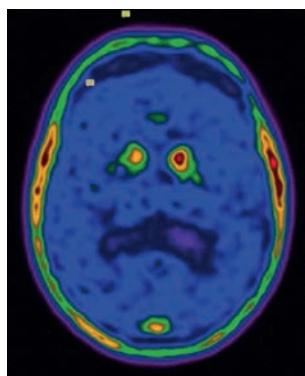
Используя метод ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -флюородопой, возможно провести мониторинг клинического прогрессирования БП. Рассчитана средняя скорость потери дофаминергических нейронов в год, которая составляет 2–9% от первоначального уровня. Кроме того, ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -флюородопой позволяет выявить некоторые отличия моногенных форм БП от спорадических случаев.

У пациентов с мутацией генных локусов *PARK1* и/или *PARK8* показано снижение поглощения $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы

Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография с $[^{18}\text{F}]$ -флюородопой (аксиальный срез на уровне среднего мозга) пациентки 57 лет, страдающей болезнью Паркинсона с преобладанием левосторонней симптоматики; определяется снижение захвата $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы в склерупе с обеих сторон и в правом хвостатом ядре [7].

Иллюстрации предоставлены авторами

Fig. 1. $[^{18}\text{F}]$ -DOPA positron emission tomography (axial section scan at the midbrain); a 57-year-old female Parkinson's disease patient with left-side symptom predominance. Reduced intake of $[^{18}\text{F}]$ -DOPA in the right and left putamina and the right caudate nucleus [7]. Image courtesy of the authors



по сравнению с таковым при идиопатической форме БП. Моногенные формы БП, обусловленные мутациями генных локусов *PARK2*, *PARK6* и *PARK7*, характеризуются более симметричным поглощением $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы [2].

Для исследования плотности переносчиков везикулярного monoамина используется ПЭТ с $[^{11}\text{C}]$ -дигидротетрабеназином. Активность переносчиков дофамина исследуется с применением $[^{11}\text{C}]$ -номифензина, $[^{11}\text{C}]$ -RT132. Показано, что на ранних стадиях БП происходит увеличение плотности D_2 рецепторов, что, вероятно, является компенсаторной реакцией организма. На развернутой и поздних стадиях БП плотность D_1 рецепторов уменьшается, а плотность D_2 рецепторов остается относительно сохранной. Исследовать состояние D_1 и D_2 дофаминовых рецепторов позволяет ПЭТ или ОФЭКТ с использованием лигандов дофаминергических рецепторов: $[^{11}\text{C}]$ -SCH23390 для D_1 рецепторов и $[^{11}\text{C}]$ -раклоприда для D_2 рецепторов. Признаком нейродегенерации является увеличение уровня лиганда D_2 рецепторов.

Известно, что симпатическая норадренергическая система сердца практически полностью подвергается дегенерации, что подтверждается данными аутопсии. Симпатическая денервация сердца может быть обнаружена *in vivo* при использовании ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -метайдобензилгуанидином, $[^{11}\text{C}]$ -гидроксиэфедрином (hydroxyephedrine, HED). K.K. Wong и соавт. (2017) исследовали симпатическую денервацию сердца у пациентов с БП с помощью HED ПЭТ в течение 2 лет. Показано, что нейродегенеративные процессы в симпатических волокнах сердца у пациентов с БП имели умеренный темп прогрессирования на протяжении 2 лет и характеризовались выраженной гетерогенностью [8].

Y.J. Jeong и соавт. (2016) провели функциональный волюметрический анализ стриатума у пациентов с БП с использованием $[^{18}\text{F}]$ -флюородопы, FP-CIT и доказали его эффективность для диагностики БП, а также выявили корреляцию найденных изменений с тяжестью заболевания. Показатели функциональной волюметрии, стриатум-специфические связи (SSB) и объемно-специфический уровень захвата (VSUR) в группе пациентов с БП были значительно ниже [9].

L. Appel и соавт. (2015) изучали достоверность ПЭТ с $[^{11}\text{C}]$ -PE2I (N-(3-iodoprop-2E-enyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-methyl-phenyl)nortropane) в диагностике БП с использованием двойного контроля в виде ОФЭКТ и ПЭТ (с $[^{18}\text{F}]$ -флюородопой). Включены 16 пациентов с БП, которым были проведены ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -флюородопой, $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT ОФЭКТ и дополнительно экспериментальное исследование $[^{11}\text{C}]$ -PE2I ПЭТ. Полученные изображения в $[^{11}\text{C}]$ -PE2I BP_{ND} и R_1 режимах сканирования показали высокую согласованность с $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT ОФЭКТ и ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -флюородопой. Корреляции коэффициентов поглощения в склерупе и хвостатом ядре при $[^{11}\text{C}]$ -PE2I BP_{ND} и $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT равны 0,97 и 0,76 соответственно.

Визуальная оценка доступности транспортера дофамина показала высокую степень согласованности между данными, полученными с помощью $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT и $[^{11}\text{C}]$ -PE2I BP_{ND} . Корреляция $[^{11}\text{C}]$ -PE2I R_1 и значений ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -фтордезоксиглюкозой варьировалась от умеренной до высокой, при этом более высокая корреляция найдена для корковых областей (рис. 2, 3).

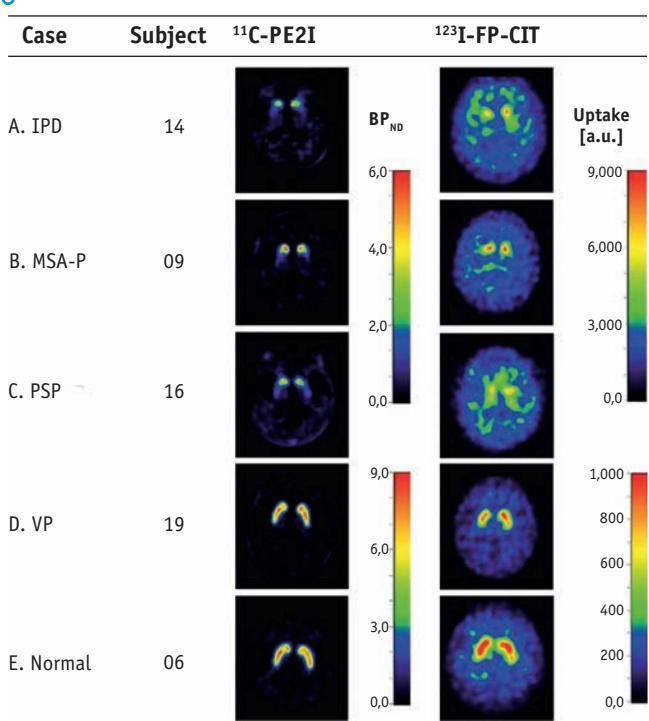
По мнению авторов, исследование C-PE2I ПЭТ является мощной альтернативой $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT ОФЭКТ и ПЭТ с $[^{18}\text{F}]$ -фтордезоксиглюкозой для дифференциальной диагностики паркинсонических синдромов, однако требуются дальнейшие исследования [10].

Рис. 2. Сравнение изображений, полученных с помощью ^{11}C -PE2I BP_{ND} и ^{123}I -FP-CIT, демонстрирующих уровень транспортера дофамина у пациентов с разными формами паркинсонизма [10].

Примечание. Здесь и в рисунке 3: IPD — идиопатическая болезнь Паркинсона; MSA — мультисистемная атрофия, PSP — прогрессирующий надъядерный паралич, VP — сосудистый паркинсонизм, Normal — здоровый человек

Fig. 2. Images obtained using ^{11}C -PE2I BP_{ND} compared with ^{123}I -FP-CIT images, illustrating dopamine transporter availability in patients diagnosed with different types of parkinsonism [10].

Note: Here and in Figure 3: IPD = idiopathic Parkinson's disease, MSA = multiple-system atrophy, PSP = progressive supranuclear palsy; VP = vascular parkinsonism, Normal = healthy person



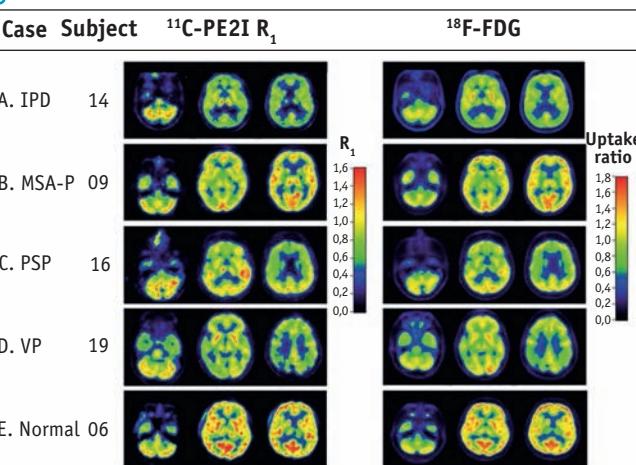
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ — метод функциональной нейровизуализации, который позволяет неинвазивным способом изучать физиологические и патофизиологические явления в мозге. ОФЭКТ, так же как и ПЭТ, является одним из видов ядерной медицинской томографии. Обычно перед проведением ОФЭКТ (за 3–4 часа до процедуры диагностики) пациенту в/в вводят радиофармпрепарат. При проведении ОФЭКТ применяются меченные радиоизотопами радиофармпрепараты, ядра которых при радиоактивном распаде испускают лишь один фотон, в отличие от ПЭТ, где при диагностике используются радиоизотопы, которые испускают позитроны.

В результате регистрации этого явления в специальных камерах создается трехмерное изображение, которые подробно показывает функциональное состояние соответствующего органа пациента. ОФЭКТ может проводиться по методике IBZM или DaTSCAN. Считается, что по технологии DaTSCAN в 97% случаев можно дифференцировать БП от эссенциального трепора. Путем определения количества переносчика

Рис. 3. Сравнение изображений, полученных с помощью ^{11}C -PE2I R₁ и позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -FDG), демонстрирующих общую функциональную активность головного мозга у пациентов с разными формами паркинсонизма [10]

Fig. 3. Images obtained using ^{11}C -PE2I R₁ compared with fluorine- 18 -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography images, both illustrating overall brain function activity in patients diagnosed with different types of parkinsonism [10]



дофамина в синаптической щели процедура ОФЭКТ позволяет установить снижение активности выработки дофамина.

Оценить количество переносчика дофамина в синаптической щели можно с помощью радиофармпрепараторов на основе тропана ($[^{123}\text{I}]$ -b-CIT, $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT или $[^{11}\text{C}]$ -CFT). Эти радиолиганды связываются в окончаниях нигростриарных нейронов с мембранным дофаминовым транспортером, который обеспечивает обратный захват дофамина. Для БП характерно асимметричное снижение захвата препарата в скролупе. Данный метод является более чувствительным маркером БП на ранних стадиях, чем применение $[^{11}\text{C}]$ -дигидротетрабеназина и $[^{18}\text{F}$ -флюородопы.

Действительно, методы молекулярной визуализации могут играть решающую роль в диагностике, мониторинге и оценке лиц с риском развития БП. Например, дофаминергическая дисфункция может быть идентифицирована путем обнаружения экспрессии переносчика везикулярногоmonoамина — VMAT2 (vesicular monoamine transporter) и AADC (aromatic amino acid decarboxylase) — у лиц с высоким риском БП. Эти изменения являются чувствительными и специфичными для немоторной стадии БП [11].

I. Gayed и соавт. (2015) оценили диагностическую ценность ОФЭКТ в гетерогенной группе пациентов с расстройствами движений. В исследование включены 57 пациентов (средний возраст — 63,4 года). Клинический диагноз БП был вероятен у 26 человек и неясен у 31. Выявлены характерные для БП изменения сканов головного мозга у 24 (92%) из 26 пациентов с вероятной БП, у остальных 2 (8%) изменения не найдены. В группе пациентов с неясным диагнозом 15 (48%) имели явно аномальные сканы, 5 (16%) — легкие аномалии, 11 (36%) — нормальные сканы.

Чувствительность и положительная диагностическая ценность ОФЭКТ в группе пациентов с вероятной БП соста-

вила 92%. Показана также высокая корреляция полученных изменений со сторонностью симптомов в 32 (82%) из 39 исследований. Авторы подтвердили высокую диагностическую ценность ОФЭКТ DaTSCAN в диагностике БП [12].

F.P. Oliveira и M. Castelo-Branco (2015) для удобства и простоты ОФЭКТ при БП разработали полностью автоматизированный алгоритм [^{123}I]-FP-CIT. Проанализированы 654 скана мозга FP-CIT ОФЭКТ, из них 445 — пациентов с БП на ранней стадии, а остальные обследованные составили контрольную группу. Изображения были предварительно обработаны с использованием автоматической регистрации на основе шаблона с последующим вычислением связывания потенциала на уровне вокселей. Затем изображения были использованы для классификации, основанной на подходе воксель-как-функции (voxel-as-feature), с применением парадигмы метода опорных векторов (support vector machines).

Полученная точность представленного алгоритма составила 97,86%, чувствительность — 97,75%, специфичность — 98,09%. Достигнутая точность была выше, чем в предыдущих исследованиях, описанных в литературе. Кроме того, результаты получены на большой выборке.

Представленные разработки автоматического алгоритма предоставляют важную дополнительную информацию, помимо обычно используемых коэффициентов поглощения и соответствующих статистических сравнений (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01141023) [13].

ОФЭКТ, как и ПЭТ, также используется для поиска дегенеративных изменений в структурах головного мозга, ответственных за развитие немоторных симптомов БП. Так, D. Frosini и соавт. (2015) исследовали уровень транспортера дофамина ($^{[123]\text{I}}$ -FP-CIT-ОФЭКТ) в стриальных и экстрастриальных структурах мозга у 15 пациентов с БП и депрессией и 35 пациентов с БП без депрессии. В группе лиц с БП и депрессией показано значительное снижение связывания изотопа в коре левой поясной извилины. Полученные результаты подтвердили существующую гипотезу о роли дофаминергической денервации в развитии депрессии при БП [14].

M.T. Pellecchia и соавт. (2015) получили предварительные результаты о том, что истощение дофамина в полосатом теле может способствовать развитию когнитивной недостаточности у пациентов с ранней стадией БП (прежде не получавших дофаминергическую терапию) [15].

Магнитно-резонансная спектроскопия

Метод МРС позволяет проводить анализ спектроскопических сигналов от различных химических соединений, содержащихся в головном мозге. Благодаря этому становятся возможными идентификация и определение в различных структурах головного мозга концентраций естественных метаболитов в виде их пиков. МРС может быть полезным и объективным инструментом обнаружения изменений мозгового метаболизма у пациентов с БП.

В самом деле, МРС дает очень надежные результаты повторного тестирования, позволяет оценить уровни основных метаболитов головного мозга, является неинвазивным и недорогим методом нейровизуализации. Кроме того, ее проведение не требует введения пациенту контрастных агентов, радиоактивных веществ.

Основные метаболиты, регистрируемые с помощью МРС, — N-ацетиласпартат (NAA), холин (Cho), креатин (Cr). Ряд клинических и доклинических исследований показал, что МРС может оценить нейрональную дисфункцию и гибель нейронов, а также сопутствующие патологические клеточные про-

цессы, тем самым давая надежную информацию о нейродегенерации [16]. Нейрохимические изменения, определяемые с помощью МРС, являются независимыми и предшествуют атрофии [17] и, следовательно, обеспечивают и дополняют информативность структурной МРТ.

При БП в проекции компактной части черной субстанции выявляются снижение уровня NAA и повышение концентрации Cho, что приводит к статистически значимому уменьшению соотношения NAA/Cho (рис. 4) [18].

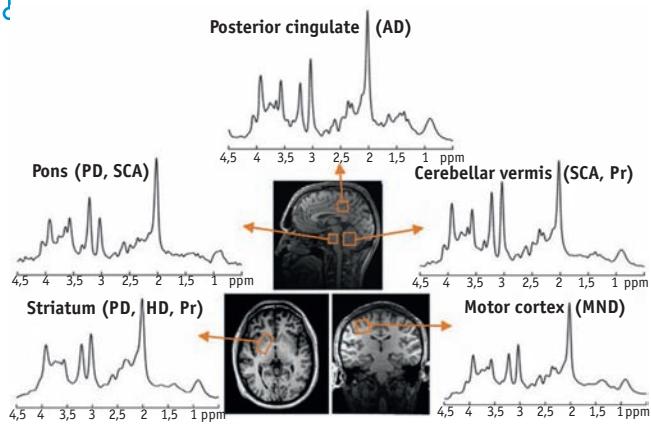
Некоторые исследования МРС посвящены влиянию противопаркинсонической терапии на нейрохимический и метаболический профиль подкорковых ганглиев. У пациентов с БП отношение NAA/Cho меньше, чем у участников контрольной группы, при этом у не получавших дофаминергическую терапию NAA/Cho значительно ниже, чем у больных, получавших лечение. Аналогичные изменения показаны и для соотношения NAA/Cr. Эти данные свидетельствуют о том, что дофаминергическая терапия способна повлиять на уровень NAA в стриатуме пациентов с БП.

Видимо, клиническое улучшение, вызванное лечением, может быть результатом частичного восстановления нейрональных функций, которое, в свою очередь, способно приводить к повышению уровней корковых метаболитов. В целом, восстановление уровня NAA можно было бы использовать в качестве биомаркера нейронной функции для мониторинга ответа на фармакологическую и немедикаментозную терапию БП [19].

Рис. 4. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (semi-LAZER, TR/TE = 5000/28 ms) 4 Тл от различных структур мозга, заинтересованных в нейродегенеративном процессе; воксельная позиция представлена в T2-взвешенном изображении [18].

Примечание: AD — болезнь Альцгеймера, cerebellar vermis — червь мозжечка, HD — болезнь Гентингтона, MND — болезнь моторного нейрона, motor cortex — двигательная кора, PD — болезнь Паркинсона, pons — ствол мозга, posterior cingulate — задние отделы поясной извилины, Pr — пронные болезни, SCA — спиноцеребеллярная атаксия, striatum — полосатое тело

Fig. 4. Proton magnetic resonance spectroscopy scans acquired at 4T (semi-LAZER, TR/TE = 5000/28 ms) from different brain structures affected by the neurodegenerative process. The voxel position is shown in the T2-weighted image [18]. Note: AD = Alzheimer's disease, HD = Huntington's disease, MND = motor neuron disease, PD = Parkinson's disease, Pr = prion diseases, SCA = spinocerebellar ataxia



Фосфор (31P)-МРС представляет собой метод визуализации, который измеряет уровни соединений, связанных с энергообменом мозга, в том числе низкоэнергетических метаболитов, таких как свободный фосфат (Pi) и аденоzin-моно- и дифосфат (АДФ), и высокоэнергетических фосфатов, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) и креатинфосфат (PCr). Поскольку митохондриальная дисфункция рассматривается как начальное событие индукции БП, методы визуализации, в частности 31P-МРС, способные обнаружить возможное изменение энергетического метаболизма мозга, могут быть полезным инструментом для ранней диагностики БП.

Для оценки энергетического метаболизма мозга проведены комбинированные (31P- и 1H-МРС на 3 Тс) измерения уровней АДФ, АТФ, Сr и PCr в группах пациентов с ранней и развернутой стадиями БП. В склерупе и среднем мозге пациентов обеих групп, в отличие от лиц контрольной группы, обнаружено двустороннее снижение содержания высокоэнергетических фосфатов АТФ и PCr. Однако уровни низкоэнергетических метаболитов (АДФ и Pi) были в пределах нормы.

У больных с ранней стадией БП с четко латерализованными двигательными симптомами в склерупе наблюдалось значительное уменьшение концентраций высокоэнергетических фосфатов в менее пораженном полушарии с менее выраженной потерей дофаминергических клеток [20], хотя недавно проведенное исследование 31P- и 1H-МРС на 3 Тс не обнаружило метаболические нарушения у пациентов с ранней стадией БП по сравнению с контрольной группой [16]. Для уточнения диагностической ценности данного метода МРС требуются дальнейшие исследования.

Недавние технические достижения, в том числе наличие более высоких магнитных полей и разработка надежных абсолютных методов количественной оценки метаболитов, позволили больше узнать о патофизиологии БП. В частности, снижение уровней NAA в подкорковых ганглиях отражает потерю нейронов и митохондриальные метаболические нарушения при БП. В то же время изменения концентраций Glu и γ -аминомасляной кислоты, обнаруженные в базальных ганглиях пациентов с БП, может наводить на мысль о дисфункции возбуждающих и тормозящих путей, которые участвуют в контроле движений.

Несколько исследований показали пользу МРС в дифференциальной диагностике БП с другими формами паркинсонизма, особенно на ранних стадиях заболевания, когда симптомы различных форм паркинсонизма схожи. Кроме того, существуют доказательства того, что МРС может быть нейропривизуализационным маркером не только для ранней стадии

БП и ее дифференциальной диагностики, но и для оценки эффективности лечения.

Тем не менее исследования, проведенные до настоящего времени, крайне неоднородны. Поэтому в дальнейшем нужны многоцентровые исследования на более крупных выборках пациентов с БП, МРС в сильных магнитных полях, стандартизированные методы сбора и обработки спектрскопических сигналов метаболита. Необходимо также использование абсолютного количественного определения концентрации метаболита в ткани, чтобы окончательно доказать роль МРС в молекулярной визуализации БП [19].

Транскраниальная сонография

Существует достаточно большое количество зарубежных публикаций, посвященных применению ТКС в диагностике БП. Физические принципы ТКС, 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 нейропривизуализационными методами с другими физическими принципами получения изображения.

По данным X. Li и соавт. (2013), чувствительность и специфичность ТКС черной субстанции в диагностике БП составляют 64,7% и 60% соответственно (в качестве контроля использовалась ОФЭКТ), в то время как положительная и отрицательная прогностическая ценность — 91,67% и 20% соответственно [20]. Диагностическая ценность ТКС у симптомных пациентов показана и в исследовании P. Liu и соавт. (2014). По данным авторов, ТКС имеет высокую прогностическую ценность при БП. Положительный результат ТКС доказывает наличие БП без необходимости проведения ПЭТ, но диагностическая точность ТКС на раннем этапе БП остается спорной. Чувствительность и специфичность ТКС составили 68,75% и 40% соответственно. В 31,25% случаев получен ложноотрицательный результат. Авторы заключили, что ТКС не может быть рекомендована пациентам с ранней стадией БП. Отрицательный результат ТКС не исключает диагноз БП [21].

Схожие данные получены и в исследовании A.E. Bouwmans и соавт. (2013) [22]. P. Bartova и соавт. (2014) также исследовали диагностическую ценность ТКС на ранней стадии БП, но результаты сопоставляли с данными ОФЭКТ (табл.). Таким образом, результаты ТКС и ОФЭКТ значимо коррелируют с диагнозом БП ($k = 0,52$, 95%-ный ДИ: 0,27–0,76; $k = 0,69$, 95%-ный ДИ: 0,49–0,90 соответственно) [23].

Таблица / Table

Сравнение результатов транскраниальной сонографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, по данным P. Bartova и соавт. [23], %				
Comparison of transcranial sonography and single-photon emission computed tomography (P. Bartova et al. [23]), %				
Методы нейропривизуализации / Neuroimaging technique	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity	Положительная прогностическая ценность / Positive predictive value	Отрицательная прогностическая ценность / Negative predictive value
Транскраниальная сонография / Transcranial sonography	89,7	60,0	76,5	80,0
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография / Single-photon emission computed tomography	96,6	70,0	82,4	93,3

В исследовании S. Hellwig и соавт. (2014) показана роль ТКС в дифференциальной диагностике паркинсонизма. В исследование включены 36 пациентов с клиникой атипичного паркинсонизма. Полученные результаты ТКС сопоставили с данными ПЭТ, а также с клиническим диагнозом (период наблюдения — 9 месяцев). Показано, что чувствительность и специфичность диагностики атипичного паркинсонизма составили 82% и 85% соответственно. Диагностическая точность ПЭТ (90%) и ТКС (83%) значимо не различались ($p = 0,69$). Таким образом, ПЭТ и ТКС показывают сопоставимую точность для дифференциальной диагностики паркинсонизма [24].

Преимуществами метода ТКС являются неинвазивность, широкая доступность в клинической практике, короткое время и относительно невысокая стоимость исследования, возможность проведения неограниченного количества исследований без риска для здоровья больного. Кроме того, ТКС не зависит от двигательной активности пациентов, что особенно важно для больных с экстрапирамидными расстройствами и с гипер-

кинетической активностью. В связи с этим ТКС представляет- ся перспективным инструментальным методом для скрининга и рутинной диагностики заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы нуждаемся в появлении доступного и достоверного метода диагностики болезни Паркинсона (БП), что особенно актуально для больных на ранней, доклинической стадии заболевания, а также для лиц с высоким риском развития БП. Наряду с инструментальными методами диагностики активно разрабатываются и лабораторные маркеры БП. Но их выбор значительно усложняется, принимая во внимание генетическую и, как следствие, биохимическую гетерогенность заболевания.

Доступные методы функциональной нейровизуализации, бесспорно, достоверны в диагностике и немоторной стадии БП, но их недостатками по-прежнему остаются низкая доступность, высокая стоимость, необходимость введения фармпрепаратов, лучевая нагрузка, что не позволяет использовать их широко.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска). *Неврология, психиатрия, психосоматика*. 2014; 6(4): 59–64. [Sapronova M.R., Shnaider N.A. The epidemiological, clinical, and genetic characteristics of Parkinson's disease (in case of Zheleznogorsk). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6(4): 59–64. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-59-64]
2. Vitale C., Santangelo G., Erro R. et al. Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19(4): 483–4. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.11.008
3. Braak H., Ghebremedhin E., Rub U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1): 121–34. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9
4. Li X., Zhang Q., Qin Y. et al. Positron emission tomography/computed tomography dual imaging using 18-fluorine fluorodeoxyglucose and 11C-labeled 2-β-carbomethoxy-3-β-(4-fluorophenyl) tropane for the severity assessment of Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(14): e19662. DOI: 10.1097/MD.00000000000019662
5. Borghammer P., Knudsen K., Brooks D.J. Imaging systemic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016; 16(6): 51. DOI: 10.1007/s11910-016-0655-4
6. Sarikaya I. PET imaging in neurology: Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nucl. Med. Commun.* 2015; 36(8): 775–81. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000320
7. Calabria F.F., Calabria E., Gangemi V. et al. Current status and future challenges of brain imaging with (18)F-DOPA PET for movement disorders. *Hell. J. Nucl. Med.* 2016; 19(1): 33–41. DOI: 10.1967/s002449910335
8. Wong K.K., Raffel D.M., Bohnen N.I. et al. 2-year natural decline of cardiac sympathetic innervation in idiopathic Parkinson disease studied with 11C-hydroxyephedrine (HED) PET. *J. Nucl. Med.* 2017; 58(2): 326–31. DOI: 10.2967/jnumed.116.176891
9. Jeong Y.J., Son H.J., Yoon H.J. et al. Functional volumetric analysis of striatum using F-18 FP-CIT PET in patients with idiopathic Parkinson's disease and normal subjects. *Ann. Nucl. Med.* 2016; 30(8): 572–8. DOI: 10.1007/s12149-016-1096-5
10. Appel L., Jonasson M., Danfors T. et al. Use of 11C-PE2I PET in differential diagnosis of parkinsonian disorders. *J. Nucl. Med.* 2015; 56(2): 234–42. DOI: 10.2967/jnumed.114.148619
11. Zou J., Weng R.H., Chen Z.Y. et al. Position emission tomography/single-photon emission tomography neuroimaging for detection of premotor Parkinson's disease. *CNS Neurosci. Ther.* 2016; 22(3): 167–77. DOI: 10.1111/cnst.12493
12. Gayed I., Joseph U., Fanous M. et al. The impact of DaTscan in the diagnosis of Parkinson disease. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40(5): 390–3. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000766
13. Oliveira F.P., Castelo-Branco M. Computer-aided diagnosis of Parkinson's disease based on [(123)I]FP-CIT SPECT binding potential images, using the voxels-as-features approach and support vector machines. *J. Neural. Eng.* 2015; 12(2): 026008. DOI: 10.1088/1741-2560/12/2/026008
14. Frosini D., Unti E., Guidoccio F. et al. Mesolimbic dopaminergic dysfunction in Parkinson's disease depression: evidence from a 123I-FP-CIT SPECT investigation. *J. Neural. Transm.* 2015; 122(8): 1143–7. DOI: 10.1007/s00702-015-1370-z
15. Pellecchia M.T., Picillo M., Santangelo G. et al. Cognitive performances and DAT imaging in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta Neurol. Scand.* 2015; 131(5): 275–81. DOI: 10.1111/ane.12365
16. Weiduschat N., Mao X., Beal M.F. et al. Usefulness of proton and phosphorus MR spectroscopic imaging for early diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neuroimaging*. 2015; 25(1): 105–10. DOI: 10.1111/jon.12074
17. Öz G., ed. *Magnetic resonance spectroscopy of degenerative brain diseases*. Springer International Publishing Switzerland; 2016. 304 p.
18. Öz G., Tkáč I. Short-echo, single-shot, full-intensity proton magnetic resonance spectroscopy for neurochemical proofing at 4 T: validation in the cerebellum and brainstem. *Magn. Reson. Med.* 2011; 65(4): 901–10. DOI: 10.1002/mrm.22708
19. Ciurleo R., Di Lorenzo G., Bramanti P. et al. Magnetic resonance spectroscopy: an in vivo molecular imaging biomarker for Parkinson's disease? *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 519816. DOI: 10.1155/2014/519816
20. Li X., Feng T., Ouyang Q.-H. et al. Comparative study on the diagnostic value of positron emission tomography and transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013; 93(25): 1944–7.*
21. Liu P., Li X., Li F.F. et al. The predictive value of transcranial sonography in clinically diagnosed patients with early stage Parkinson's disease: comparison with DAT PET scans. *Neurosci. Lett.* 2014; 582: 99–103. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.08.053
22. Bouwmans A.E.P., Vlaar A.M.M., Mess W.H. et al. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open*. 2013; 3(4): e002613. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002613
23. Bartova P., Kraft O., Bernatek J. et al. Transcranial sonography and (123)I-FP-CIT single photon emission computed tomography in movement disorders. *Ultrasound Med. Biol.* 2014; 40(10): 2365–71. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.014
24. Hellwig S., Reinhard M., Amftage F. et al. Transcranial sonography and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21(6): 860–6. DOI: 10.1111/ene.12394 D

Поступила / Received: 01.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2020