

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИСХАКОВА
ЭЛЬНАРА ВАХИДОВНА

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ МОРФОМЕТРИИ В
ДИАГНОСТИКЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ
СИНДРОМОМ ПАРКИНСОНИЗМА

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Фокин Владимир Александрович

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Труфанов Артем Геннадьевич

Санкт-Петербург

2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И СИНДРОМОВ ПАРКИНСОНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Особенности этиологии и патогенеза синдромов паркинсонизма при различных нейродегенеративных заболеваниях	14
1.2 Методы лучевой диагностики синдрома паркинсонизма при различных нейродегенеративных заболеваниях	21
1.3 Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике синдромов паркинсонизма.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов	40
2.2 Клинико-неврологическая симптоматика обследованных пациентов	42
2.3 Методы нейровизуализации	47
2.3.1 Методика магнитно-резонансной томографии головного мозга	47
2.3.2 Постпроцессорная обработка полученных изображений	52
2.4 Методы статистической обработки	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
3.1 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом	54
3.2 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона	62
3.3 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с вариантами мультисистемной атрофии	66
3.4 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом	76
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	83

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101
ПРИЛОЖЕНИЕ	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ВИ – взвешенные изображения

ИП – импульсная (ые) последовательность (и)

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА – мультисистемная атрофия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПЦА – оливопонтocerebellлярная атрофия

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

СНД – стриатонигральная дегенерация

СП – сосудистый паркинсонизм

СШД – синдром Шая-Дрейджера

ХЯ – стадия болезни Паркинсона (по Хён и Яру)

NAA – N-ацетиласпартат

rADC (relative Apparent Diffusion Coefficient) – относительный измеряемый коэффициент диффузии

SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – изображение восприимчивости

TIRM (FLAIR) – импульсная последовательность инверсия-восстановление

Актуальность темы исследования

Паркинсонизм – это синдром, связанный с поражением базальных ганглиев и проявляющийся гипокинезией и ригидностью, которые часто сопровождаются тремором покоя и постуральными нарушениями (Васильев Ю.Н., 2013; Aleksovski D., et al., 2018).

На долю первичного (идиопатического) паркинсонизма, а именно болезни Паркинсона (БП), приходится около 75% всех случаев паркинсонизма. Вторичный паркинсонизм встречается в 10-15% случаев среди пациентов с синдромом паркинсонизма (Музурова Л.В., 2011; Postuma R.V., 2015). Он представляет собой группу заболеваний со схожими клиническими симптомами как при болезни Паркинсона, но имеющими другую этиологию (Одинак М.М., 2019; Иллариошкин С.Н., 2020; Левин О.С., Федорова Н.В., 2020; Литвиненко И.В., 2020).

Клиническая картина мультисистемных нейродегенеративных заболеваний характеризуется полиморфной неврологической симптоматикой. Те случаи, при которых на первый план выступает паркинсонизм, обозначают термином стриатонигральная дегенерация (СНД); если в клинической картине ведущим является мозжечковый синдром, это состояние называют оливопонтocerebellарной атрофией (ОПЦА); случаи, когда ядром клинической картины является вегетативная дисфункция, обозначают эпонимическим названием – синдром Шая-Дрейджера (СШД) (Яхно Н.Н., Хатиашвили И.Т., 2002; Levin J., et al., 2016).

Поэтому клинический подход к решению этой проблемы сопряжен с объективными трудностями, особенно на ранних стадиях или при нетипичном течении болезни. Это происходит из-за скудности патогномоничной симптоматики и того, что симптомы, называемые «красными флагами», указывающие на конкретное заболевание, развиваются не во всех случаях болезни (Aerts M.B. et al., 2011; Berg D. et al., 2015).

Таким образом, остается актуальной проблема дифференциальной диагностики данных групп заболеваний и выявления особенностей их патогенеза, что связано с неспецифичностью клинико-неврологической симптоматики, тяжелым течением заболевания и распространенностью различных синдромов паркинсонизма.

Степень разработанности темы

В настоящее время, достигнут определенный прогресс в изучении патогенеза и диагностики нейродегенеративных заболеваний. Это обусловлено в первую очередь широким внедрением в клиническую практику новых методов и методик нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Литвиненко И.В., 2006; Поздняков А.В., 2006; Ефимцев А.Ю. и соавт., 2015; Griffin C.M., 2001; Pyatigorskaya N., Gallea C., Garcia-Lorenzo D., 2014).

Магнитно-резонансная томография является одним из наиболее информативных методов визуализации, а для исследования ЦНС имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами, в частности, благодаря способности получать истинные трехмерные изображения с высокой тканевой контрастностью (Трофимова Т.Н., 2019, 2020; Поздняков А.В., 2020; Cercignani M., Dowell N.G., 2018).

Однако роль МРТ в диагностике изменений головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, до настоящего времени не решена. Рассматриваются в основном вопросы по исключению или наличию заболеваний, вызывающих вторичный паркинсонизм (опухолей, субдуральных гематом, гидроцефалий и других).

В связи с наличием минимальных структурных изменений, трудно диагностируемых при традиционной МРТ, возникает необходимость прибегать к полуавтоматическим компьютеризированным методам анализа данных для более

полного получения информации и проведения сложных количественных измерений.

Рядом зарубежных авторов для выявления атрофии, как одного из основных признаков гибели и дегенерации нейронов, и ее связи с заболеванием была рекомендована методика магнитно-резонансной морфометрии (MP) (MR-morphometry) головного мозга (Summerfield C. et al., 2005; Beyer M.K. et al., 2007), позволяющая получить данные об объеме и площади различных структур серого и белого вещества, а также толщины коры в различных отделах больших полушарий на основе компьютерной обработки МР-изображений. Предпринимаются попытки на основании данных МРТ выявить различные формы паркинсонизма. Основной упор при этом делается на оценку атрофии подкорковых структур и измерении соотношений между отдельными структурами, которые могут специфическим образом изменяться при некоторых вариантах атипичного паркинсонизма.

Таким образом, к настоящему времени в доступной литературе имеются единичные публикации, которые порой носят противоречивый характер. Не оптимизирована методика МР-морфометрии при обследовании пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, сопровождающимися синдромом паркинсонизма. Не определена локализация и выраженность изменений волюметрических и линейных показателей различных отделов головного мозга при применении МР-морфометрии. Не проведены исследования по выявлению патогномичных признаков поражения коры головного мозга при каждой нозологической форме заболевания, сопровождающегося синдромом паркинсонизма.

Цель исследования

Разработать магнитно-резонансную морфометрическую семиотику нейродегенеративных заболеваний головного мозга, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, и повысить точность их дифференциальной диагностики.

Задачи исследования

1. Выявить характерные закономерности распределения атрофии вещества головного мозга по данным МР-морфометрии при синдромах паркинсонизма.
2. Определить локализацию и выраженность изменения волюметрических и линейных показателей различных отделов головного мозга при помощи МР-морфометрии.
3. Выявить патогномоничные особенности поражения структур головного мозга при каждой из нозологических форм заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.
4. Определить общие и специфические структуры, поражающиеся при различных нозологических формах паркинсонизма, по данным МРТ с морфометрией.

Научная новизна исследования

На основании проведения МРТ с МР-морфометрией головного мозга, а также применения программного обеспечения FreeSurfer проведен объективный количественный анализ линейных и объемных показателей в различных анатомических структурах головного мозга у больных с нейродегенеративными заболеваниями: болезнь Паркинсона, сосудистый паркинсонизм (СП), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), различные формы мультисистемной атрофии (МСА), сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

Оценены изменения в толщине и объемах борозд и извилин коры, объемы гипоинтенсивных очагов белого вещества, подкорковых структур, мозжечка и ствола головного мозга пациентов.

Впервые проведено сравнение данных МР-морфометрии среди пациентов с различными нозологическими формами синдрома паркинсонизма с помощью автоматизированного программного обеспечения FreeSurfer, позволившего исключить человеческий фактор.

Выявлены значимые в диагностическом плане структуры головного мозга, подвергающиеся наибольшей атрофии, что позволило на основе нейровизуализационных данных повысить точность дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана ценность метода автоматической постпроцессинговой обработки МР-данных с использованием программного пакета Freesurfer с минимизацией влияния оператора на результат для получения информации о локализации и степени атрофии вещества головного мозга.

Обобщена МР-семиотика поражения различных структур головного мозга у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма.

Получены сведения о распределении атрофии в различных отделах головного мозга, на основании которых выявлены патогномические признаки, характерные для болезни Паркинсона, сосудистого паркинсонизма, мульти-системной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.

Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют выработать алгоритм повышения точности дифференциальной диагностики синдромов паркинсонизма с использованием МР-морфометрии.

Уточнен патогенез развития отдельных синдромов при болезнях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, и проведены параллели между особенностями заболевания и характерными регионами головного мозга, подвергающимися наибольшей атрофии.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике и при нейровизуализации врачами-рентгенологами, неврологами, психиатрами и нейрохирургами при дифференциальной диагностике синдромов паркинсонизма для повышения точности и уменьшения времени постановки диагноза, определения тактики лечения, прогноза заболевания и планирования реабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывается на результатах МР-диагностики синдрома паркинсонизма, опубликованных в современной отечественной и зарубежной научной литературе.

Объектом исследования являлись пациенты с синдромом паркинсонизма, которым были установлены различные нозологические диагнозы: болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, сосудистый паркинсонизм и мультисистемная атрофия.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных на программном обеспечении Freesurfer с последующим анализом толщины различных регионов коры, объемов подкорковых структур и образований ствола головного мозга.

Исследование является проспективным когортным по типу «случай-контроль», выполнено согласно принципам доказательной медицины и клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных. В работе использовались методы сбора, обработки и анализа данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

Методы и дизайн исследования

Исследование проводилось в четыре этапа по следующей схеме:

1 этап: изучение состояния проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы.

2 этап:

- подписание информированного согласия;
- выполнение МРТ головного мозга с использованием традиционных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), томограмм, взвешенных по протонной плотности и TIRM, с помощью которых проводилась предварительная оценка состояния структур головного мозга);

– проведение МРТ головного мозга с использованием получения импульсной последовательности T1 градиентного эхо с изотронным вокселем или толщиной 1 мм, данные которой используются для проведения морфометрии.

3 этап: выполнение МР-морфометрии с использованием статистического программного обеспечения FreeSurfer.

4 этап: проведение статистической обработки полученных в результате МР-морфометрии переменных.

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение МРТ с МР-морфометрией и методом постпроцессинговой обработки с использованием программного обеспечения FreeSurfer позволяет провести объективный количественный анализ объема и толщины коры, объема подкорковых структур, мозжечка и ствола головного мозга у больных с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

2. Патогномоничными признаками поражения подкорковых структур головного мозга при сосудистом паркинсонизме является атрофия левого таламуса и левого хвостатого ядра, а также снижение толщины коры в проекции правой средней лобной извилины, левой постцентральной борозды и заднего отдела левой поясной извилины.

Характерными признаками поражения коры головного мозга при болезни Паркинсона является атрофия правой надкраевой извилины; при стриатонигральном варианте мультисистемной атрофии – правой верхней лобной извилины, левой прецентральной извилины, правой и левой клиновидной извилины; при оливопонтocerebellарной атрофии – правого перешейка поясной извилины и лингвального отдела правой средней височно-затылочной извилины.

Атрофия при прогрессирующем надъядерном параличе представлена дегенерацией: левой скорлупы, центрального отдела мозолистого тела и полюса левой затылочной доли.

3. При всех нозологических формах паркинсонизма увеличиваются объемы III и IV желудочков и цереброспинальной жидкости.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного диссертационного исследования определяется достаточным количеством клинических наблюдений, репрезентативной выборкой пациентов, а также адекватной статистической обработкой результатов исследования. На основании полученных данных сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Невском радиологическом форуме (СПб., 2019); заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб., 2019); научно-практической конференции молодых ученых «Поленовские чтения» (СПб., 2019); научно-практической конференции молодых ученых «Неменовские чтения» (СПб., 2019); III Инновационном Петербургском медицинском форуме (СПб., 2020); научно-практических конференциях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (СПб., 2019, 2020).

Апробация работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии, неврологии и научно-исследовательского отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 21 апреля 2021 года, протокол № 2.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения магнитно-резонансной томографии, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссертант лично обследовал 118 больных, проводя им МРТ и МР-морфометрию с использованием статистического программного обеспечения FreeSurfer. Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (203), включающего 30 отечественных и 173 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 25 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И СИНДРОМОВ ПАРКИНСОНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Особенности этиологии и патогенеза синдромов паркинсонизма при различных нейродегенеративных заболеваниях

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона – хроническое нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, приводящее к развитию характерной клинической картины, включающей гипокинезию, мышечную ригидность и тремор покоя (Левин О.С. и соавт., 2020; Литвиненко И.В. и соавт., 2020; Иллариошкин С.Н. и соавт., 2020; Fife I., 2021; van den Munckhof P., Bot M., Schuurman P.R., 2021; Sun V.H. et al., 2021). В последнее время к синдромам, указывающим на развитие болезни Паркинсона, относят развитие нарушений ходьбы высшего уровня и постуральную неустойчивость (Bommarito G., et al., 2020; Chow R. et al., 2021).

Патогенез болезни Паркинсона заключается в изменении вторичной структуры (конформации) белка α -синуклеина с последующим его агрегацией и формированием специфических белковых включений в определенных группах нейронов (Федорова Н.В., Никитина А.В., 2015). В норме α -синуклеин обнаруживается в терминалях нейронов центральной нервной системы. У пациентов с БП данный белок формирует бляшки, именуемые тельцами Леви (Ким А.Р. и соавт., 2019). Болезни, протекающие по данному механизму, называют конформационными. Помимо болезни Паркинсона, по схожему патогенетическому механизму развиваются такие нейродегенеративные заболевания, как деменция с тельцами Леви, мультисистемные атрофии, кортико-базальная дегенерация, которые относятся к синуклеинопатиям (Васенина Е.Е. и соавт., 2020).

Подобный механизм реализуется вследствие различных причин: генетические особенности (ген SNCA, кодирующий α -синуклеин; ген LRRK2, кодирующий дардарин; ген UCHL1, кодирующий убиквитин-C1 терминальную гидролазу L1 и другие), влияние факторов среды (пестициды, токсические агенты, соли металлов), нарушение обмена железа, дисфункция убиквитин-протеасомного механизма элиминации продуктов белкового обмена, гиперфосфорилирование белков, оксидативный стресс и другие причины (Яковенко Е.В. и соавт., 2020).

Таким образом, единой общепринятой теории, описывающей патогенез болезни Паркинсона, в настоящее время нет. Наиболее вероятным является взаимосвязь данных звеньев, приводящая в итоге к формированию конгломератов α -синуклеина и развитию нейрональной гибели (Соболев В.Б. и соавт., 2018).

Диагностика болезни Паркинсона в настоящее время основывается на клинической картине и анамнезе заболевания. Нейровизуализация проводится с целью исключения вторичного (посттравматического, сосудистого и др.) паркинсонизма.

Согласно современным диагностическим критериям болезни Паркинсона (Postuma R.B. et al., 2015), достоверный диагноз устанавливается при:

1. Наличие синдрома паркинсонизма, который включает: брадикинезию плюс тремор покоя либо ригидность.
2. Выявление как минимум двух симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза: достоверный и выраженный ответ на терапию леводопой; наличие тремора покоя; наличие моторных флуктуаций; нарушение обоняния и другие признаки.
3. Отсутствие критериев исключения: мозжечковые симптомы, надъядерная офтальмоплегия; предшествующее лечение антагонистами дофаминовых рецепторов; признаки кортикальной дисфункции (синдром «чужой руки», астреогнозия и др.); нормальная нейровизуализационная картина при использовании позитронно-эмиссионной томографии с лигандом к пресинаптической мембране дофаминового рецептора и другие.

4. Отсутствие «красных флагов», указывающих на вероятный другой диагноз: быстрая прогрессия; раннее развитие падений; ранняя тяжелая дизартрия и дисфагия; раннее развитие вегетативных нарушений; развитие симметричного двустороннего паркинсонизма; отсутствие в клинической картине на развернутых стадиях немоторных проявлений болезни, таких как гипосмия, депрессия, тревога, запоры, когнитивные нарушения.

Сосудистый паркинсонизм

Сосудистый паркинсонизм представляет собой синдром, развивающийся в рамках цереброваскулярной болезни вследствие сосудистого поражения структур среднего мозга, базальных ганглиев или лобных долей головного мозга. Распространенность, по данным популяционных и клинических исследований, составляет 2,5-5% всех случаев паркинсонизма (Карабань И.Н., 2016). Вследствие того, что сосудистый паркинсонизм отличается прогнозом, терапевтическим подходом и профилактическими мероприятиями от болезни Паркинсона, их дифференциальная диагностика является важной клинической задачей (Шиндряева Н.Н. и соавт., 2018).

Сосудистые изменения в головном мозге – отличительные признаки сосудистого паркинсонизма. Эти изменения обычно ишемические, хотя в редких случаях могут возникать геморрагические изменения, и затрагивают области мозга, имеющие отношение к паркинсонизму, включая подкорковое белое вещество, базальные ганглии, таламус и верхний ствол мозга (Zijlmans J.C. et al., 1998; Foltynie T. et. al., 2002). Точные изменения в кровеносные сосуды еще не описаны подробно, но ожидается, что они состоят в основном из изменений сосудистой стенки, таких как липогиалиноз, которые влияют на артериолы.

На сегодняшний день только несколько патологических исследований были посвящены пациентам с болезнью Паркинсона. В наиболее подробных из этих исследований патология мозга пациентов с болезнью Паркинсона сравнивалась с патологией головного мозга здоровых людей, пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона и пациентов с болезнью Бинсвангера, но без паркинсонизма (Yamanouchi H., Nagura H., 1997). Исследовалась бледность

черной субстанции для диагностики идиопатической болезни Паркинсона и исключения диагноза сосудистого паркинсонизма. У всех пациентов с сосудистым паркинсонизмом, а также с болезнью Бинсвангера, но без паркинсонизма, наблюдались лакуны базальных ганглиев и обширные изменения белого вещества, особенно лобных долей. Подобные патологии иногда наблюдались у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона, но были гораздо менее тяжелыми, чем у пациентов с сосудистым паркинсонизмом или болезнью Бинсвангера. Кроме этого, изменения белого вещества сопровождались резкой потерей олигодендроцитов (Korczyn A.D., 2015).

Мультисистемная атрофия

Множественная системная атрофия представляет собой нейродегенеративное заболевание, основными проявлениями которого могут быть различные комбинации мозжечковой атаксии, паркинсонизма, вегетативной недостаточности и пирамидных нарушений (Messina D. et al., 2011; Watanabe H., Ruku Y., Hara K., et al., 2018).

Результатами недавних исследований выдвинута гипотеза о том, что МСА является олигодендроглиальной синуклеинопатией с «прионоподобным» распространением неправильно свернутого α -синуклеина из нейронов в олигодендроглию и, следовательно, с большей вероятностью она влияет на белое вещество, чем на серое (Aoife P. et al., 2013; Etle B., Kerman B.E., Valera E., et al., 2016; Ogawa T., Fujii S., Kuya K., et al., 2018).

Исторически были описаны отдельно три варианта мультисистемной атрофии: вначале оливопонтocerebellарная дегенерация, затем синдром Шая-Дрейджера и стриатонигральная дегенерация. В 1969 г. J. G. Graham и D. R. Oppenheimer, предполагая клинико-морфологическую общность этих трех заболеваний, объединили их единым термином «мультисистемная атрофия». Тем не менее и в настоящее время, в зависимости от преобладания того или иного синдрома, отражающего определенную избирательность нейродегенеративного процесса, выделяют три варианта мультисистемной атрофии (Quinn N., 1994; Siemers E., 1999):

1. Стриатонигральная дегенерация, которая проявляется быстро прогрессирующим синдромом паркинсонизма (чаще в акинетико-ригидном варианте) с выраженной постуральной неустойчивостью, сочетающейся с вегетативной недостаточностью, пирамидными и псевдобульбарными синдромами. Как и при болезни Паркинсона, дегенеративный процесс затрагивает компактную часть черной субстанции, но также вовлекаются структуры стриатума и бледного шара. Следует отметить, что, несмотря на характерные отличия в клинической картине этих заболеваний, в настоящее время в части случаев достоверно клинически установить диагноз не представляется возможным и окончательная диагностика осуществляется при аутопсии.

2. Оливопонтocerebellарная атрофия, при которой доминирует мозжечковая симптоматика в виде атаксии, тремора (постурально-кинетического, интенционного характера, миоклонии, значительно реже – тремора покоя), нистагма, скандированной речи и дизартрофонии в сочетании с псевдобульбарным синдромом, сопровождающаяся паркинсонизмом, вегетативными нарушениями и наличием пирамидных знаков.

3. Синдром Шая-Дрейджера, дебютирующий выраженными вегетативными нарушениями с последующим быстрым развитием синдрома прогрессирующей вегетативной недостаточности, к которой присоединяются паркинсонизм и другие проявления мультисистемной атрофии.

Однако чаще заболевание проявляется в виде смешанных форм, при которых трудно выделить доминирующий в клинической картине болезни синдром. Данный факт обуславливает значительные трудности в постановке клинического диагноза и требует развития дополнительных объективных методов диагностики (Laurens B. et al., 2017; Palma J.A. et. al., 2018).

Несмотря на отсутствие эффективного медикаментозного лечения, которое способно замедлить прогрессирование болезни, ранняя дифференциальная диагностика является актуальной задачей, которая влияет на тактику дальнейшего диагностического поиска и планирование лечебных, в том числе паллиативных, мероприятий (Koga S., Dickson D.W., 2017; Krismer F. et al., 2019).

Прогрессирующий надъядерный паралич

Прогрессирующий надъядерный паралич – это нейродегенеративное заболевание, связанное с агрегацией тау-протеина и относящееся к таупатиям. Патология, характеризующаяся ранней постуральной неустойчивостью с падениями, вертикальным надъядерным параличом взора, паркинсонизмом и когнитивно-поведенческими нарушениями, которые приводят к значительным нарушениям со средней выживаемостью 6,38 лет (Golbe L.I., 2014; Armstrong M.J., 2018).

Типичная клиническая картина ПНП складывается из симметричного акинетико-ригидного синдрома, с преимущественным вовлечением аксиальных групп мышц и резистентного к препаратам Л-дофа, вертикального паралича взора (особенно при взгляде вниз), ранним развитием постуральной неустойчивости с частыми падениями (Ali F., Josephs K., 2018; Parthimos T.P., Schulpis K.H., 2020).

Глазодвигательные расстройства при ПНП формируют своеобразие клинической картины. Непроизвольная фиксация взора на каком-либо неподвижном предмете формирует так называемый «застывший взгляд». Наиболее демонстративный симптом ПНП – паралич вертикального взора. Порой именно он является определяющим в постановке клинического диагноза. Однако часто у больных прогрессирующим надъядерным параличом данный диагностический признак появляется спустя лишь несколько лет от начала болезни. Поэтому следует обращать внимание на наличие даже замедления и гипометрию быстрых саккадических движений в вертикальной плоскости, нарушения плавности медленных следящих за предметом движений глаз или фиксацию взора. Более того, у половины больных паралич взора не развивается вообще, что крайне затрудняет постановку прижизненного диагноза (Birdi S., et al., 2002). Но даже при наличии паралича взора, не следует автоматически исключать другие нейродегенеративные заболевания с паркинсонизмом, поскольку паралич взора вверх, а иногда и вниз возможен при кортикобазальной дегенерации, МСА и болезни диффузных телец Леви (Parthimos T.P., Schulpis K.H., 2020). Вместе с тем, в ряде случаев при болезни Паркинсона, могут

наблюдаться замедленность следящих движений глаз, гипометрия саккадических движений и даже парез взора (Ali F., et al., 2019).

Прогрессирующий надъядерный паралич имеет несколько клинических подтипов течения, в числе которых классический синдром Ричардсона, паркинсонический вариант болезни, прогрессирующий надъядерный паралич с акинезией и нарушениями ходьбы, прогрессирующий надъядерный паралич с развитием деменции фронтотемпорального типа, прогрессирующий надъядерный паралич с развитием клинической картины, похожей на кортикобазальную дегенерацию и прогрессирующий надъядерный паралич с развитием афазии. Условно эти подтипы заболевания подразделяются на «стволовой» и «кортикальный» (Giagkou N. et al., 2019).

Раннее развитие псевдобульбарного синдрома приводит к появлению дисфагии, дизартрии, насильственным эмоциям и рефлексам орального автоматизма. Грубая аксиальная ригидность, особенно в мышцах шеи формирует вынужденное положение головы кзади (ретроколлис). Крайне редко при ПНП наблюдается тремор (5-15%). При этом он носит постурально-кинетический характер (Parthimos T.P., Schulpis K.H., 2020).

Деменция при прогрессирующем надъядерном параличе имеет отчетливый подкорково-лобный характер – замедление мышления, нарушения оперативной памяти, неспособность применить ранее приобретенные навыки и умения. Также следствием дегенерации стриопаллидарных нейронов и нарушения подкорково-лобных связей являются эмоциональные и поведенческие расстройства – апатия, не критичность, эйфоричность, депрессия, палилалия, хватательный рефлекс и другие (Smith D.T., Casteau S., Archibald N., 2020). Вегетативные нарушения нехарактерны для ПНП, и они наблюдаются лишь у небольшой части пациентов в виде недержания мочи, легкой ортостатической гипотензии.

Заболевание быстро прогрессирует, и в среднем через 3-5 лет больные теряют способность к самостоятельному передвижению, а средняя продолжительность жизни колеблется от 6 до 10 лет.

1.2. Методы лучевой диагностики синдрома паркинсонизма при различных нейродегенеративных заболеваниях

Среди методов нейровизуализации при болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма применяются магнитно-резонансная томография (Литвиненко И.В. и соавт., 2018; Meijer F.J., Goraj B., 2014; Orimo S., 2017; Heim B., Krismer F., De Marzi R., et al., 2017.), позитронно-эмиссионная томография (Matarazzo M. et al., 2018; Uzuegbunam B.C., Librizzi D., Hooshyar Y.B., 2020) и/или однофотонная эмиссионная томография (Varrone A., Pellecchia M.T., 2018) и транскраниальная ультрасонография (Berg D. et al., 2015). Другие методики лучевой диагностики (рентгенография, эхоэнцефалоскопия) имеют лишь исторический интерес. Компьютерная томография при синдроме паркинсонизма имеет недостаточные возможности по визуализации вещества головного мозга и может применяться лишь в случае невозможности выполнения МРТ (Pagano G. et al., 2016; Heim B. et al., 2017).

Магнитно-резонансная томография в рутинной клинической практике используется для оценки структурных изменений вещества головного мозга и исключения других, в том числе курабельных, состояний, таких как нормотензивная гидроцефалия (Гаврилов Г.В. и соавт., 2020).

Радионуклидные методы диагностики со специфическими мечеными лигандами применяется для дифференциальной диагностики синдрома паркинсонизма в сложных клинических случаях, однако имеет ряд недостатков: недоступность, высокую стоимость и необходимость подвергать пациента ионизирующему излучению (Rispoli V., Schreglmann S.R., Bhatia K.P., 2018). Помимо этого, ряд заболеваний, протекающих с развитием синдрома паркинсонизма (болезнь Паркинсона и мультисистемная атрофия), на развернутых стадиях характеризуются схожими результатами при использовании этих методов диагностики вследствие дегенерации структур базальных ганглиев (Buchert R. et al., 2019).

Таким образом, позитронно-эмиссионная и однофотонная эмиссионная томографии имеют ряд ограничений при дифференциальной диагностике синдрома паркинсонизма.

Транскраниальная ультрасонография не используется в рутинной клинической практике, однако, согласно данным литературы, может применяться для оценки вероятности развития болезни Паркинсона в группе высокого риска. Оценки различных авторов по поводу эффективности этой методики разнятся, и существует ряд мнений о ее не эффективности в решении клинических задач (Федотова Е.Ю. и соавт., 2011; Alonso-Cánovas A. et al., 2014; Berg D. et al., 2015).

Транскраниальная сонография

Данный метод впервые начал использоваться в исследовательских целях в конце 90-х годов XX века, когда Berg D. et al., установили, что у некоторых здоровых добровольцев (8,6%) имелся гиперэхогенный сигнал с проекции черной субстанции. При этом, все исследуемые (330 человек) также прошли всестороннее моторное тестирование, нейропсихологическую оценку, МРТ и исследование 18F-допы при ПЭТ (Berg D. et al., 1999). По результатам этого исследования был сделан вывод, что полученные изменения черной субстанции могут свидетельствовать о функциональном нарушении нигростриатной системы, а также отмечалось перспективность метода транскраниальной сонографии для выявления лиц с риском развития нейродегенеративной патологии с синдромом паркинсонизма.

В дальнейшем группой этих авторов данная теория получила развитие, и в итоге был сделан вывод о том, что гиперэхогенность черной субстанции зависит от содержания в ней железа, которое является одним из ведущих патогенетических компонентов развития болезни Паркинсона (Berg D. et al., 2006). Кроме этого, были получены положительные корреляции с наличием мутантных генов *ferritin-H*, *IRP2* и *HFE* у некоторых пациентов с болезнью Паркинсона.

Однако в проспективном исследовании A.E. Bouwmans et al., (2013) на когорте из 196 пациентов был сделан вывод о неудовлетворительной

эффективности транскраниальной сонографии для ранней диагностики болезни Паркинсона, и было рекомендовано проведение дополнительных исследований.

Тем не менее, в 2015 году E. Sanzaro et al., опубликовали работу, в которой указывают на возможность дифференциальной диагностики МСА от ПНП и БП с помощью транскраниальной сонографии. Исследователи обнаружили увеличение размера III желудочка при ПНП и гиперэхогенные участки в лентиккулярном ядре при МСА. Однако большим недостатком этого исследования является малое количество пациентов с МСА (2 больных) и ПНП (3 больных).

В работе A. Alonso-Canovas et al., (2014) провели исследование эффективности транскраниальной сонографии 105 пациентах с болезнью Паркинсона и 57 пациентах с эссенциальным тремором, в качестве группы контроля выступали 138 здоровых добровольцев. Полученные результаты продемонстрировали увеличение эхогенной зоны черной субстанции у пациентов с БП ($0,24 \pm 0,05 \text{ см}^2$), чем в контрольной группе ($0,14 \pm 0,05 \text{ см}^2$; $P < 0,001$) и у пациентов с эссенциальным тремором ($0,14 \pm 0,04 \text{ см}^2$; $P < 0,001$). Кроме этого, была отмечена увеличенная ширина переднего рога и повышенная эхогенность лентиккулярных ядер при болезни Паркинсона. Проведенная работа позволила сделать выводы о хорошей диагностической достоверности транскраниальной сонографии для диагностики болезни Паркинсона, если она проводится в соответствии со строго стандартизированным протоколом.

В 2019 году эта же группа ученых осуществила более масштабную работу по изучению эффективности транскраниальной ультрасонографии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма. В исследование были включены 98 пациентов с ПНП, 40 пациентов с различными вариантами мультисистемной атрофии, 14 больных КБД и 254 пациента с идиопатической болезнью Паркинсона, группу контроля составили 145 человек. Исследователи подтвердили хорошую специфичность гиперэхогенности черной субстанции при болезни Паркинсона (80%), но чувствительность оказалась достаточно низкой (61%). Гиперэхогенность лентиккулярных ядер и расширение III желудочка показали умеренную чувствительность к диагнозу

атипичного паркинсонизма и ПНП соответственно (65%, 63%), но специфичность была значительно выше (87%, 91%). Была подтверждена высокая специфичность и прогностическая ценность комбинации оценки гиперэхогенности черной субстанции и лентикулярных ядер (98%, 93% при атипичном паркинсонизме; 83%, 86% при болезни Паркинсона). Комбинации из двух или трех эхо-признаков, о которых ранее не сообщалось, показали высокую специфичность, но более низкую чувствительность:

1) сочетание черная субстанция / III желудочек: чувствительность – 75%, специфичность – 87% при БП и чувствительность – 42, специфичность – 98% при ПНП);

2) сочетание черная субстанция / лентикулярные ядра: чувствительность – 79% и 86% специфичность при КБД);

3) сочетание черная субстанция / III желудочек / лентикулярные ядра: 67% чувствительность, 89% специфичность при БП; 29% чувствительность, 99% специфичность при ПНП; 41% чувствительность, 95% специфичность при мультисистеме атрофии; 57% чувствительность 91% специфичность при КБД).

По итогам работы было сделано заключение о полезности и определенных ограничениях транскраниальной сонографии в дифференциальной диагностике атипичного паркинсонизма. Также делается вывод о том, что четкое следование предложенным согласованным критериям имеет решающее значение для внедрения транскраниальной сонографии как в научных целях, так и в клиническую практику.

Таким образом, транскраниальная сонография в настоящее время является многообещающей методикой для скрининговой дифференциальной диагностики, однако имеет ряд ограничений к применению. Это невозможность проведения исследования пациентам с отсутствием ультразвуковых «окон» и зависимость результатов от врача, выполняющего исследование.

Магнитно-резонансная томография

Внедрение в клиническую практику МРТ существенно расширило возможности диагностики заболеваний головного мозга (Трофимова Т.Н. и соавт.,

2019, 2020; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Cercignani M., Bouyagoub S., 2018; Morris L.S. et al., 2018). Однако роль МРТ в диагностике паркинсонизма до недавнего времени рассматривалась в основном в аспекте исключения или подтверждения заболеваний, вызывающих вторичный паркинсонизм: опухолей, субдуральных гематом, гидроцефалий и других.

В настоящее время МРТ является основным методом диагностики поражения базальных ганглиев при заболеваниях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, и предоставляет широкие возможности способов визуализации структур экстрапирамидной системы в целом (Meijer F.J., Goraj B., Bloem B.R., et al., 2017; Heim B., Krismer F., Seppi K., 2018).

Это метод прекрасно зарекомендовал себя с точки зрения дифференциальной диагностики, при этом исследования с целью поиска новых МР-признаков нейродегенеративных заболеваний продолжаются до сих пор (Ogawa T., Fujii S., Kuya K., et al., 2018).

При болезни Паркинсона на нативной МРТ (T1 и T2-взвешенные изображения (ВИ)) на ранних стадиях значимые морфологические изменения не выявляются. В большинстве случаев при МРТ обнаруживают неспецифические изменения – умеренное расширение субарахноидального пространства в виде наружной гидроцефалии или расширение боковых желудочков (Shen T. et al., 2021).

По определению, выявление сосудистого поражения необходимо для диагностики сосудистого паркинсонизма (Huo Y. et al., 2020). Визуализация сосудистых очагов наиболее эффективна при использовании МРТ, чувствительность которой достигает 90-100%. В то же время в группе пациентов с БП сосудистые очаги встречаются в 12-23% случаев (Kalra S., et al., 2010). В классических случаях сосудистого паркинсонизма с паркинсонизмом нижней части тела при МРТ выявляются гипоинтенсивные очаги, располагающиеся перивентрикулярно, лакунарные инфаркты преимущественно в базальных ганглиях и расширение латерального и третьего желудочков (Zijlmans J.C., 1995; Vale et al., 2015). Также возможно выявление ишемических инсультов в

стратегически важных зонах в базальных ганглиях (Murrow R.W. et al., 1990; Fenelon G., Houeto J.L., 1997; Kim J.S., 2001).

Магнитно-резонансную томографию также возможно использовать для оценки риска развития сосудистого паркинсонизма. Например, наличие микротравм и низкий объем серого вещества увеличивают риск развития сосудистого паркинсонизма в 5,7 и 0,4 соответственно (Van Der Holst H.M., 2015). Тем не менее, у многих людей паркинсонизм не развивается, несмотря на наличие поражения белого вещества (Winikates J. J.J., 1999; Bohnen N.I., Albin R.L., 2011). Поэтому при традиционной МРТ трудно отличить сосудистый паркинсонизм от нейродегенеративного паркинсонизма с сопутствующим заболеванием мелких сосудов. Чтобы преодолеть это ограничение, в настоящее время изучается множество новых методик МРТ для диагностики сосудистого паркинсонизма, включая МР-морфометрию, диффузионно-тензорную трактографию и нейромеланин-чувствительные последовательности (Dunet V. et al., 2017; Salsone M. et al., 2019; Zhao X.J. et al., 2019).

С развитием современных технологий магнитно-резонансной томографии понятие нативной МРТ значительно расширилось и теперь включает в себя не только получение стандартных изображений в 3-х плоскостях в T1 и T2-взвешенных режимах. В настоящее время все более активно в протокол стандартного МР-исследования начинает включаться режим SWI или Susceptibility Weighted Imaging (Haacke E.M. et al., 2004). Это импульсная последовательность, которая способна идентифицировать артериальное и венозное русло головного мозга без применения контрастного агента, и именно эти характеристики позволяют четко визуализировать накопление металлов в головном мозге, в первую очередь железа, накопление которого происходит в области черной субстанции по мере прогрессирования болезни Паркинсона.

Но, если раньше подобные исследования велись преимущественно на секционном материале, то в данный момент это становится возможным *in vivo*. При этом, возможно уточнение уже имеющихся или выявление новых

патогенетических звеньев течения болезни Паркинсона (Pavese N., Tai Y.F, 2018; Tripathi M., Kumar A., Bal C., 2018; Prange S., Metereau E., Thobois S., 2019).

Определение накопления железа в черной субстанции может оказывать помощь при проведении диагностики болезни Паркинсона. Одним из самых важных признаков болезни Паркинсона является исчезновение симптома «ласточкиного хвоста» на изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости и его отсутствие у пациентов с болезнью Паркинсона. Симптом «ласточкиного хвоста» образуется при наличии нигросомы-1 (Bae Y.J., et. al., 2021). В патогенезе болезни Паркинсона нигросома-1 является морфологическим элементом, содержащим наибольшее количество нейронов, подвергающихся дегенерации, таким образом, ее изображение пропадает с изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости. Для этого существует два основных возможных механизма: повышенное содержание железа или пониженное содержание нейромеланина с уменьшенной способностью к накоплению железа, в структуре нигросомы-1 (He N., et. al., 2021).

Также выявляется накопление железа за пределами среднего мозга на развернутых стадиях болезни Паркинсона (Meijer F.J., Goraj B., Bloem B.R., et al., 2017; Buriak A.B. et al., 2020).

Одними из таких структур являются зубчатые ядра мозжечка, которые на ранних стадиях болезни Паркинсона практически неразличимы на томограммах в режиме SWI, в то время как на развернутых стадиях заболевания приобретают отчетливую контрастность на фоне окружающей ткани полушарий мозжечка (Труфанов А.Г., 2018).

Методика SWI позволяет обнаружить отложения железа в скорлупе и хвостатых ядрах, интенсивность накопления которого повышается с прогрессированием заболевания. При этом, обращает на себя внимание преимущественно каудальная локализация включений металла, что в может использоваться в качестве дифференциального маркера болезни Паркинсона и заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма (Pang H. et al., 2020).

При этом протокол SWI может использоваться при дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма и других заболеваний ЦНС на основании оценки гиперинтенсивности сигнала в проекции черной субстанции. При этом, в исследовании отмечалось, что дорсолатеральная нигральная гиперинтенсивность отсутствовала с одной стороны у всех пациентов с МСА или ПНП, у 83 из 90 пациентов с БП, но только у одного из здоровых добровольцев, что показало чувствительность 95,2% в различении нейродегенеративного паркинсонизма от других заболеваний головного мозга (Reiter E. et al., 2015).

Одной из самых многообещающих методик является нейромеланин-чувствительная МРТ, основанная на чувствительности к меланину определенной модификации T1-взвешенных изображений. Также в настоящее время это один из немногих способов, позволяющий увидеть голубое пятно *in vivo* (Sasaki M. et al., 2006).

Нативные T1- и T2-ВИ не являются настолько чувствительными к содержанию железа, однако могут быть полезными, например, при сосудистом поражении и установке диагноза сосудистого паркинсонизма (Vizcarra J.A., 2015; Ma K.K.Y., Lin S., Mok V.C.T., 2019).

При МРТ базальных ганглиев в случае сосудистого паркинсонизма выявляются признаки многоочагового поражения головного мозга в проекции лентикулярных ядер, ножек мозга, таламуса, обширные зоны лейкоареоза в лобных долях (Pradhan S., 2018). Кроме этого, могут выявляться зоны ОНМК в пределах экстрапирамидной системы, приведшие к развитию синдрома паркинсонизма (Defebvre L., Krystkowiak P., 2016).

Мультисистемные дегенерации (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация) проявляются клинически синдромом паркинсонизма, что значительно осложняет дифференциальную диагностику этих заболеваний (Watanabe H., Ruku Y., Hara K., et al., 2018).

Характерным нейровизуализационным признаком стриатонигрального варианта МСА является наличие зоны гипоинтенсивного сигнала под гиперинтенсивной полоской по внешнему краю скорлупы (Литвиненко И.В., 2005), а также снижение толщины средней ножки мозжечка ниже 0,8 см (Chougar L. et al., 2020; Saeed U., Lang A.E., Masellis M., 2020).

Кроме этого, в режиме SWI обнаруживается значительное накопление железа в проекции скорлупы с обеих сторон (Wang Z. et al., 2016; Pietracupa S., Martin-Bastida A., Piccini P., 2017).

Нейровизуализационными критериями, подтверждающими клинический диагноз оливопонтocerebellарной дегенерации, являются: выраженная атрофия моста и мозжечка при сохранности объема среднего мозга и наличие симптома «пасхальной булочки» или «мальтийского креста» (полного или неполного), визуализируемого на T2-ВИ и TIRM (FLAIR) изображениях (Damon-Perrière N., Tison F., Meissner W.G., 2010).

Примерно у 70-80% больных с прогрессирующим надъядерным параличом при магнитно-резонансном исследовании обнаруживают уменьшение передне-заднего размера среднего мозга – симптом «колибри» или «королевского пингвина» (Cosottini M., 2007; Quattrone A., 2008).

Также для более точной верификации диагноза используется определение соотношения площади моста к среднему мозгу, медиана которого составляет 19,42 или обратный индекс – отношение площади среднего мозга к мосту, который снижается менее 0,21 при прогрессирующем надъядерном параличе (Cosottini M., 2007).

В 2018 году А. Quattrone с соавт. предложили новые критерии МР-диагностики прогрессирующего надъядерного паралича, введя дополнительное измерение максимального расстояния между передними рогами боковых желудочков и измерение ширины III желудочка в передней, средней и задней секциях (Quattrone A., 2018).

Радионуклидные методы диагностики

Для диагностики ранних стадий болезни Паркинсона и подтверждения диагноза, используются ПЭТ и ОФЭКТ (Isaias I.U., Marotta J., Pezzoli G., et al., 2012; Brumberg J., Isaias I.U., 2018; Xu Z., Arbizu J., Pavese N., 2018; van Eimeren T., et al., 2020). Применяются как методики с 18-фтордезоксиглюкозой, неспецифически оценивающие метаболизм головного мозга, так и исследования с лигандами, тропными к структурам экстрапирамидной системы. Принципиально существует три места, с которыми может связываться меченый лиганд при ПЭТ и ОФЭКТ, это: белок-переносчик дофамина на пресинаптической мембране, везикулярный транспортер моноаминов 2-го типа и декарбоксилаза ароматических аминокислот (Peralta C. et al., 2019; Thobois S. et al., 2019).

Наиболее часто используют меченый аналог леводопы 18F-ДОФА, который способен взаимодействовать с декарбоксилазой ароматических аминокислот. Эта методика позволяет оценивать функциональную активность скорлупы и хвостатого ядра. При поражении дофаминергических нейронов черной субстанции, терминали которых находятся в стриатуме, снижается накопление 18F-ДОФА, что выявляется при сканировании.

Снижение метаболизма начинается в дорсокаудальном отделе скорлупы на стороне, противоположной клиническому поражению. Уменьшение степени накопления радиофармпрепарата коррелирует со степенью нарушения двигательных функций, причем корреляция проявляется в наибольшей степени с ригидностью и брадикинезией, и не коррелирует с тремором (Kathuria H. et al., 2020; Sood A. et al., 2021).

Другим радиофармпрепаратом, способным дифференцировать болезнь Паркинсона и другие синдромы паркинсонизма, является DAT (Dop Amine Transporter). Считается, что активность транспортера дофамина в дофаминергическом нейроне является постоянной и, таким образом, снижение его накопления при исследовании указывает на гибель дофаминергических нейронов черной субстанции (Jayaramayya K., 2020; Porter E., 2020).

Данные исследования являются чрезвычайно чувствительными, так как начало клинических проявлений заболевания ассоциировано с гибелью около 80% нейронов черной субстанции. Данный метод применяется для дифференциальной диагностики БП и эссенциального тремора, а также сосудистого паркинсонизма, в то время как при МСА и ПНП он значительно менее информативен.

Тем не менее, изменение накопления ^{18}F -ФДГ в базальных ганглиях может быть весомым критерием при дифференциальной диагностике синдромов паркинсонизма. Так при ПНП и МСА наблюдается отчетливое снижение накопления радиофармпрепарата в проекции подкорковых структур, в отличие от идиопатической БП.

Таким образом, изменения метаболизма ^{18}F -ФДГ в стриатуме при ПЭТ головного мозга могут служить дифференциально-диагностическим критерием и позволяют отдифференцировать первичный паркинсонизм (болезнь Паркинсона) от паркинсонизма при мультисистемных дегенерациях. Выраженная асимметрия метаболизма в контралатеральной стороне поражения лобно-теменных отделах коры в сочетании с гипометаболизмом в стриатуме и таламусе характерна для больных с КБД.

В 2017 году L. Brajkovic et al., сформировали специфические ПЭТ-параметры болезни Паркинсона (с леводопанезависимыми осложнениями) и других вариантов паркинсонизма, основываясь не только на нативных ПЭТ-изображениях, но и на постпроцессиновой обработке в среде SPM (Brajkovic L. et al., 2017).

Как было сказано выше, применение 18-флюородопы (^{18}F -DOPA) является весьма ограниченным, однако при возможности ее выполнения может иметь достаточно высокую ценность.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для дифференциальной диагностики и оценке прогрессирования паркинсонизма в настоящее время используются весьма незначительное количество специфических радиофармпрепаратов, так называемых DAT (Dopamine-

transporter), самыми известными из которых являются [^{123}I] FP-CIT (Ioflupane) (Isaias I.U., Marotta J., Pezzoli G., et al., 2012) и $^{99\text{mTc}}$ -TRODAT-1 (Lu C.-S., Chen Y.H., Chen R.S., et al., 2004).

Самыми главными недостатками, ограничивающими их применение, являются высокая стоимость синтеза вещества, самого исследования и радиационная составляющая всего цикла. Поэтому их использование в данный момент ограничивается в основном научными целями.

1.3 Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике синдромов паркинсонизма

На современном этапе развития постпроцессинговых протоколов анализа МР-изображений становится возможным выявление особенностей течения нейродегенеративного процесса в веществе головного мозга по мере прогрессирования болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма.

В настоящее время постпроцессинговые методики МРТ нашли свое применение в проведении дифференциальной диагностики синдрома паркинсонизма. В первую очередь, в исследованиях используется МР-морфометрия и МР-трактография.

Так, Zanigni S. et al., (2017) обнаружили более значительные изменения белого вещества в супер- и инфратенториальных отделах, в том числе и в ножках мозжечка, по сравнению с МСА, БП и группой контроля. Более того, значение средней диффузивности (СД) кортикоспинального тракта и значения фракционной анизотропии (ФА) и СД в пределах верхних ножек мозжечка являются точными маркерами для дифференциальной диагностики между ПНП и другими синдромами паркинсонизма.

Оливопонтocerebellарная атрофия имела более выраженную атрофию белого вещества в средних ножках мозжечка и, в меньшей степени, в верхних ножках мозжечка, по сравнению с остальными нозологическими формами паркинсонизма. При этом, стриатонигральный вариант МСА показал

значительное преобладание супратенториального атрофического компонента, в отличие от оливопонтocerebellарной дегенерации, что согласуется с данными МР-морфометрии (Zanigni S. et al., 2017).

У части больных со стриатонигральным типом МСА при проведении МРТ в T2 режиме и режиме протонной плотности выявляется асимметричная щелевидная гиперинтенсивная зона по наружному краю скорлупы и атрофия скорлупы, выявляемые примерно у половины больных (Kim J.S. et al., 2015; Scherfler C. et al., 2016). Эта полоска нередко бывает асимметричной или односторонней, как правило, более выраженной на стороне, контралатеральной наиболее вовлечённым конечностям, и иногда ошибочно идентифицируется как зона ишемии (Seppe K. et al., 2006; Sako W. et al., 2016). Следует, однако, уточнить, что подобная полоска является вариантом нормы на МР-изображениях, полученных на томографах с индукцией магнитного поля в 3 Тесла.

При обследовании пациентов с мультисистемной атрофией выявлялись значительное уменьшение площади среднего мозга, моста, ширины средней и передней ножки мозжечка по сравнению с болезнью Паркинсона (Kim J.S. et al., 2015; Perez-Lloret S., Flabeau O., Fernagut P.O. et al., 2015).

В отличие от изменений серого вещества, изменения белого вещества включают как супратенториальные, так и инфратенториальные структуры комиссуральных и ассоциативных волокон белого вещества. Степень вовлеченности белого вещества коррелирует с длительностью заболевания (Scherfler C. et al., 2016).

Изменения белого вещества на ранней стадии ОПЦА были описаны K. Oishi et al., (2009), показавшими изменения фракционной анизотропии в инфратенториальных структурах, таких как вентральная часть моста, средняя и нижняя ножки мозжечка при МСА, с прогрессирующим ухудшением значений фракционной анизотропии при прогрессировании заболевания (Oishi K. et al., 2009).

Результаты исследований показали, что нарушения в белом веществе сравнительно больше, чем в сером веществе головного мозга на ранних стадиях мультисистемной атрофии (Whitwell J.L. et al., 2017). Среди подтипов

множественной системной атрофии, ОПЦА имеет более выраженные изменения белого и серого вещества по сравнению со стриатонигральной дегенерацией, что свидетельствует о вовлечении большего количества структур головного мозга (Tzarouchi L.C., Astrakas L.G., Konitsiotis S., et al., 2010).

При анализе данных МР-морфометрии у пациентов с стриатонигральной дегенерацией выявлялась атрофия скорлупы, полушарий мозжечка, средней ножки мозжечка и моста (Perez-Lloret S., Flabeau O., Fernagut P.O., et al., 2015; Watanabe H., Ruku Y., Hara K., et al., 2018.). Изменения, полученные при данных исследованиях, позволяют визуализировать нарушения на ранних стадиях заболевания, а также свидетельствуют о широко распространенном микро-структурном дефиците белого вещества по сравнению с ограниченной атрофией серого вещества в ранней стадии МСА (Dash S.K, Stejin A., Takalkar T. et al., 2018).

Помимо атрофии, были выявлены участки с длительным временем T2-релаксации в задних долях мозжечка и различных областях коры, что указывает на увеличение содержания внутриклеточной и/или внеклеточной жидкости. Возможным объяснением увеличенного времени релаксации T2 может быть миелинопатия или глиоз, часто наблюдаемые у пациентов с стриатонигральной дегенерацией (Wang N., 2017; Sako W., 2019).

В 2018 г. было проведено исследование по дифференциальной диагностике стриатонигральной дегенерации от болезни Паркинсона на ранних стадиях с помощью анализа нейронных сетей, которое включало данные на основе воксель-базированной морфометрии, указывающие на атрофию и данные магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), которая выявляла метаболические изменения (Whitwell J.L., 2018).

Анализ показал, что по сравнению с пациентами болезнью Паркинсона, у пациентов с стриатонигральной дегенерацией наблюдалась атрофия в верхней и средней ножках мозжечка, полушарии мозжечка, среднем мозге и скорлупе, в отличие от области бледного шара (Refolo V., Bez F., Possidis A., et al., 2018; Tsuda M., Asano S., Kato Y. et al., 2019).

Магнитно-резонансная спектроскопия обнаруживает микроструктурные, функциональные и биохимические изменения в головном мозге путем оценки концентраций метаболитов (Toczyłowska B., 2020). Снижение содержания N-ацетиласпартата (NAA) связано с повреждением нейронов и аксонов, увеличение концентрации инозитола указывает на развитие глиоза, а изменение содержания креатина выявляет нарушение энергетического обмена (Одинак М.М. и соавт., 2009). Также NAA способствует увеличению энергетического потенциала митохондрий и может указывать на состояние функциональной активности нейронов.

Атрофия среднего мозга является наиболее характерной отличительной чертой прогрессирующего надъядерного паралича. При анализе данных воксель-базированной морфометрии головного мозга выявляется атрофия таламуса, базальных ганглиев, инсула, лобных, височных и теменных зон головного мозга и мозжечке (Williams D.R. et al., 2005; Seidman L.J., 2011).

МР-морфометрия при прогрессирующем надъядерном параличе выявляет атрофию премоторной коры и прецентральной борозды. Также выявляется субкортикальная атрофия белого вещества, визуализируемая в области наружной капсулы (Adachi M. et al., 2004; Han Y.H., 2013).

Атрофия серого вещества была также обнаружена в дополнительной моторной области и головке хвостатого ядра (Longoni G. et al., 2011). Нейродегенеративные процессы ствола головного мозга заключались в потере белого вещества с двух сторон в дорсальном мезэнцефальном соединении, средней ножке мозжечка, а также в области язычка мозжечка, крыши четвертого желудочка, передней и центральной долях (Messina D. et al., 2011; Seidman L.J., 2011).

На поздних стадиях прогрессирующего надъядерного паралича при МРТ выявляется характерное снижение размера среднего мозга, лучше всего видимое в среднесагиттальной проекции, при этом средний мозг начинает напоминать по форме птицу колибри (Hummingbird sign), или королевского пингвина. На аксиальных изображениях средний мозг может напоминать цветок львиного рта.

(Morning glory sign) и изображение мультипликационного персонажа Микки-Мауса (Mickey Mouse sign).

«Симптом колибри» (Hummingbird sign) отражает избирательную атрофию среднего мозга, затрагивающую ростральную часть интерстициального ядра медиального продольного пучка, с поражением которого связывают развитие ПНП (Jalal M.J. et al., 2017). При выполнении МРТ в режиме T1-ВИ головного мозга на сагиттальном срезе видно пролабирование вниз покрышки среднего мозга, что формирует очертания верхней поверхности головы и клюва «колибри» или «пингвина» (Mangesius S., 2018).

На аксиальном T2-ВИ у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом выявляется «симптом Микки-Мауса» (Mickey Mouse sign), за счет вдавления дорсолатеральных контуров, которые в норме выпуклые, и углубления межножковой цистерны. Данный симптом является высокоспецифичным для ПНП и возникает вследствие атрофии покрышки среднего мозга при относительной сохранности крыши среднего мозга (четверохолмия) и ножек мозга (Meijer F.J., Goraj B., Bloem B.R., et al., 2017.).

На аксиальных T1-ВИ, полученных при МРТ 1,5 Тесла, наблюдается так называемый «симптом вьюнка» (Morning glory sign), характеризующийся увеличением боковой вогнутости покрышки среднего мозга. Данный симптом наблюдается в 4-х из 5-ти случаев заболеваний прогрессирующим надъядерным параличом, в 1 из 14 случаев у пациентов с стриатонигральной дегенерацией и ни в одном случае при идиопатической болезни Паркинсона и оливопонтocerebellарной дегенерации, что указывает на специфичность данного признака при прогрессирующем надъядерном параличе (Heim B., Krismer F., De Marzi R., et al., 2017; Jalal M.J. et al., 2017).

C. Eraslan, A. Acarer, S. Guneyli et al., (2019) опубликовали исследование, в котором описан метод дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии путем измерения различных величин структур головного мозга. В результате исследования было доказано, что при прогрессирующем надъядерном параличе

значительно уменьшается площадь среднего мозга, ширина средней и передней ножек мозжечка, увеличивается величина церебрального межножкового угла и показатели магнитно-резонансного индекса паркинсонизма (MRPI) в сравнении с болезнью Паркинсона и множественной системной атрофией (Таблица 1) (Eraslan S. et al., (2019). Однако для их дифференциальной диагностики с сосудистым паркинсонизмом данный метод не использовался. В то же время, по данным других исследований, это соотношение при сосудистом паркинсонизме изменяется подобным образом, что делает его неприменимым в этом случае (Choi S.M. et al., 2011).

Таблица 1 – Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича и мультисистемной атрофии

Значение	БП	ПНП	МСА
Длина покрышки среднего мозга	N	↓	↓
Церебральный мозжечковый угол	↑↑	↑↑	N
Площадь среднего мозга	N	↓↓↓	↓↓
Ширина средней ножки мозжечка	↓	↓↓	↓↓↓
Ширина передней ножки мозжечка	↓	↓↓↓	↓↓
МРТ индекс паркинсонизма	↓	↑↑	↓↓

К. Tsukamoto, et al. (2012) опубликовали результаты исследований, по оценке изменений относительного кажущегося коэффициента диффузии (rADC – relative apparent diffusion coefficient) для дифференциальной диагностики множественной системной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона с применением магнитно-резонансной томографии с индукцией 3 Тл (Таблица 2) (Tsukamoto K., Matsusue E., Kanasaki Y., et al. (2012)).

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика мультисистемной атрофии, прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона с применением коэффициента диффузии (rADC) (MPT 3 Тл)

Локализация	МСА	ПНП	БП
Средний мозг	+	+++	+
Мост, средняя ножка мозжечка, белое вещество мозжечка, зубчатое ядро мозжечка	+++	+	+
Верхняя ножка мозжечка	+	+++	+
Головка хвостатого ядра	+	+++	+
Скорлупа	+++	+	+
Бледный шар	+	+++	+

Достоверно доказано, что при наличии у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом наибольшее значение rADC наблюдалось в среднем мозге, верхней ножке мозжечка, головке хвостатого ядра и бледном шаре, по сравнению с пациентами с множественной системной атрофией и болезнью Паркинсона (Sako W. et al., 2016).

В случае с пациентами с множественной системной атрофией выявлено значительное повышение rADC в мосте, средней ножке мозжечка, белом веществе мозжечка, зубчатом ядре мозжечка и скорлупе, по сравнению с пациентами с прогрессирующим надъядерным параличом и болезнью Паркинсона.

При проведении исследования у пациентов с болезнью Паркинсона значительных изменений rADC не наблюдалось (Tsukamoto K., Matsusue E., Kanasaki Y., et al., (2012).

Несмотря на значительное внимание, придаваемое МР-диагностике синдрома Паркинсонизма, комплексные исследования с проведением сравни-

тельного морфометрического анализа нейродегенеративных заболеваний и оценкой атрофии отдельных структур коры головного мозга, подкорковых ганглиев и структур ствола не выполнялись. Опубликованные результаты представлены отдельными исследованиями, описывающими особенности атрофии и данные МР-морфометрии, полученные с помощью разных протоколов постпроцессинговой обработки, которые невозможно напрямую сравнивать из-за разных методик получения данных.

Таким образом, выполнение сравнительного исследования по изучению и сопоставлению характера атрофического процесса при нейродегенеративных заболеваниях, протекающих с синдромом паркинсонизма, является актуальной научной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены пациенты с установленными диагнозами: болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич и мультисистемная атрофия, в варианте оливопонтocerebellлярной дегенерации и стриатонигральной атрофии.

Диагноз болезни Паркинсона устанавливался в соответствии с критериями общества по изучению двигательных расстройств (Movement disorders society, MDS) (Postuma R.B. et al., 2015). Эти критерии включают комплексную клиническую оценку пациента и имеют обязательные симптомы, симптомы, свидетельствующие в пользу диагноза, критерии исключения и «красные флаги». В исследование были включены пациенты с достоверным диагнозом болезни Паркинсона.

Исходя из предыдущих публикаций, в которых было показано минимальное распространение атрофии на ранних стадиях болезни, нами были включены в исследование пациенты на развернутых стадиях болезни, симптоматика которых соответствовала 4 стадии болезни по Хён и Яру. В исследование включено 19 пациентов с болезнью Паркинсона на 4 стадии по Хён и Яру. Клиническое обследование проводилось врачом-неврологом, после чего выполнялись методы нейровизуализации.

Диагностика прогрессирующего надъядерного паралича осуществлялась с использованием критериев общества по изучению двигательных расстройств 2017 года, которые включают клиническую и нейровизуализационную оценку. В исследование включались пациенты с достоверным диагнозом ПНП. Всего обследовано 26 пациентов с ПНП.

Диагностические критерии мультисистемной атрофии подразделяются на три степени: достоверный, вероятный, возможный диагноз. С учетом того, что для постановки достоверного диагноза необходимо гистопатологическое

исследование с выявлением цитоплазматических включений α -синуклеина (включения Паппа-Лантоса) в сочетании с нейродегенеративными изменениями в стриатонигральной или оливопонтocerebellарной системах, постановка достоверного диагноза была невозможна.

В исследование включено 44 пациентов с вероятным диагнозом МСА, в том числе 24 пациента с стриатонигральной дегенерацией и 20 пациентов с оливопонтocerebellарной атрофией.

В качестве контроля использованы данные МРТ 35 пациентов соответствующего возраста без актуальной патологии центральной нервной системы.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по диагнозу, возрасту, полу и продолжительности заболевания

Заболевание		Число пациентов	Муж., абс. (%)	Жен., абс. (%)	Возраст, сред. (лет)	Продолжительность заболевания (лет)
БП 4 ХЯ		19	10 (52,6)	9 (47,4)	68,5 $\pm$ 8,7	17,6 $\pm$ 11,6
ПНП		26	14 (53,8)	12 (46,2)	56,7 $\pm$ 6,04	3,3 $\pm$ 2,9
СП		29	13 (44,8)	16 (55,2)	71,3 $\pm$ 9,87	8,7 $\pm$ 4,9
МСА	СН	24	14 (58,3)	10 (41,7)	59,8 $\pm$ 6,7	5,3 $\pm$ 2,8
	ОП ЦА	20	11 (55)	9 (45)	62,5 $\pm$ 8,1	5,6 $\pm$ 1,5
Всего		118	62 (52,5)	56 (47,5)	61,34 $\pm$ 8,4	9,7 $\pm$ 8,5

Из таблицы 3 следует, что наибольшее количество обследованных пациентов было с сосудистым паркинсонизмом, остальные группы имели примерно равное количество больных в исследуемой выборке.

Гендерное распределение было смещено в сторону лиц мужского пола во всех патологиях, за исключением сосудистого паркинсонизма, в котором преобладали женщины (55,2%).

Отчетливо меньший возраст был отмечен в группе с прогрессирующим надъядерным параличом ($56,7 \pm 6,04$ лет), максимальный средний возраст – в группе сосудистого паркинсонизма ($71,3 \pm 9,87$ лет). В остальных группах средний возраст существенно не отличался.

Наименьшая продолжительность заболевания отмечалась в группе прогрессирующего надъядерного паралича ($3,3 \pm 2,9$ лет), максимальная – в группе идиопатической болезни Паркинсона ($17,6 \pm 11,6$ лет).

При включении пациентов с паркинсонизмом и испытуемых группы контроля выполнялись требования международных и отечественных органов в сфере организации научных исследований и соблюдения этических норм: информированность и согласие обследуемого на проведение обследования в полном объеме и обеспечение конфиденциальности (Декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., г. Хельсинки; «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

Исследование проведено с разрешения локального этического комитета (протокол № 18 от 14.01.2019 г.).

2.2 Клинико-неврологическая симптоматика обследованных пациентов

Болезнь Паркинсона

Течение болезни неуклонно прогрессирующее, однако скорость нарастания клинической симптоматики весьма вариабельна. В зависимости от выраженности симптоматики выделяют несколько стадий развития заболевания:

Стадия 0 – симптомов болезни не выявляется.

Стадия 1 – симптомы болезни Паркинсона слабо выражены и наблюдаются только на одной стороне тела (одностороннее вовлечение), а функциональные нарушения обычно минимальны или вообще отсутствуют. Симптомы на первой стадии могут быть настолько слабы, что человек не обращается за медицинской помощью или врач не может поставить диагноз. Они могут включать тремор, ригидность или замедленность движений в руке или ноге с одной стороны тела, или может быть затронута одна сторона лица, влияющая на выражение лица.

Стадия 2 – вторая стадия все еще считается ранним заболеванием при БП, и она характеризуется симптомами на обеих сторонах тела (двустороннее вовлечение). Она может развиваться через месяцы или годы после первой. Могут присутствовать речевые нарушения, такие как снижение громкости речи, монотонный голос или нечленораздельная речь. Также может наблюдаться скованность или ригидность мышц туловища, что может привести к болям в шее или спине, сутулости и общей медлительности во всех видах повседневной жизни. Диагноз может быть легко поставлен на этой стадии, если у пациента есть тремор, однако, если первая стадия была пропущена и единственными симптомами второй стадии являются медлительность или отсутствие спонтанного движения, диагноз БП может быть неправильно не установлен.

Стадия 3 – третья стадия характеризуется присоединением к симптоматике поструральных нарушений, проявляющихся потерей равновесия и падениями при ходьбе. Равновесие нарушается из-за невозможности быстрого, автоматического и произвольного регулирования, необходимого для предотвращения падения, а падения на этой стадии встречаются довольно часто. Все остальные симптомы болезни Паркинсона также присутствуют на этой стадии, и в целом диагностика не вызывает сомнений на третьей стадии. Важным уточняющим фактором третьей стадии является то, что пациент все еще полностью независим в своей повседневной жизнедеятельности, такой как одевание, гигиена и прием пищи.

Стадия 4 – на четвертой стадии болезнь Паркинсона прогрессирует до тяжелой инвалидизирующей болезни. Пациенты с четвертой стадией могут ходить и стоять без посторонней помощи, но они заметно недееспособны. Многие

для помощи используют ходунки. На этой стадии пациент не может вести самостоятельную жизнь и нуждается в помощи в некоторых видах повседневной деятельности.

Стадия 5 – пятая стадия является наиболее тяжелой и характеризуется прикованностью пациента к кровати или инвалидному креслу. Пациенты на пятой стадии могут быть неспособны подняться со стула или встать с кровати без посторонней помощи. На этом этапе требуется круглосуточная помощь, чтобы снизить риск падения и помочь пациенту с повседневной деятельностью. На пятой стадии пациент также может испытывать галлюцинации или бред.

В основе клинической картины всех пациентов с болезнью Паркинсона были гипокинезия плюс ригидность и тремор покоя. Дополнительно к основным симптомам болезни также отмечалось наличие поструральной неустойчивости, нарушений ходьбы высшего уровня, вегетативные нарушения (запоры и др.), снижение обоняния, нарушения сна (бессонница, дневная сонливость и т.д.).

У всех пациентов данной группы диагностировали когнитивные нарушения, вплоть до деменции (10 больных), нарушения зрительно-пространственного восприятия (17 пациентов), депрессия (12 пациентов).

Все больные нуждались в посторонней помощи при совершении каких-либо видов повседневной деятельности.

Выраженность клинической симптоматики пациентов в данной выборке обусловлена тем, что в нее входили пациенты только с 4 стадией по шкале Хен/Яра.

2.2.2 Сосудистый паркинсонизм

Клиническая симптоматика при сосудистом паркинсонизме и болезни Паркинсона различная.

Наиболее ярко это проявлялось в развитии паркинсонизма преимущественно нижней половины тела, в связи с чем иногда этот синдром называют «нижним паркинсонизмом». Ригидность и брадикинезия отмечалась и в верхних

конечностях, но степень нарушения функций в них была ниже, чем в нижних. Кроме этого, стоит отметить симметричность основных симптомов, в отличие от болезни Паркинсона, для которой характерна асимметричность поражения.

Помимо этого, при сосудистом паркинсонизме значительно раньше развивались нарушения ходьбы с застываниями и падениями, которые проявлялись в основном в течение первого года болезни.

Также, при сосудистом паркинсонизме отсутствовал тремор покоя, что также позволяло дифференцировать данное состояние от идиопатической болезни Паркинсона. Другим важным дифференциально-диагностическим признаком сосудистого паркинсонизма являлась неэффективность препаратов леводопы, так как «постсинаптический» паркинсонизм, к которому относится сосудистый паркинсонизм, характеризуется поражением дофаминергических нейронов в таламической и стриопаллидарной областях, а не в черной субстанции.

Течение сосудистого паркинсонизма носило прогрессирующий характер, могли наблюдаться эпизоды значительного ступенеобразного ухудшения симптоматики, что было связано с сосудистыми эпизодами, например приступами мерцательной аритмии или гипертоническими кризами.

Мультисистемная атрофия

Клиническая картина мультисистемной атрофии зависит от варианта заболевания. В настоящее время в рамках МСА различают оливопонтocerebellарную атрофию и стриатонигральную дегенерацию, синдром Шая-Дрейджера не рассматривается как самостоятельная нозология.

При стриатонигральной атрофии клинически у пациентов развивался синдром симметричного паркинсонизма в сочетании с пирамидными знаками, вегетативными нарушениями, когнитивной дисфункцией и, в меньшей степени, мозжечковыми расстройствами. Течение болезни неуклонно прогрессировало, при этом, наблюдался плохой ответ или его полное отсутствие на терапию леводопой.

При оливопонтocerebellарной дегенерации патологический процесс распространяется в первую очередь в структурах продолговатого мозга, моста и

мозжечка, что обуславливает характерную клиническую картину. У пациентов с оливопонтocerebellарной атрофией развивались симметричные мозжечковые нарушения, которые сочетались с пирамидной симптоматикой, вегетативной дисфункцией, нарушением когнитивных функций и развитием легкого симметричного синдрома паркинсонизма.

Как и при стриатонигральной дегенерации, эффективной медикаментозной терапии не разработано, однако в качестве патогенетической терапии рассматриваются такие препараты, как амантадина сульфат, антихолинэстеразные препараты, леводопа, применение нейрометаботлической терапии.

Прогрессирующий надъядерный паралич

Современные критерии «вероятного» прогрессирующего надъядерного паралича описывают заболевание как постепенное прогрессирующее расстройство с возрастом начала более 40 лет, развитием падений в течение первого года, вертикальный надъядерный паралич взора или замедление вертикальных саккад. У более старших пациентов, начало болезни возникает после 50 или 60 лет, заболевание обычно начинается с неспецифических симптомов, таких как «затуманенное» зрение, сухость глаз, светобоязнь, головокружение, неустойчивость, падения при ходьбе и усталость. Члены семьи могут сообщать об апатии, подавленном настроении, раздражительности и нарушении речи. Преобладающими поведенческими и когнитивными признаками болезни являются когнитивные нарушения, неотличимые от лобно-височной деменции. Установление правильного диагноза обычно откладывается до 3-4 лет после появления первых симптомов (Boxer A.L. et al., 2017; Höglinger G.U. et al., 2017).

Пациенты данной группы ходили с широко расставленными ногами, что могло быть первоначально ошибочно диагностировано как мозжечковая атаксия. Также встречались стартовые застывания и застывания при ходьбе, что могло быть ошибочно принято за симптом болезни Паркинсона или сосудистого паркинсонизма.

По мере прогрессирования заболевания, характерные признаки постуральной неустойчивости с неспровоцированными падениями, в основном назад, становились инвалидизирующими, что делало пациентов прикованными к инвалидной коляске для предотвращения травм, возникающих в результате неизбежных падений.

Помимо двигательных нарушений, у больных развивалась вегетативная дисфункция, включающая императивные позывы на мочеиспускание, задержку и недержание мочи, запоры и эректильную дисфункцию. Нарушения сна, особенно нарушение REM-фазы сна, были отмечены у 35% процентов пациентов, что могло имитировать симптоматику, наблюдаемую при синуклеинопатиях, таких как мультисистемная атрофия, болезнь Паркинсона, деменции с тельцами Леви.

Таким образом, клиническая симптоматика прогрессирующего надъядерного паралича отличается разнообразностью симптомов, что может приводить к достаточно частым диагностическим ошибкам.

2.3 Методы нейровизуализации

2.3.1 Методика магнитно-резонансной томографии головного мозга

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено исследование головного мозга на МР-томографе фирмы «Siemens» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, градиентом магнитного поля 30 мТл/м. Использовали головную приемно-передающую матричную катушку. Положение пациента лежа на спине. Первичное центрирование пациента проводили совмещением лазерной световой метки с центральной меткой верхней части головной катушки.

Применяли стандартный алгоритм МРТ-исследования, в который входили следующие импульсные последовательности:

- | | |
|----------------------------------|------------|
| • Локалайзер в трех плоскостях | 19 с |
| • T1-ВИ (корональная плоскость) | 1 мин 12 с |
| • T2-ВИ (сагиттальная плоскость) | 1 мин 24 с |

- TIRM (FLAIR) (аксиальная плоскость) 4 мин 56 с
- DWI (b=0, 1000) (аксиальная плоскость) 2 мин 27 с
- T1-MPRAGE (сагиттальная плоскость) 9 мин 18 с
- Итого: 19 мин 36 с

Обследование больных начинали с применения быстрой поисковой программы (Localizer), с получением ориентировочных срезов головного мозга в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях. Эти изображения в дальнейшем использовали для выполнения срезов в других плоскостях (Рисунок 1).

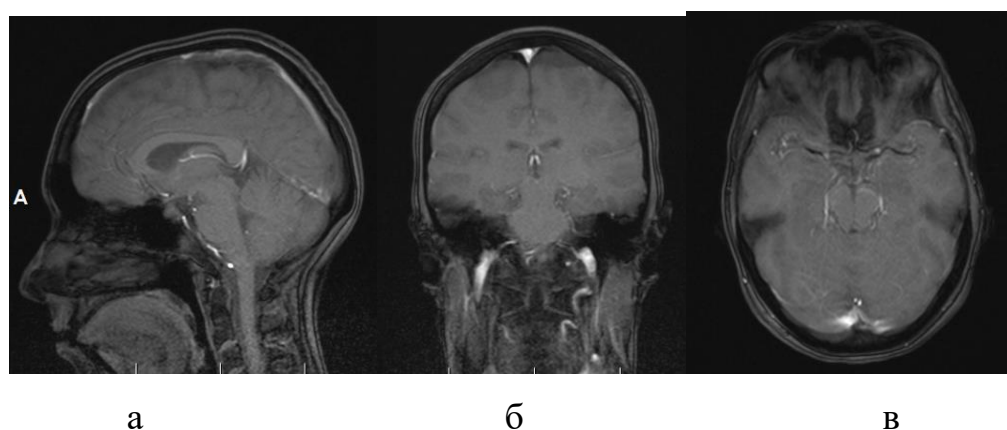


Рисунок 1 – Локалайзер, а – сагиттальная плоскость, б – коронарная плоскость, в – аксиальная плоскость

Для лучшего сопоставления данных, полученных с помощью различных импульсных последовательностей (ИП) в аксиальной плоскости, мы заранее сохранили и применяли традиционные ИП с одним и тем же полем обзора (230 мм), одинаковой матрицей (192x256), одинаковой толщиной среза (5 мм), межсрезовым расстоянием (gap 30% или 1,5 мм) и одинаковым размером вокселя. Угол наклона срезов и их центры совпадали, чтобы добиться визуализации одного и того же вокселя. Угол наклона выбирали стандартно, для того чтобы добиться максимально возможного соответствия данных в различных точках динамического исследования. Линия наклона всего блока срезов проходила через нижнюю точку валика и колена мозолистого тела.

Далее использовалась импульсная последовательность T2-ВИ, с помощью которой проводилась предварительная оценка состояния структур и вещества головного мозга (Рисунок 2).

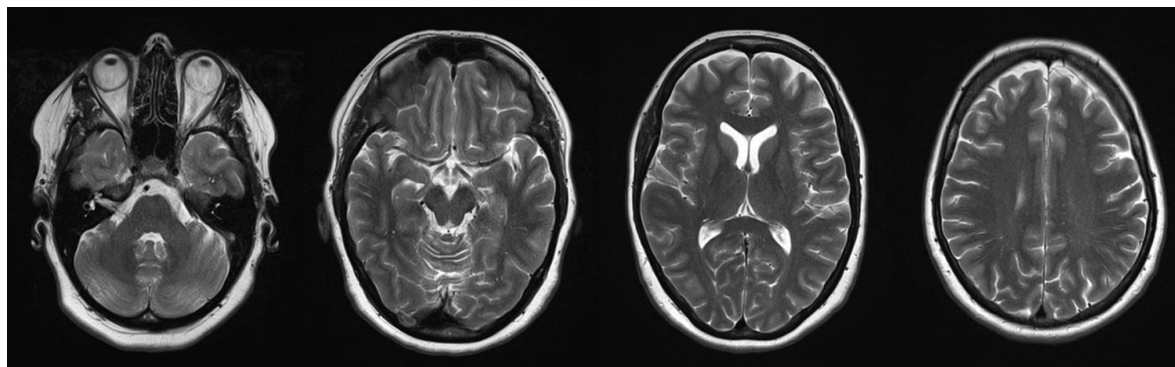


Рисунок 2 – T2-ВИ. Аксиальная плоскость

Параметры T2-ВИ с использованием последовательности спинного эха: TR=4710 мс, TE=93 мс, угол отклонения – 180° , толщина среза – 4 мм, количество срезов – 27, матрица – 320x320 пикселей, FOV=230 мм, одно повторение.

Для диагностики внутримозговых кровоизлияний, отека, глиозных изменений использовали специальную импульсную последовательность инверсия-восстановление (TIRM или FLAIR) (Рисунок 3).

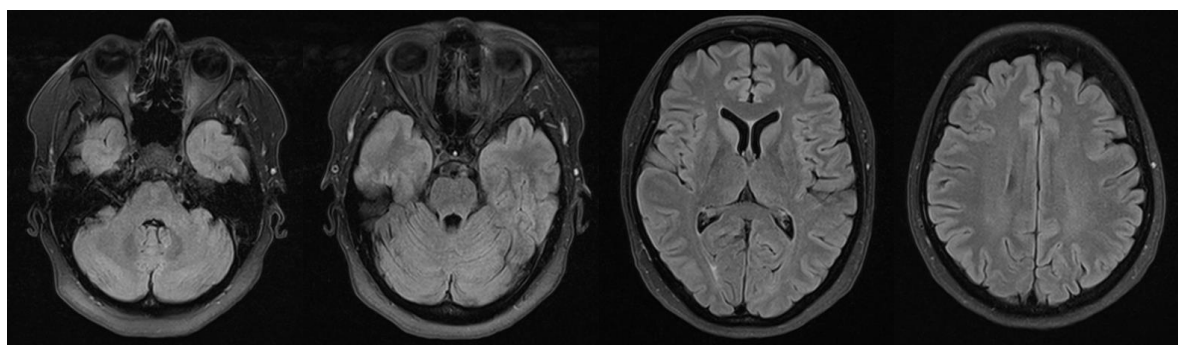


Рисунок 3 – TIRM. Аксиальная плоскость

Параметры импульсной последовательности TIRM: время повторения (TR) – 8000 мс, время эхо (TE) – 93мс, время инверсии (TI) –2800 мс, поле обзора

(FOV) – 230 мм, матрица – 256x232, угол отклонения – 160° , толщина среза – 4 мм, количество срезов – 27.

Все вышеперечисленные импульсные последовательности использовали для проведения дифференциальной диагностики с опухолями головного мозга или с внутримозговыми кровоизлияниями, а также другими патологическими морфологическими изменениями.

Таким образом, использованная нами методика и алгоритм применения стандартных импульсных последовательностей позволили исключить объемные и другие патологические образования головного мозга.

Параметры T1-ВИ с использованием турбо-спин-эхо последовательности со следующими параметрами: TR=200 мс, TE=2,46 мс, FOV-230 мм, матрица – 320x256, угол отклонения – 90° , толщина среза – 4 мм, количество срезов – 31, одно повторение (Рисунок 4).

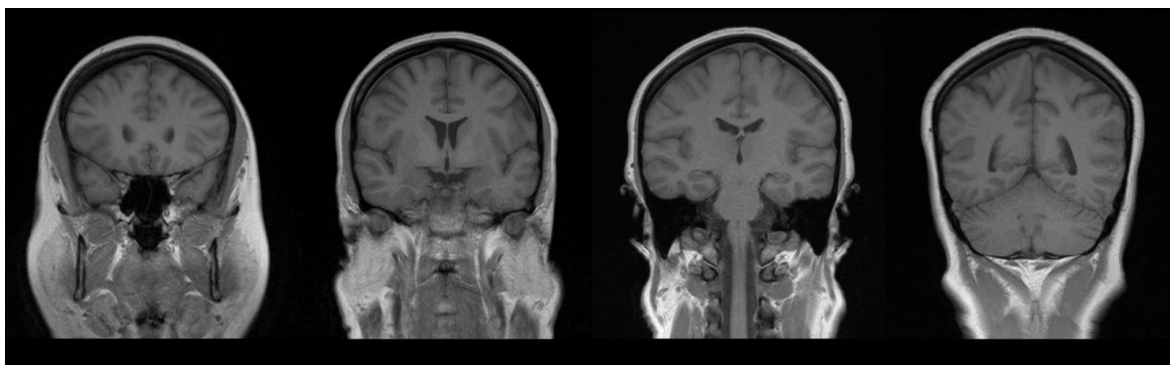


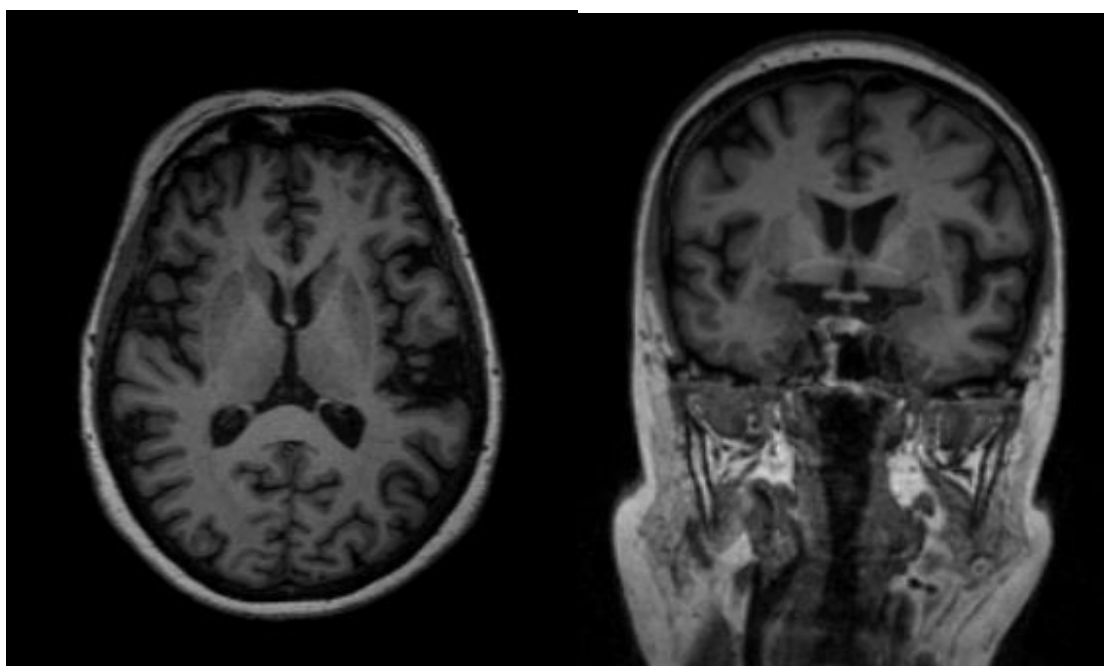
Рисунок 4 – Иллюстрация ИП T1-ВИ (корональная плоскость)

Следующим этапом обследования пациентов являлось применение импульсной последовательности T1-MPRAGE для МР-морфометрии.

Основными особенностями этой последовательности являются: высокая разрешающая способность (объем одного вокселя равен $1,1 \text{ мм}^3$), что позволяет выполнить постпроцессинг с реконструкцией анатомических структур головного мозга в трехмерном режиме и получить детальную информацию о них), высокая тканевая контрастность между серым и белым веществом (разница в 1,7 раза по

интенсивности МР-сигнала) – необходима для качественной сегментации при дальнейшей обработки изображений в ходе морфометрии (Рисунок 5).

Параметры импульсной последовательности T1-MPRAGE: время повторения (TR) – 2300 мс, время эхо (TE) – 2,98 мс, поле обзора (FOV) – 250 мм, матрица – 256×240, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160



а

б



в

Рисунок 5 – Иллюстрация ИП T1-MPRAGE (плоскости: а – аксиальная, б – корональная, в – сагиттальная)

2.3.2 Постпроцессорная обработка полученных изображений

Постпроцессинговую обработку выполняли на программном обеспечении Freesurfer, которое позволяет в автоматическом режиме проводить анализ толщины коры, объемов отдельных структур головного мозга (подкорковые ганглии, мозжечок, образования ствола и др.). Работа программы в автоматическом режиме минимизирует число ошибок, связанных с влиянием оператора. Кроме того, выходные данные представлены в числовом виде, что позволяет использовать их для дальнейшей статистической обработки без дополнительного преобразования. Становится возможным использовать полученные значения объемов структур и толщин областей коры для индивидуального анализа и более точной диагностики различных заболеваний головного мозга.

Программное обеспечение имеет несколько встроенных цифровых атласов структур головного мозга (атлас Талайраха, атлас Desikan-Killiany, Desikan et al., 2006; атлас Destrieux, Destrieux et al., (2010) и атлас DKT40), которые используются для анализа результатов морфометрии.

Получаемые результаты имеют как графическое, так и числовое представление. С помощью программы Freesurfer возможно проводить индивидуальное, групповое и динамическое сравнение данных морфометрии, а полученные числовые данные можно переносить в табличные редакторы или программы для статистической обработки, что является незаменимым инструментом проведения исследования.

Недостатком данного программного пакета является относительная вычислительная ресурсоемкость. Так, стандартный обсчет данных одного пациента занимает, в зависимости от мощности рабочей станции, от 4 до 8 часов. Однако возможно проводить одновременную обработку данных пациентов без увеличения продолжительности времени обработки данных каждого пациента в отдельности. В нашем исследовании мы проводили обработку данных в 8 потоков одновременно.

Постпроцессинговая обработка данных проводилась на рабочей станции с процессором Intel Xeon, содержащих 4 ядра, работающих в 8 потоков, с частотой 3,5 ГГц, объемом оперативной памяти 16 Гб, и установленной операционной системой CentOS на базе ядра Linux. Получаемые результаты морфометрии обрабатывались встроенным в Freesurfer пакетом Freeview, с помощью которого визуализировались полученные данные. Цифровые результаты экспортировались в табличный процессор Microsoft Excel, который применялся для построения базы данных пациентов.

Программное обеспечение полностью бесплатное, распространяется под лицензией на открытое программное обеспечение и находится в доступе по адресу <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.

2.4 Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием данных, которые конвертировались из базы в Microsoft Excel в приложение для статистической обработки информации Statistica 10.0.

Анализ включал определение числовых характеристик переменных и проверку нормальности распределения значений в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова. В дальнейшем, вследствие отсутствия нормальности распределения, были выбраны непараметрические методы обработки данных.

Для оценки значимости межгрупповых различий использовался критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Различия принимались значимыми при вероятности развития ошибки $p < 0,05$.

Исходя из результатов клинической диагностики, было сформировано 5 групп пациентов, сгруппированных в соответствии с диагнозом. Результаты морфометрии анализировались по более, чем 240 переменным, которые отражали толщину различных регионов коры, структуры подкорковых ганглиев, ствола и ликворной системы. Данные анализировались в сравнении с группой контроля, результаты сравнения в дальнейшем сравнивались между собой.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом

Всего обследовано 29 больных с сосудистым паркинсонизмом.

С применением традиционных импульсных последовательностей на T1- и T2-ВИ определялись гипоинтенсивные очаги, располагающиеся перивентрикулярно, лакунарные инфаркты преимущественно в базальных ганглиях и расширение боковых и III желудочков.

Проведение МР-морфометрического анализа у пациентов с сосудистым паркинсонизмом позволило определить выраженное распространение атрофии, как коры головного мозга, так и белого вещества. Наибольшее диагностическое значение имеет объем гипоинтенсивных участков белого вещества, который отражает наличие сосудистых очагов в белом веществе полушарий мозга (Рисунок 6, 7).

При сосудистом паркинсонизме этот объем составил 16259,35 мм³ [9691,4; 18403,5], при болезни Паркинсона на 4 стадии по Хён и Яру мм³ 3172,1 [2139,3; 6650,3], а среди пациентов контрольной группы 1078,8 мм³ [88; 2414,9] ($p < 0,001$). Другой показатель, отражающий атрофию вещества головного мозга, который статистически значимо отличался у пациентов с сосудистым паркинсонизмом, это объемы боковых и III желудочков. Увеличение размеров ликворной системы мозга у больных данной группы указывает на развитие внутренней заместительной гидроцефалии, которая четко определяется при проведении МР-морфометрического анализа. Стоит отметить, что на развернутых стадиях болезни Паркинсона также развивается заместительная гидроцефалия, однако ее степень значительно меньше и не достигает статистической значимости по сравнению с пациентами группы контроля (Таблица 4).

Таблица 4 – Волюметрические изменения при сосудистом паркинсонизме по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

Структура	Сосудистый паркинсонизм (мм ³) М [LQ; UQ]	Контроль, (мм ³) М [LQ; UQ]	p
Левый таламус	6471,62 [6229,80;6998,70]	7488,60 [7034,60;7714,30]	0,030
Левое хвостатое ядро	3320,40 [3158,30;3482,90]	3960,40 [3654,10;4761,85]	0,018
Левый бледный шар	1906,40 [1831,20;1955,50]	1645,15 [1536,30;1782,95]	0,010
Левое прилежащее ядро	436,80 [390,10;481,40]	360,65 [231,85;407,45]	0,015
Правая скорлупа	4064,90 [3160,30;4207,45]	4405,10 [4289,80;4804,10]	0,021
Правый бледный шар	1624,95 [1436,70;1730,80]	1822,50 [1742,30;2046,90]	0,014
Общий объем гипointенсивных очагов в белом веществе	16259,35 [9691,40;18403,50]	1078,80 [881,00;2414,90]	0,0006
Левый боковой желудочек	42304,65 [19915,10;50301,55]	11767,90 [10945,20;13518,20]	0,0009
Правый боковой желудочек	36033,9 [20135,9;40301,15]	9142,2 [8376,7;11052,4]	0,0009
III желудочек	2842,85 [2245,85;3211,85]	1347,9 [1206,6;1713,8]	0,0012
Объем цереброспинальной жидкости	1736,6 [1353,45;2298,05]	1124,8 [1068;1222,6]	0,0081
Белое вещество правого полушария мозжечка	11372,8 [10810,05;11571,5]	13552,2 [11906,2;18967,1]	0,0036

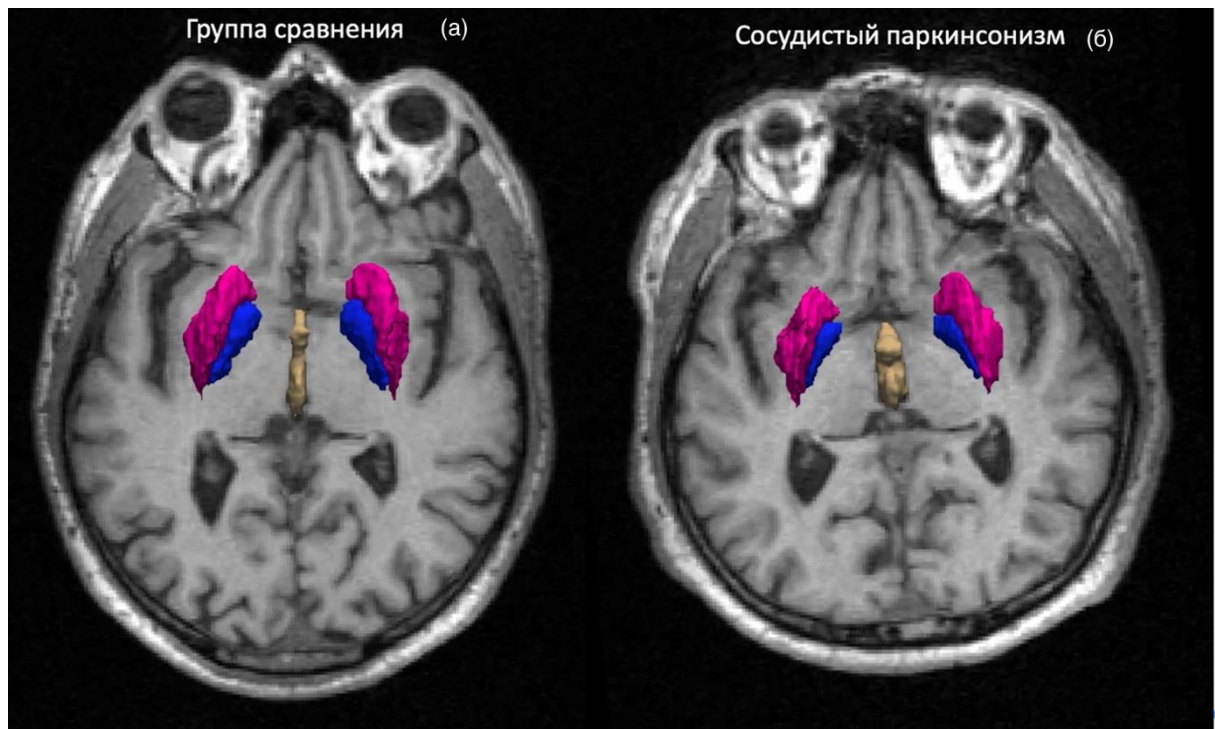


Рисунок 6 – Различия в волюметрии скорлупы ($4,405 \text{ см}^3$), бледного шара ($1,822 \text{ см}^3$) и III желудочка ($1,347 \text{ см}^3$) в группе сравнения (а) и у пациентов с сосудистым паркинсонизмом (б) ($4,064$; $1,624$; $2,842 \text{ см}^3$, соответственно)

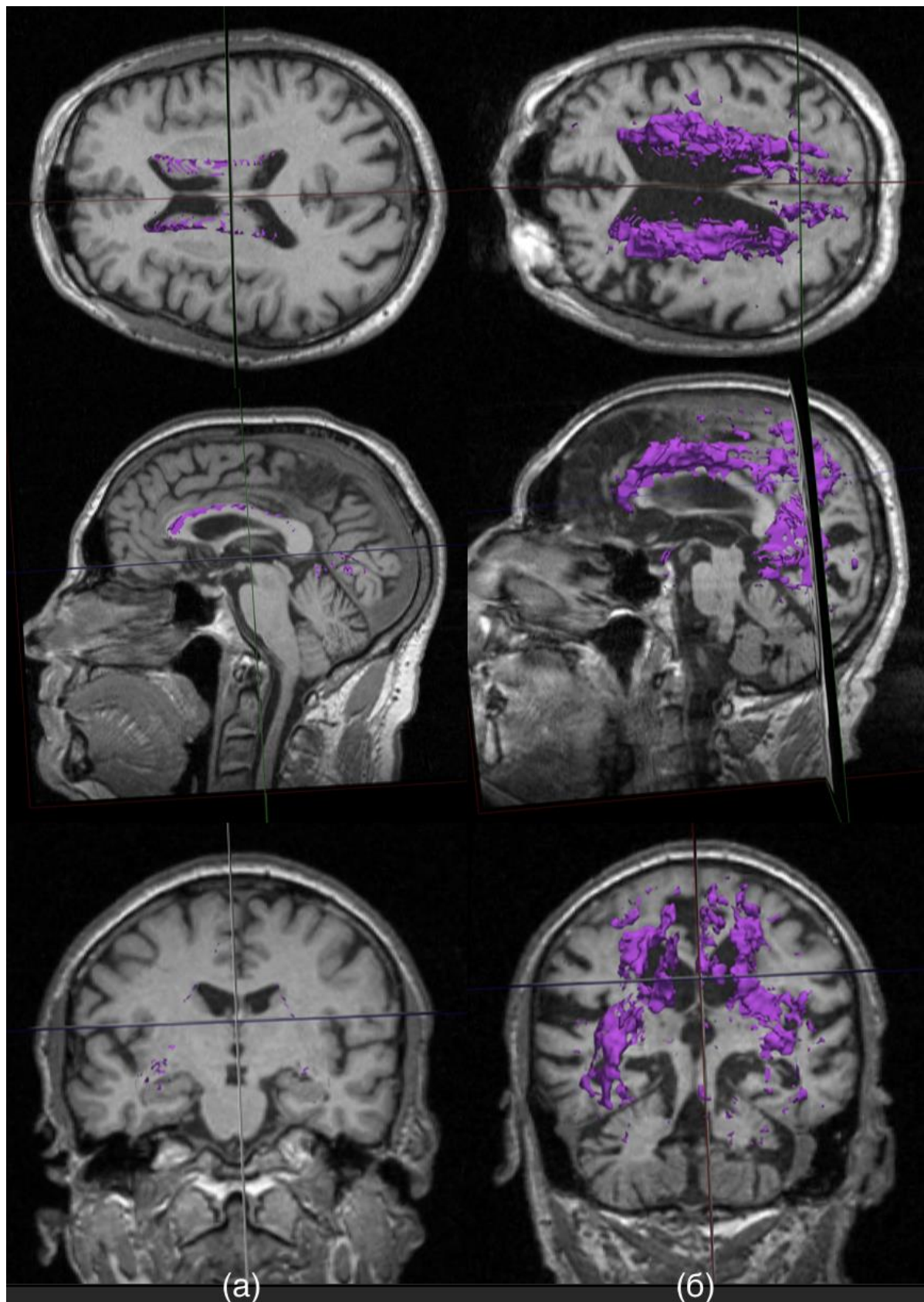


Рисунок 7 – Различия в объеме T1-гипоинтенсивных очагов у группы сравнения (а) и в группе больных с сосудистым паркинсонизмом (б)

Определяется увеличение объема гипointенсивных очагов у пациентов с сосудистым паркинсонизмом (отмечено цветом). Среди поражения подкорковых ядер можно выделить двустороннее поражение бледного шара. В остальных случаях атрофический процесс затрагивает базальные структуры только с одной стороны. Достоверные различия были получены в отношении левых таламуса, хвостатого и прилежащего ядер, а также правой скорлупы.

Кроме этого, снижение объемных показателей продемонстрировало белое вещество правого полушария мозжечка.

Помимо атрофии белого вещества полушарий головного мозга, у пациентов с сосудистым паркинсонизмом достоверно уменьшается толщина коры. Наиболее значимое ее уменьшение происходит в области лобной коры и вовлекает нижнюю лобную извилину, включающую треугольную и оперкулярную части, верхнюю и среднюю лобные извилины, прямую извилину и орбитофронтальную кору. Помимо лобной коры, атрофический процесс затрагивает другие области коры, распределение которых представлено в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Изменения объема коры головного мозга при сосудистом паркинсонизме по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

Структура	Сосудистый паркинсонизм (мм ³) М [LQ; UQ]	Контроль, (мм ³) М [LQ; UQ]	p
Левая оперкулярная область	3170 [2398; 3324,5]	3895 [3486; 4252]	0,0060
Правая верхняя лобная извилина	13218,5 [12522,5; 14510,0]	16273 [15831; 16350]	0,0087
Орбитальная часть правой нижней лобной извилины	815,5 [770,5; 854,5]	937 [922; 1018]	0,0081
Орбитальная борозда левой лобной доли	419 [390,5; 506,5]	612 [551; 717]	0,0033

Таблица 6 – Изменения толщины коры при сосудистом паркинсонизме по сравнению с группой контроля

Структура	Сосудистый паркинсонизм (мм) М [LQ; UQ]	Контроль (мм) М [LQ; UQ]	р
Правая средняя лобная извилина	2,129 [2,013; 2,267]	2,522 [2,505; 2,707]	0,004
Левая прямая извилина	2,109 [2,023; 2,256]	2,495 [2,329; 2,551]	0,004
Каудальная часть правой средней лобной извилины	2,050 [1,850; 2,410]	2,540 [2,500; 2,670]	0,008
Ростральная часть правой средней лобной извилины	1,970 [1,890; 2,140]	2,330 [2,270; 2,400]	0,007
Левая суборбитальная борозда	1,955 [1,837; 2,055]	2,664 [2,308; 2,856]	0,009
Левая постцентральная борозда	1,770 [1,621; 1,970]	2,038 [2,019; 2,115]	0,002
Триангулярная часть правой нижней лобной извилины	2,196 [2,054; 2,312]	2,495 [2,434; 2,529]	0,001
Перешеек поясной извилины слева	1,950 [1,820; 2,110]	2,260 [2,160; 2,310]	0,003
Задний отдел поясной извилины слева	2,170 [1,830; 2,290]	2,550 [2,390; 2,720]	0,004
Верхняя часть левой круговой борозды островка	2,170 [1,980; 2,363]	2,525 [2,451; 2,602]	0,005

При анализе толщины коры у пациентов с сосудистым паркинсонизмом доминирующими структурами также оказались компоненты лобной доли, такие как средняя лобная извилина, притом как каудальная, так и ростральная ее части, нижняя лобная и прямая извилины. Кроме этого, отмечены достоверные различия

в толщине коры суборбитальной и постцентральной борозд головного мозга (Рисунок 8).

Отдельно стоит отметить поражение структур, входящих в состав лимбической системы, а точнее в состав поясной извилины – это перешеек и задний отдел поясной извилины (Рисунок 9).

Немаловажную роль в формировании высшей нервной деятельности играет и кора островка, где в области левой круговой борозды также было отмечено снижение толщины коры.

Таким образом, доминирующий вклад в развитие атрофического процесса головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом вносят структуры лобной доли и базальные ганглии, которые статистически достоверно определяются при проведении МР-морфометрии.

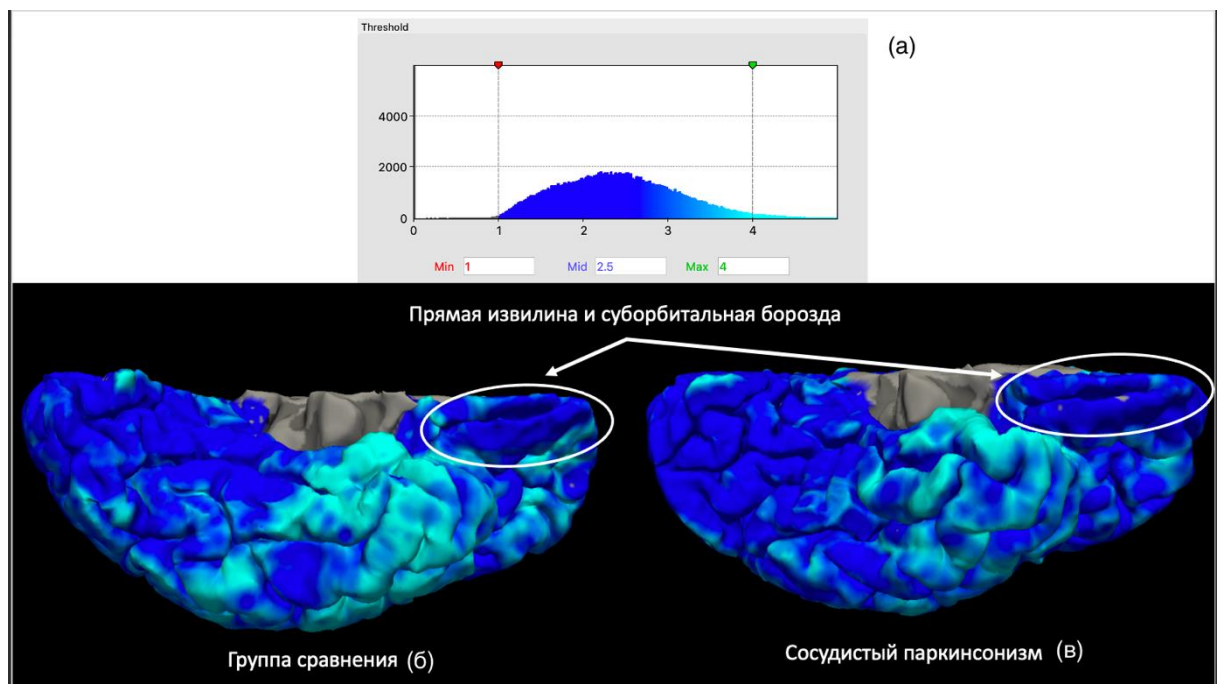


Рисунок 8 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия в толщине коры в проекции суборбитальной борозды и прямой извилины у группы сравнения (б) и при сосудистом паркинсонизме (в)

Определяется уменьшение толщины коры суборбитальной и постцентральной борозд головного мозга (показано стрелкой и овалом в цветовой гамме) у пациентов с сосудистым паркинсонизмом.

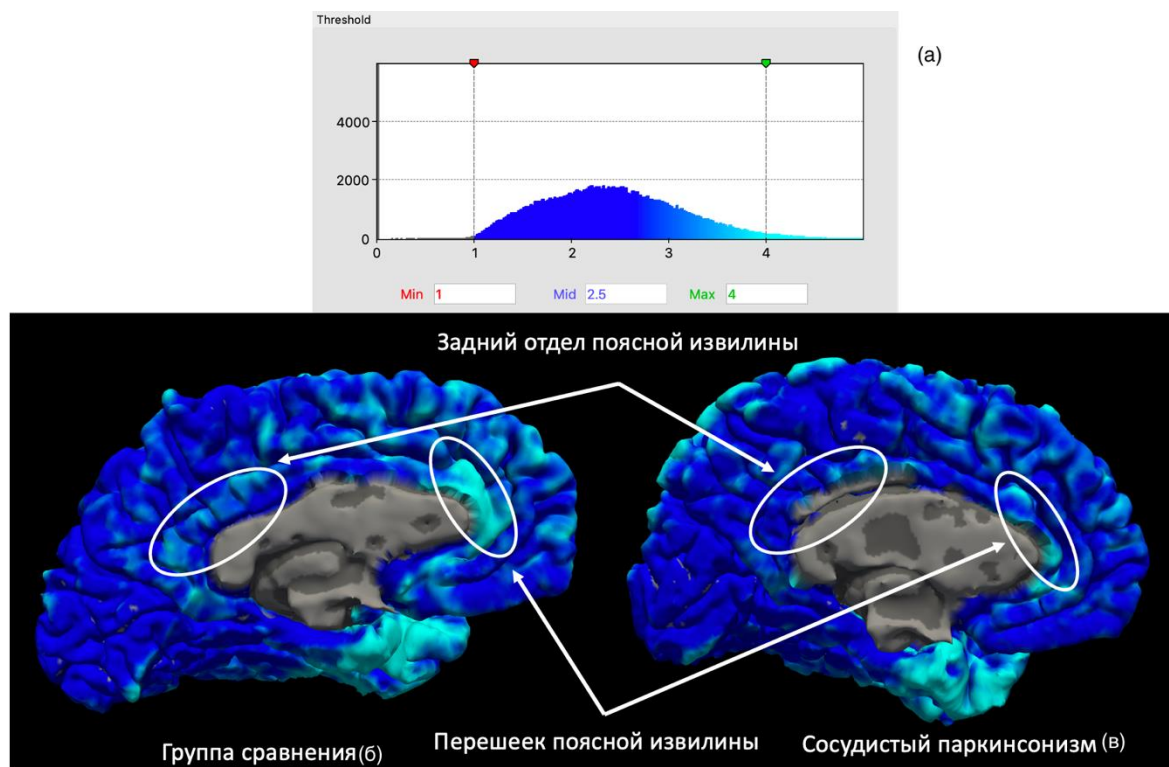


Рисунок 9 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия в толщине коры в области заднего отдела и перешейка поясной извилины слева у группы сравнения (б) и при сосудистом паркинсонизме (в)

Определяется значительное снижение толщины коры поясной извилины у пациентов с сосудистым паркинсонизмом по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и овалом с цветовой гаммой).

Таким образом, доминирующий вклад в развитие атрофического процесса головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом вносят структуры лобной доли и базальные ганглии, которые статистически достоверно определяются при проведении МР-морфометрии.

3.2 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона

Всего обследовано 19 больных на развернутых стадиях болезни Паркинсона.

С применением традиционных импульсных последовательностей на T1- и T2-ВИ выявлялись неспецифические изменения в виде умеренного расширения субарахноидального пространства или боковых желудочков.

При применении МР-морфометрии атрофический процесс затрагивает обширные регионы коры, однако степень атрофии выражена в значительно меньшей степени. Достоверные различия по сравнению с группой контроля выявлены в отдельных регионах коры лобной, островковой, теменной доле, а также в коре поясной извилины. Как и при сосудистом паркинсонизме, выявляется статистически значимое по сравнению с пациентами группы контроля увеличение объема гипоинтенсивных очагов в полушариях головного мозга, однако их суммарный объем статистически значимо отличается от показателей пациентов с сосудистым паркинсонизмом ($p < 0,001$).

Распределение атрофии у пациентов на 4 стадии по Хён и Яру представлено в таблицах 7, 8.

Таблица 7 – Достоверные различия объемных показателей коры головного мозга у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона

Структура	БП 4 стадия (мм ³) М [LQ; UQ].	Группа контроля (мм ³) М [LQ; UQ].	p
1	2	3	4
Ростральная часть правой средней лобной извилины	13317,3 [12587,1;13732,8]	16038,8 [15428,3;17185,2]	0,0018

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
Правая верхняя лобная извилина	18802,6 [18186,9;20452,3]	22136,9 [20630,5;23824,4]	0,0017
Правая прецентральная извилина	14943,4 [13752,5;15909,9]	18307,5 [17279,9;18813,6]	0,0030
Оперкулярная часть правой нижней лобной извилины	2934,0 [2741,0;3371,0]	3895,0 [3486,0;4252,0]	0,0097
Левая верхняя теменная извилина	6998,7 [6677,2;7156,6]	8049,8 [7566,5;8506,5]	0,0035
Левая медиальная орбитофронтальная кора	4047,9 [3872;4290,2]	4606,5 [4404,3;4881,6]	0,0038
Передняя часть круговой борозды островка справа	719,0 [690,0;835,0]	913 ,0 [897,0;976,0]	0,0049
Левая боковая теменно-затылочная борозда	1295,0 [1215,0;1358,0]	1560,0 [1392,0;1660,0]	0,0041
Общий объем гипопоинтенсивных очагов в белом веществе	3172,1 [2139,3;6650,3]	1078,8 [880,0;2414,9]	0,0062

Из данных таблицы 3 следует, что при анализе воллюметрических изменений у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона, также как и при сосудистом паркинсонизме, обращает на себя внимание снижение объемных показателей в лобной доле, а в частности в проекции верхней лобной извилины, ростральной средней лобной извилины, оперкулярного отдела нижней лобной извилины и прецентральной извилины. Кроме этого, патологическим процессом затрагивается медиальная орбитофронтальная кора и круговая борозда островка.

Однако, в отличие от пациентов с сосудистым паркинсонизмом снижение объемов также отмечено в проекции таких теменных структур, как верхняя теменная извилина и боковая теменно-затылочная борозда.

Таблица 8 – Изменения толщины коры у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона

Структура	БП 4 стадия (мм) М [LQ; UQ].	Группа сравнения (мм) М [LQ; UQ].	p
Круговая борозда левого островка	2,549 [2,217; 2,621]	2,753 [2,693; 2,803]	0,0022
Правая надкраевая извилина	2,440 [2,150; 2,480]	2,630 [2,570; 2,680]	0,0031
Перешеек поясной извилины слева	2,020 [1,920; 2,100]	2,260 [2,160; 2,310]	0,0065
Кора островка слева	2,460 [2,330; 2,740]	2,860 [2,810; 2,990]	0,0010

Из таблицы 8 следует, что при сравнительном анализе морфометрических результатов линейных показателей коры головного мозга при 4 стадии болезни Паркинсона отмечается значительно меньшее количество структур головного мозга с ее уменьшением, по сравнению с сосудистым паркинсонизмом.

Однако, кроме общих данных, таких как атрофия коры, в области коры островка и перешейка поясной извилины, отмечается снижение толщины коры в теменной доле в проекции правой надкраевой извилины (Рисунок 10-12).

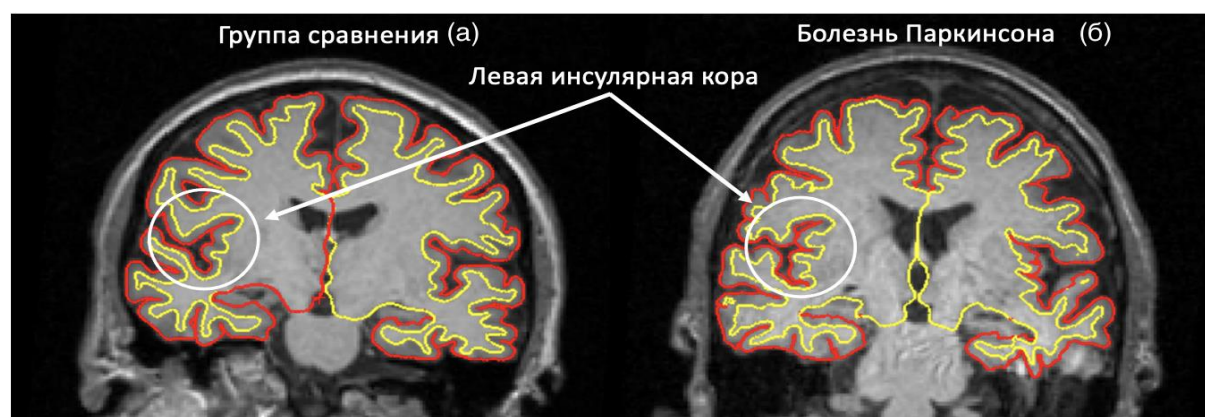


Рисунок 10. Различия в толщине коры в проекции островка слева у группы сравнения (а) и пациентов на 4 стадии болезни Паркинсона (б)

Отмечается снижение толщины коры островка у пациента с болезнью Паркинсона по сравнению в котролем (указано стрелкой и кругом)

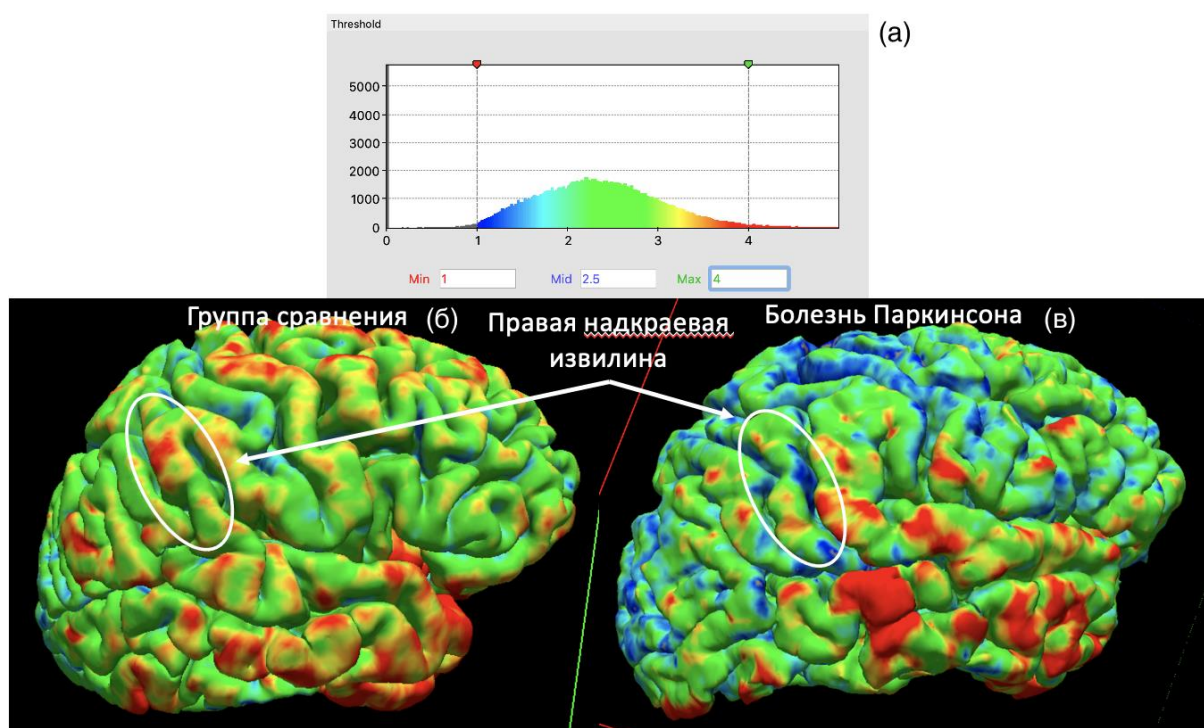


Рисунок 11 – Цветное картирование толщины коры (а). Уменьшение толщины коры в проекции правой надкраевой извилины в сравнение с группой контроля (б) у пациентов с болезни Паркинсона (в)

Отмечается уменьшение толщины коры правой надкраевой извилины у пациента с болезнью Паркинсона по сранению с группой контроля (указано стрелкой и в виде овала с цветовой гаммой)

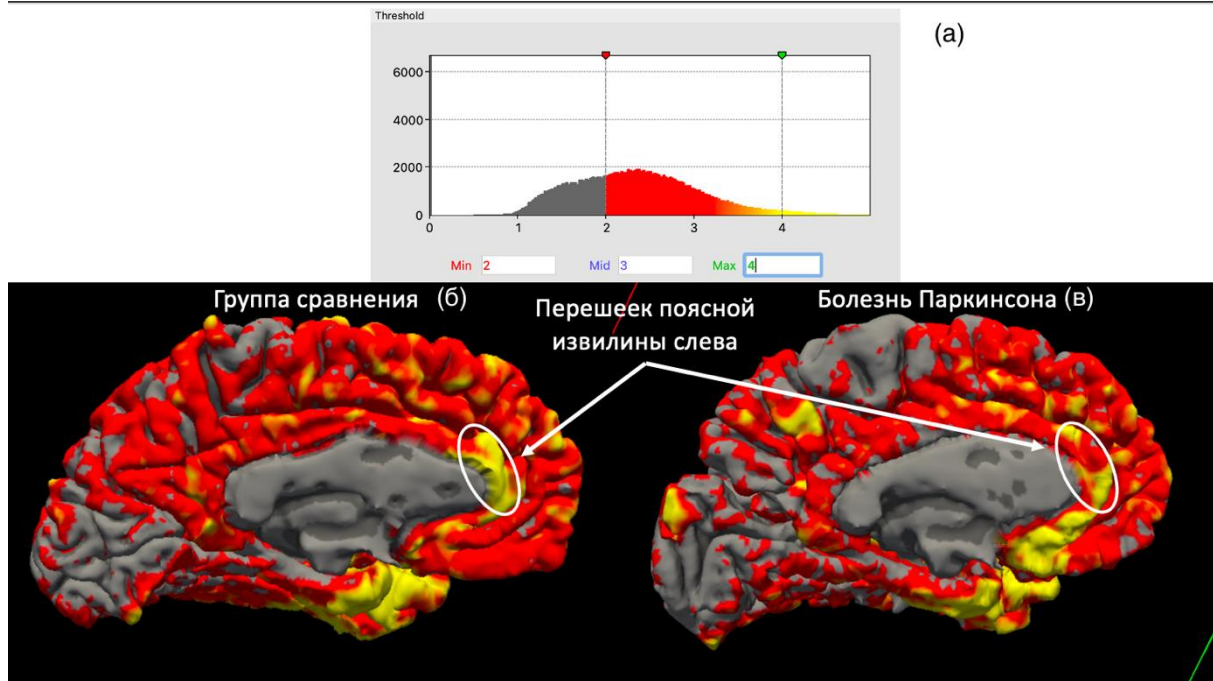


Рисунок 12 – Цветное картирование толщины коры (а). Уменьшение толщины коры перешейка поясной извилины слева в сравнение с группой контроля (б) у пациентов с болезни Паркинсона (в)

Отмечается уменьшение толщины коры перешейка поясной извилины у пациента с болезнью Паркинсона по сравнению с контролем (указано стрелкой и в виде овала с цветовой гаммой).

Таким образом, доминирующий вклад в развитие атрофического процесса головного мозга у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона структуры лобной доли и базальные ганглии, которые статистически достоверно определяются при проведении МР-морфометрии.

3.3 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с вариантами мультисистемной атрофии

С различными вариантами мультисистемной атрофии обследовано 44 больных.

С применением традиционных импульсных последовательностей на T1- и T2-ВИ определялось наличие зоны гипоинтенсивного сигнала под

гиперинтенсивной полоской по внешнему краю скорлупы. В режиме SWI обнаруживается значительное накопление железа в проекции скорлупы с обеих сторон.

При оливопонтocerebellарной дегенерации на T2-ВИ и TIRM (FLAIR) изображениях визуализируется симптом «пасхальной булочки» или «мальтийского креста» (полного или неполного) (Damon-Perrière N., Tison F., Meissner W.G., 2010).

Применение морфометрического анализа позволило выявить значительные различия между разными вариантами мультисистемной атрофии. Выявлены достоверные различия в толщине коры и объеме подкорковых структур, как в левом, так и в правом полушариях головного мозга (Таблица 9, 10).

Таблица 9 – Достоверные различия объемных показателей структур серого вещества головного мозга у пациентов с стриатонигральной формой мультисистемной атрофии ($p < 0,05$)

Структура	Стриатонигральная дегенерация М [LQ; UQ]	Группа сравнения М [LQ; UQ]	р
Правая клиновидная область	2645,50 [2535,00;2880,00]	2898,00 [2816,00;2919,00]	0,039
Левая медиофронтальная кора	4302,50 [3844,00;4511,00]	5082,00 [4609,00;5524,00]	0,021
Правая околошпорная область	1933,50 [1760,00;2005,00]	2157,00 [2054,00;2368,00]	0,035

Из Таблицы 9 следует, что локализация нейродегенеративного процесса при стриатонигральном варианте мультисистемной атрофии отличается от таковых при болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма.

При проведении статистического анализа были получены достоверные различия в объемных показателях в проекции правой клиновидной и

околошпорной областях, а также левой медиофронтальной области, что является отличительной особенностью от предыдущих вариантов паркинсонизма.

Таблица 10 – Достоверные различия толщины коры структур серого вещества головного мозга у пациентов с стриатонигральной формой мультисистемной атрофии

Структура	Стриатонигральная дегенерация М [LQ; UQ]	Контроль М [LQ; UQ]	Р
1	2	3	4
Левая клиновидная извилина	1,60[1,55;1,69]	1,81[1,74;1,84]	0,005
Правая клиновидная извилина	1,64[1,57;1,70]	1,78[1,74;1,85]	0,016
Левая оперкулярная область	2,39[2,35;2,41]	2,49[2,48;2,51]	0,008
Правая верхняя лобная извилина	2,63[2,48;2,70]	2,77[2,70;2,82]	0,039
Правый островок	2,64 [2,58;2,80]	2,86[2,81;2,99]	0,039
Правая прямая извилина	2,14[2,12;2,25]	2,32[2,26;2,39]	0,011
Левая верхняя лобная область	2,56[2,50;2,63]	2,69[2,63;2,81]	0,039
Правая нижняя теменная извилина	2,48 [2,47;2,48]	2,63[2,57;2,68]	0,008
Правая нижняя лобная извилина (оперкулярная часть)	2,47 [2,27; 2,57]	2,62[2,55;2,67]	0,029
Левая латеральная орбитофронтальная область	2,44 [2,4;2,48]	2,54[2,53;2,57]	0,029
Левая прецентральная извилина	2,09 [2,03; 2,31]	2,53[2,35;2,80]	0,032

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
Левая постцентральная борозда	1,85 [1,78; 1,96]	2,03[2,01;2,11]	0,015
Правая теменно-затылочная борозда	1,85 [1,75; 2,03]	2,07[1,98;2,11]	0,019
Правая поясная борозда	1,95[1,69; 2,04]	2,23[2,05;2,32]	0,010
Правая средняя орбитальная борозда (ольфакторный отдел)	2,07[1,98; 2,10]	2,19[2,14;2,22]	0,015

Из Таблицы 10 следует, что отмечается значительное количество структур, в которых происходила атрофия коры головного мозга при стриатонигральной дегенерации.

Поражению подвергается клиновидная и верхняя лобная извилины с обеих сторон, а также целый комплекс лобных структур, таких как оперкулярная область, а именно оперкулярная часть нижней лобной извилины, прямая извилина справа и латеральная орбитофронтальная кора. Кроме этого, снижение толщины коры регистрируется в прецентральной извилине и постцентральной борозде.

Отдельно хотелось бы отметить атрофию в области ольфакторного отдела средней орбитальной борозды, так как обонятельная функция играет особую роль в патогенезе болезни Паркинсона и может являться общим компонентом при стриатонигральной дегенерацией и идиопатическим паркинсонизмом.

Также, общими факторами в морфологическом поражении головного мозга при вышеупомянутых нозологиях является дегенерация поясной извилины и теменно-затылочной борозды.

После статистической обработки полученные результаты подверглись графической обработке для визуального подтверждения (Рисунок 13-15).

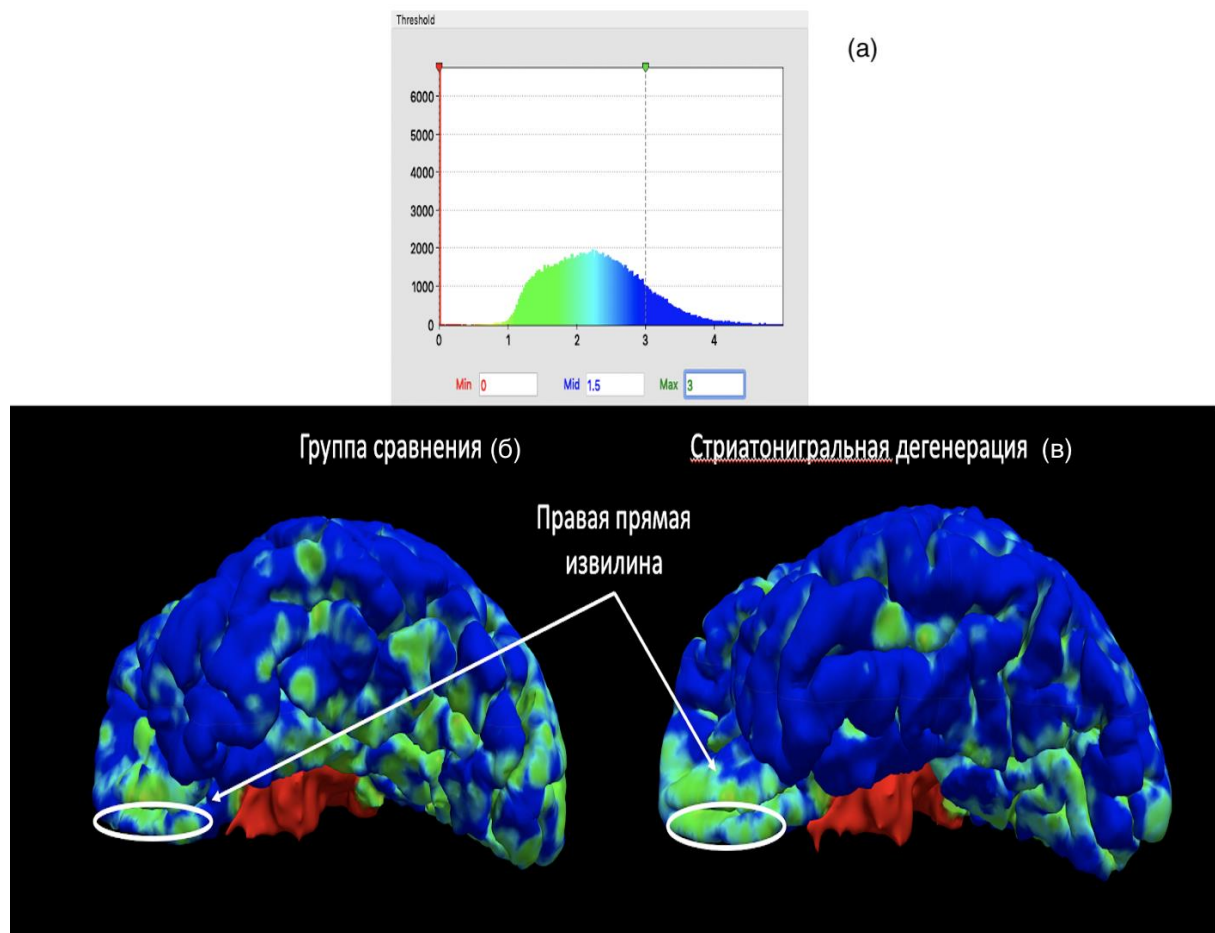


Рисунок 13 – Цветное картирование толщины коры (а). Визуализация различий толщины коры в проекции правой прямой извилины в сравнение с группой контроля (б) у пациентов с стриятонигральной дегенерации (в)

Отмечается достоверное снижение толщины коры правой прямой извилины у пациентов с стриятонигральной дегенерацией по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и овалом с цветовой гаммой).

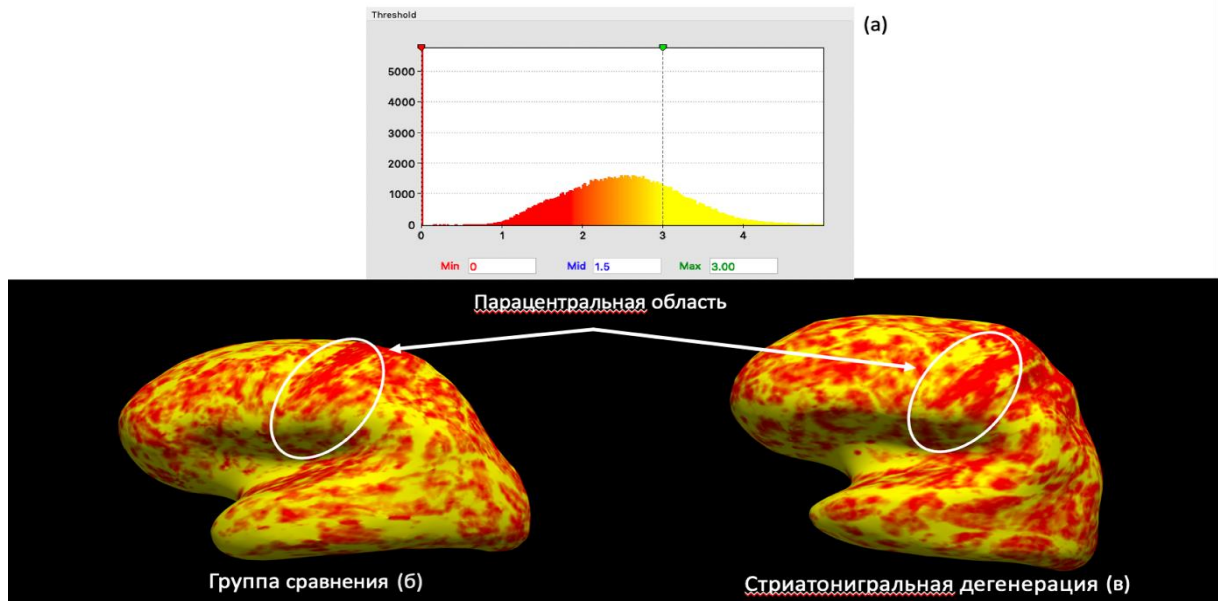


Рисунок 14 – Цветное картирование толщины коры (а). Достоверные различия толщины коры в проекции парацентральной зоны (прецентральная извилина, центральная борозда, постцентральная извилина и борозда) в сравнение с группой контроля (б) у пациентов с стриатонигральной дегенерации (в)

Отмечается достоверное снижение толщины коры парацентральной извилины у пациентов с стриатонигральной дегенерацией по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и овалом с цветовой гаммой).

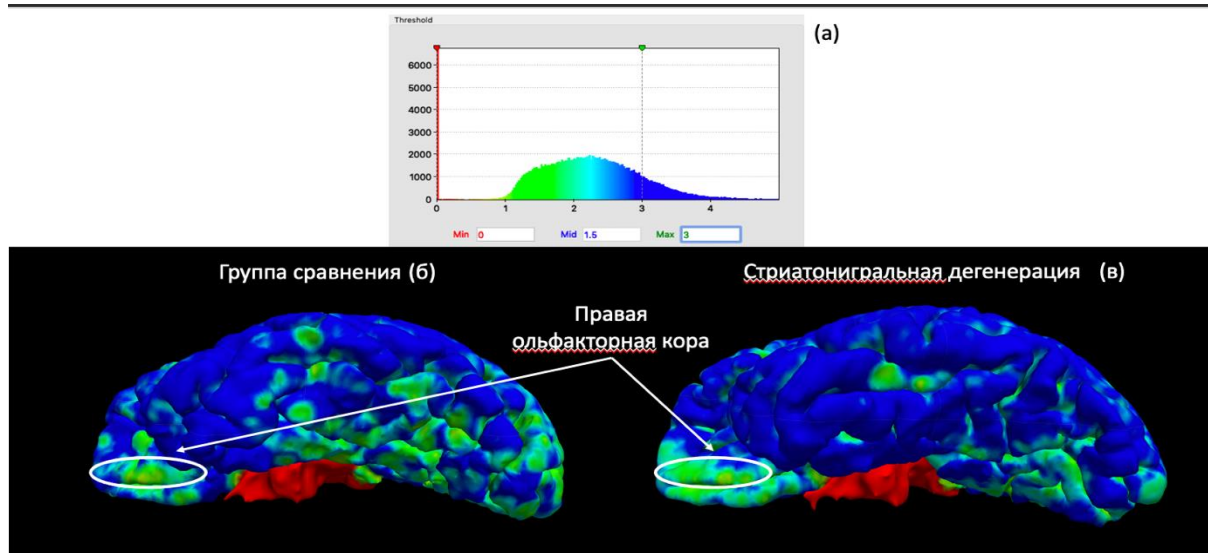


Рисунок 15 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия толщины коры в проекции правой ольфакторной коры у группы сравнения (б) и при стриатонигральной дегенерации (в)

Отмечается достоверное снижение толщины коры правой ольфакторной области у пациентов с стриатонигральной дегенерацией по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и овалом с цветовой гаммой)

При оливопонтocerebellарной атрофии были выявлены особенные структуры, которые демонстрировали ее отличия от стриатонигральной дегенерации, несмотря на их принадлежность к группе мультисистемных атрофий (Таблица 11, 12).

Таблица 11 – Зоны уменьшения объема серого вещества головного мозга, характерные для оливопонтocerebellарной дегенерации

Структура	Оливопонтocerebellарная дегенерация М [LQ; UQ]	Контроль М [LQ; UQ]	Р
Правая парагиппокампальная область	2061,50 [1914,00; 2318,00]	1836,00 [1678,00;1872,00]	0,045
Лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа	4479,50 [4112,00; 4686,00]	3891,00 [3725,00;4099,00]	0,029
IV желудочек	3253,05 [2286,00;4001,00]	1617,90 [1443,80;1698,40]	0,011
Задний отдел поясной извилины	555,00 [524,00;579,00]	645,00 [599,00;796,00]	0,017
Правое полушарие мозжечка	10577,90 [9462,40;11427,90]	15169,00 [12560,20;17833,80]	0,005
Левое полушарие мозжечка	9526,1 [8815,1; 10430]	13552,2 [11906,2; 18967,1]	0,003
Ствол головного мозга	16501,15 [16183,9; 17357,2]	21976,5 [19955,1; 23010,5]	0,004

Из таблицы 11 следует, что при волюметрическом анализе единственной структурой, показавшей общность с идиопатической болезнью Паркинсона, был задний отдел поясной извилины. Остальные структуры не только отличались от болезни Паркинсона, но также и от стриатонигрального варианта мульти-системной атрофии, что показывает достаточно серьезные различия в их патогенезе.

Так, снижение объемных показателей было отмечено в правой парагиппокампальной области, лингвальном отделе средней височно-затылочной извилины.

Двукратное увеличение объема IV желудочка явилось отражением специфической дегенерации моста мозга головного мозга, что повлекло за собой достоверное снижение объемов самого ствола головного мозга.

Отдельно хотелось бы отметить двустороннюю атрофию полушарий мозжечка, что весьма четко отражает одну из ведущих дисфункций при оливопонтocerebellарной атрофии (Рисунок 16).

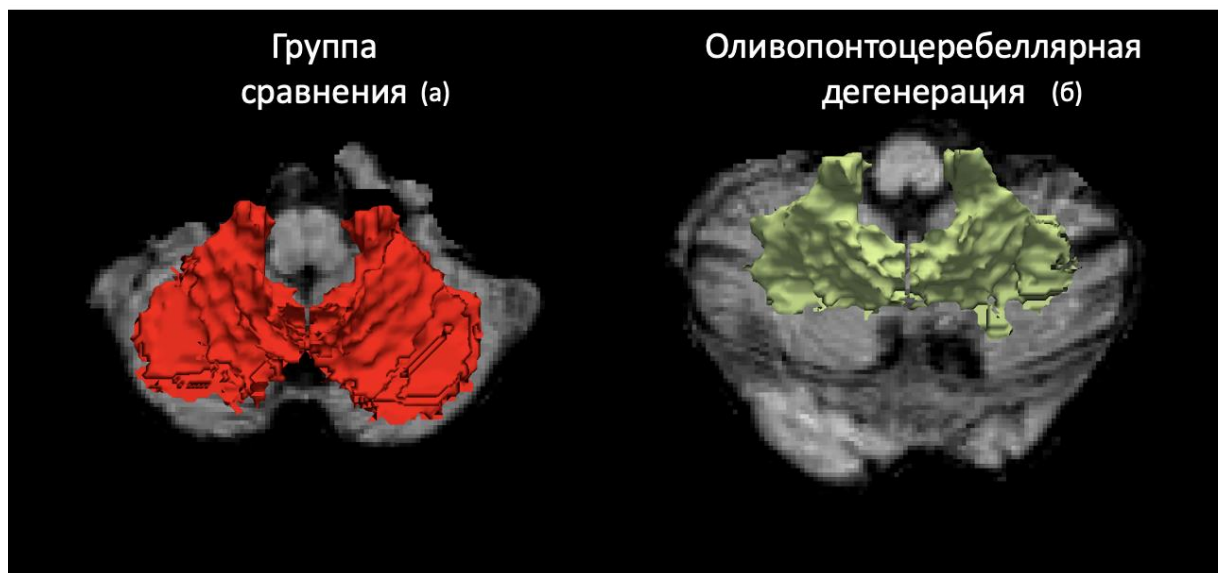


Рисунок 16 – Визуализация объемов мозжечка у пациентов группы сравнения (а) и с оливопонтocerebellарной атрофией (б)

Отмечется достоверное снижение объема полушарий мозжечка у пациентов с оливопонтocerebellарной атрофией по сравнению с группой контроля (указано в виде цветовой гаммы)

Таблица 12 –Толщина коры серого вещества головного мозга, характерная для оливопонтocerebellарной дегенерации

Структура	Оливопонтocerebellарная дегенерация М [LQ; UQ].	Контроль М [LQ; UQ].	Р
Правый перешеек поясной извилины	2,12 [2,09; 2,22]	2,26 [2,24; 2,39]	0,03 9
Лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа	2,04 [1,95; 2,17]	1,83 [1,80; 1,85]	0,02 2

Из таблицы 12 следует, что проведенный анализ по выявлению достоверно значимых зон истончения коры головного мозга, показал достаточно скромные результаты. Особенным моментом является выявление атрофии коры в проекции лингвального отдела правой средней височно-затылочной извилины, которая также показала уменьшение своего суммарного объема при волуметрическом анализе (Рисунок 17).

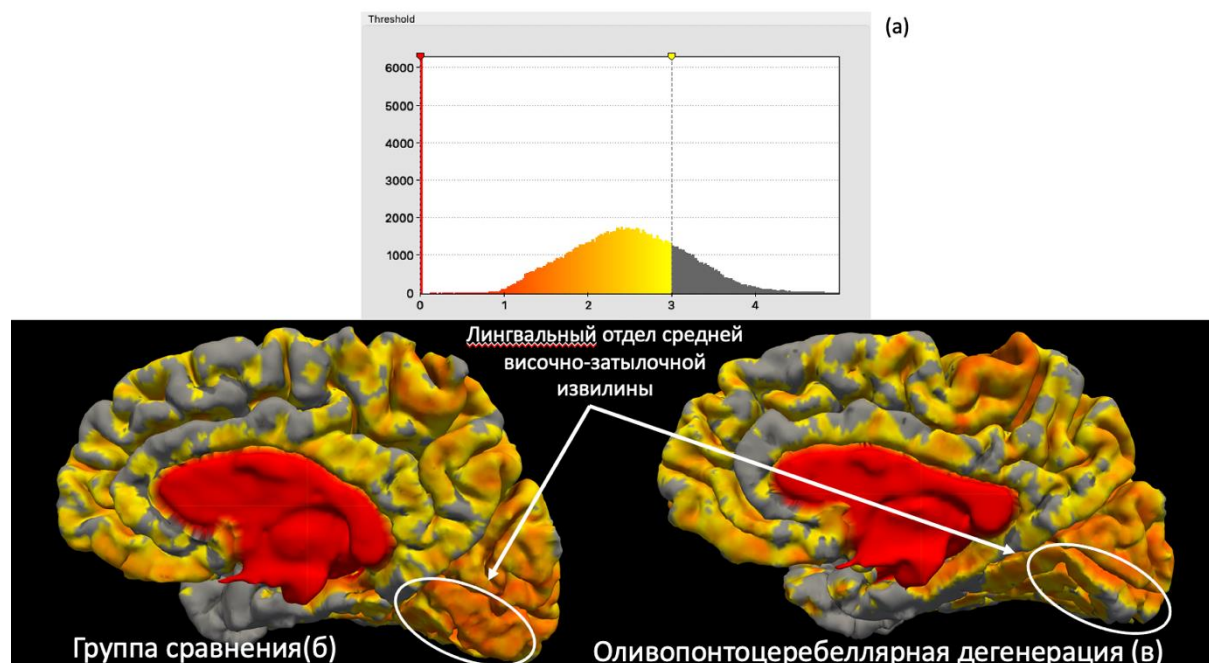


Рисунок 17 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия в толщине коры лингвального отдела средней височно-затылочной извилины у группы сравнения (б) и при оливопонтocerebellарной дегенерации (в)

Отмечается достоверное снижение толщины коры лингвального отдела средней височно-затылочной извилины у пациентов с оливопонтocerebellарной дегенерацией по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и в виде овала с цветовой гаммой)

В тоже время, снижение толщины коры было отмечено в зоне перешейка поясной извилины, что явилось общим фактором для процесса нейродегенерации как при болезни Паркинсона, так и для сосудистого паркинсонизма (Рисунок 18).

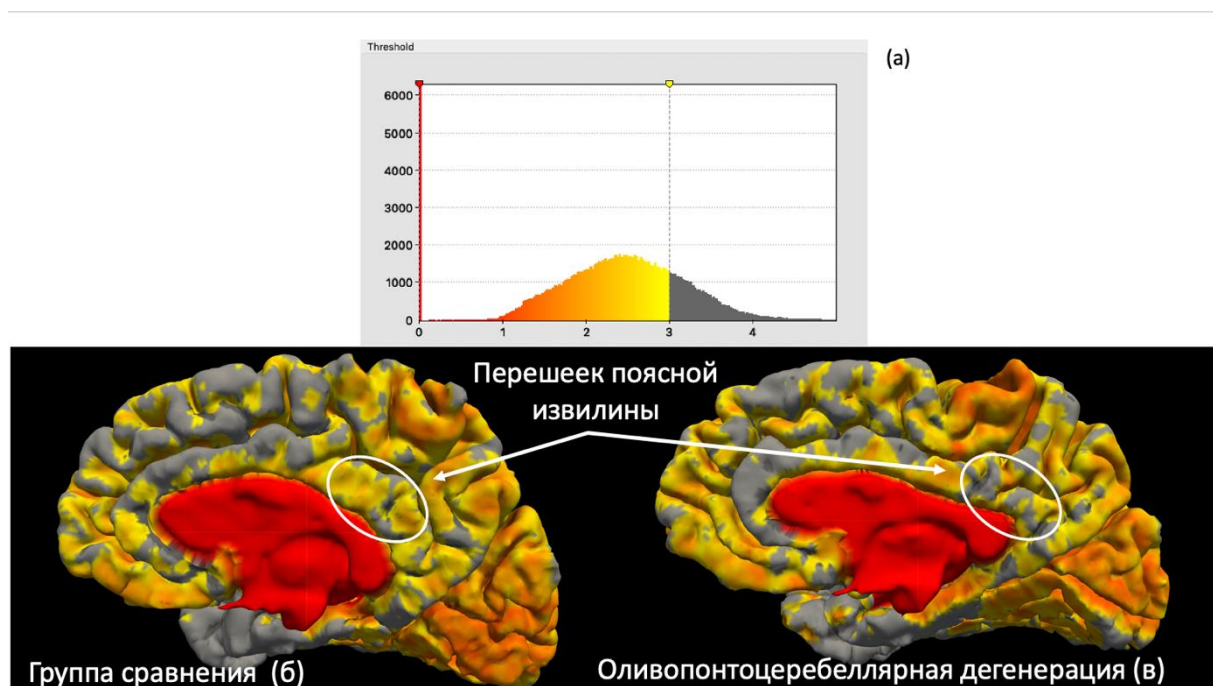


Рисунок 18 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия в толщине коры перешейка поясной извилины у группы сравнения (б) и при оливопонтocerebellарной дегенерации (в)

Отмечается достоверное снижение толщины перешейка поясной извилины у пациентов с оливопонтocerebellарной дегенерацией по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и в виде овала с цветовой гаммой)

Таким образом, при статистическом анализе у пациентов со стриатонигральной дегенерацией выявлялась статистически значимая атрофия коры преимущественно лобной доли головного мозга. Достоверные результаты получены при анализе толщины и объема оперкулярной части лобной доли,

прямой извилины, верхней и средней лобной извилин, а также пре- и постцентральных извилин.

В противоположность этим изменениям, при оливопонтocerebellарной атрофии дегенерации подвергается в первую очередь белое вещество мозжечка и структуры ствола головного мозга. Представленность структур коры головного мозга среди подверженных атрофии зон значительно меньше. Это парагиппокампальная область и области теменной и затылочной коры (медиальная затылочно-височная извилин, язычная извилина, перешеек поясной извилины).

При обоих вариантах мультисистемной атрофии дегенерации подвергается клин затылочной доли.

3.4 Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом

Всего обследовано 26 больных с прогрессирующим надъядерным параличом.

С применением традиционных импульсных последовательностей на T1- и T2-ВИ у 18 больных выявлено уменьшение переднезаднего размера среднего мозга – симптом «колибри» или «королевского пингвина» (Cosottini M., 2007; Quattrone A., 2008).

Согласно современным представлениям о патогенезе ПНП, главную роль играет нейродегенерация, вследствие накопления гиперфосфорилированного тау-белка с поражением преимущественно структур ствола и подкорковых ганглиев. Применение МР-морфометрии и анализ полученных данных в целом подтверждает эти данные.

Результаты морфометрии подкорковых структур отражены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты МР-волуметрии подкорковых структур при прогрессирующем надъядерном параличе в сравнении с группой контроля

Структура	ПНП (мм ³) М [LQ; UQ]	Контроль (мм ³) М[LQ; UQ]	Р
IV желудочек	2348,50 [1892,60;3803,80]	1617,90 [1443,80;1698,40]	0,005
Бледный шар справа	1335,20 [1245,50;1810,20]	1822,50 [1742,30;2046,90]	0,009
Белое вещество мозжечка слева	10680,80 [9207,9;14301,9]	15169,00 [12560,20; 17833,8]	0,033
Бледный шар слева	1453,60 [1382,40;1789,80]	1906,40 [1831,20; 1955,50]	0,018
Левая скорлупа	4035,20 [3524,60;4187,00]	4597,90 [4209,50; 4670,50]	0,028
Левое прилежащее ядро	352,50 [339,30; 415,40]	436,80 [390,10; 481,40]	0,040

Из таблицы 13 следует, что наибольшая атрофия выявлена в бледном шаре с обеих сторон, а также в стволе, что отражается в увеличении объема IV желудочка.

Помимо атрофии подкорковых ганглиев, выявлено уменьшение объема центральной части мозолистого тела, что может являться следствием прогрессирования дегенеративного процесса в коре больших полушарий и общей дезинтеграции нейронов коры головного мозга. При анализе объемных показателей подкорковых образований головного мозга была выявлена достоверная атрофия бледного шара с обеих сторон, а также левых прилежащего ядра и скорлупы (Рисунок 19-20). Кроме этого, как показатель системной дегенерации, было отмечено увеличение IV желудочка.

Подобные достоверные различия в отношении подкорковых структур были отмечены и у больных с сосудистым паркинсонизмом.

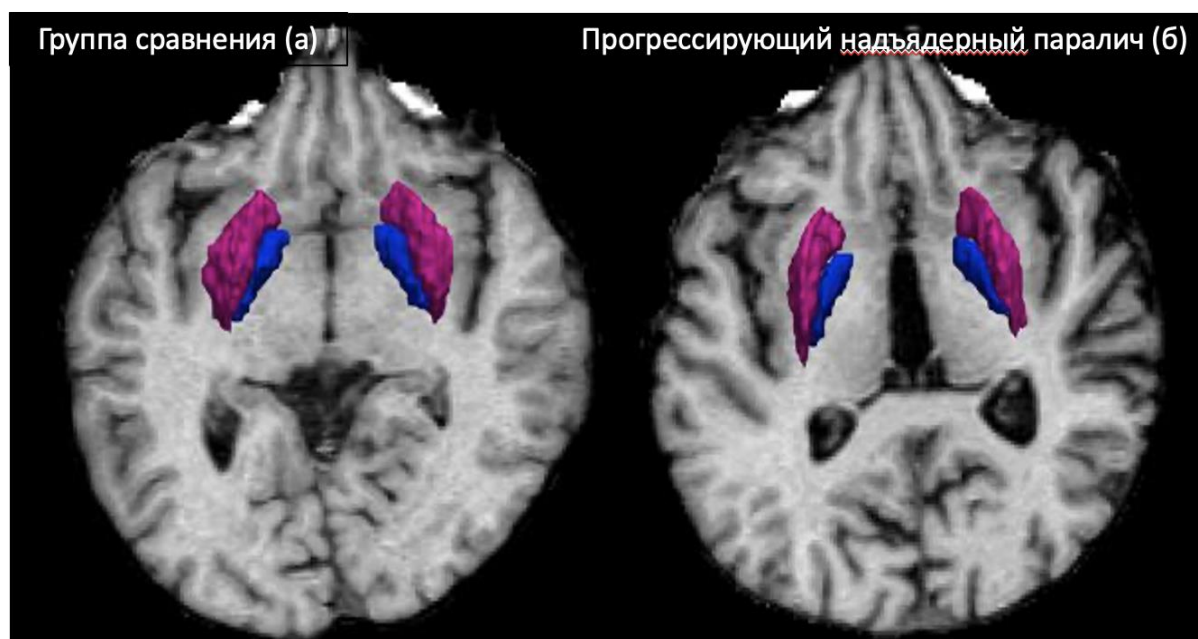


Рисунок 19 – Различия в волюметрии скорлупы и бледного шара у группы сравнения (а) и при прогрессирующем надъядерном параличе (б)

Отмечается достоверное уменьшение толщины скорлупы и бледного шара у пациента с прогрессирующим надъядерным параличе по сравнению с группой котроля (указано цветом).

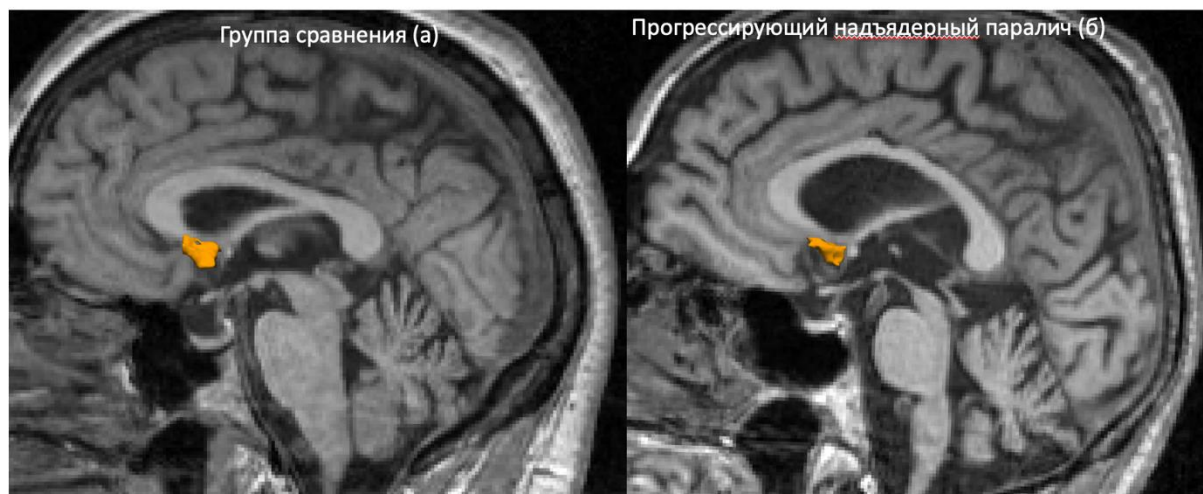


Рисунок 20 – Различия в волюметрии левого добавочного ядрау и группы сравнения (а) и при прогрессирующем надъядерном параличе (б)

Отмечается достоверное уменьшение толщины левого добавочного ядра у пациента с прогрессирующим надъядерным параличе по сравнению с группой контроля (указано цветом).

Помимо атрофии структур базальных ганглиев, выявлена атрофия коры головного мозга. Наиболее достоверное уменьшение толщины коры головного мозга выявлено в лобной коре, в частности в оперкулярной части нижней лобной извилины, фузиформной извилины и в затылочной коре.

Значения объемов серого вещества областей с наиболее достоверной атрофией коры представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты волюметрии серого вещества головного мозга при прогрессирующем надъядерном параличе в сравнении с группой контроля

Структура	ПНП М [LQ;UQ]	Контроль М [LQ;UQ]	р
Оперкулярная часть правой нижней лобной извилины	2849,00 [2637; 3398]	3895,00 [3486; 4252]	0,012
Левая фузиформная извилина	8485,00 [7233; 8988]	9331,00 [8476; 9866]	0,028
Правая круговая борозда островка, передняя часть	839,00 [715; 892]	913,00 [897; 976]	0,033

Из Таблицы 14 следует, что компоненты коры головного мозга, продемонстрировавшие уменьшение своих объемов, показали как общность нейродегенеративного процесса при синдроме паркинсонизма (это атрофия в проекции оперкулярной части нижней лобной извилины и циркулярной борозды островка), так и некоторые различия, которые выражались в снижении объема фузиформной извилины.

Результаты оценки толщины коры головного мозга при ПНП в сравнении с группой контроля представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты оценки толщины коры головного мозга при прогрессирующем надъядерном параличе в сравнении с группой контроля

Структура	ПНП М [LQ;UQ].	Контроль М [LQ;UQ].	Р
Затылочная доля	1,918 [1,824; 2,011]	2,043 [1,952; 2,060]	0,033
Средняя лобная извилина	1,955 [1,923; 2,190]	2,212 [2,212; 2,230]	0,039

Из Таблицы 15 следует, что количество участков, показавших достоверное снижение толщины коры, было достаточно малочисленным, по сравнению с другими заболеваниями, протекающими с синдромом паркинсонизма, и были представлены затылочной долей и средней лобной извилиной.

Несмотря на то, что достоверные различия толщины выявлены лишь в ограниченных зонах коры головного мозга, при анализе МР-морфометрии отдельных пациентов атрофия затрагивала значимо большие площади и включала лобную, теменную, затылочную и, в меньшей степени, височную доли (Рисунок 21-22).

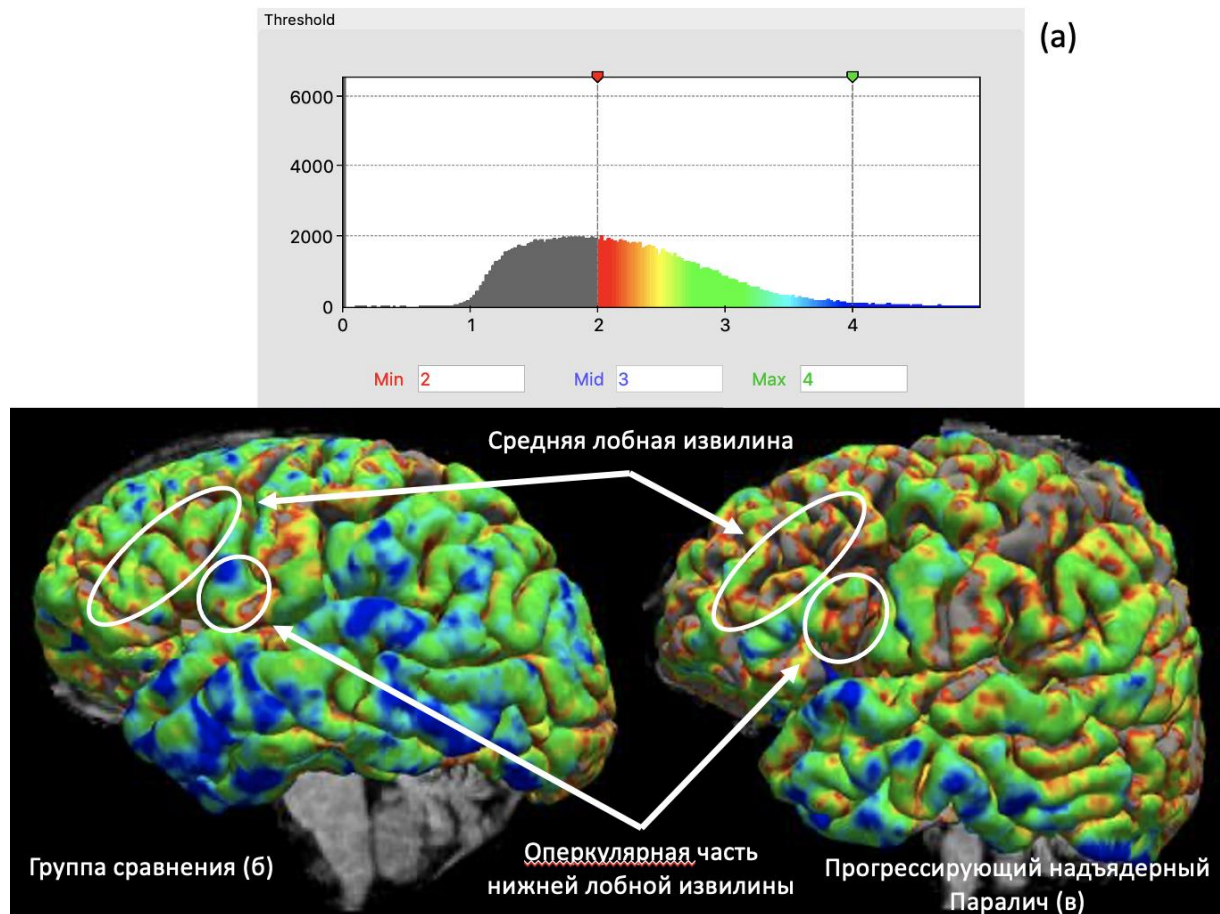


Рисунок 21 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия толщины коры между пациентами группы сравнения (б) и прогрессирующим надъядерным параличом (в) в проекции оперкулярной части нижней лобной извилины и средней лобной извилины

Отмечается достоверное снижение тощщины коры оперкулярной части нижней лобной извилины и средней лобной извилины у пациента с прогрессирующим надъядерным параличом по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и в виде овалов с цветовой гаммой)

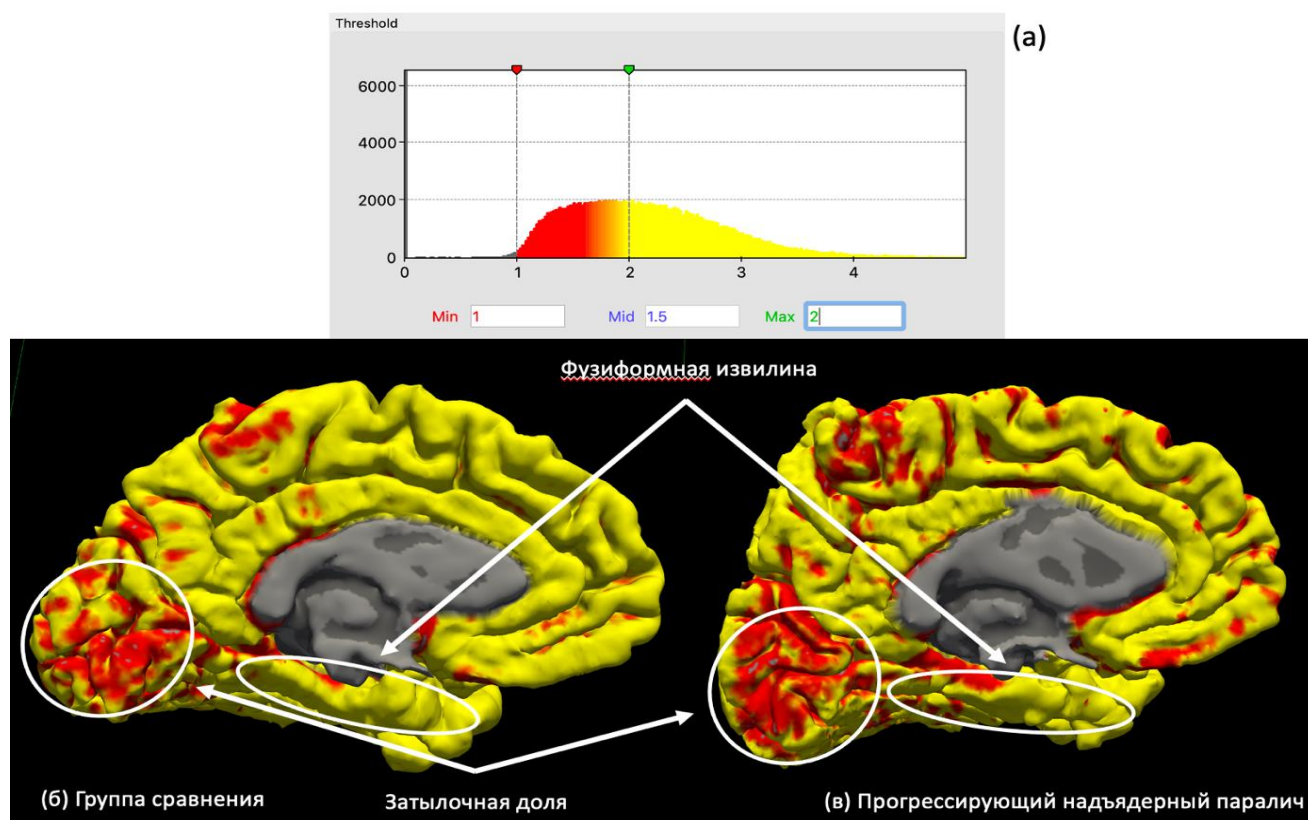


Рисунок 22 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия толщины коры между пациентами из группы сравнения (б) и пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом (в) в проекции затылочной доли и фузиформной извилины

Отмечается достоверное снижение тощцины коры затылочной доли и фузиформной извилины у пациента с прогрессирующим надъядерным параличом по сравнению с группой контроля (указано стрелкой и в виде овалов с цветовой гаммой).

Таким образом, ведущими структурами, которые затрагивают нейродегенеративный процесс при прогрессирующем надъядерном параличе, являются базальные ганглии и полюс левой затылочной доли.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В выполненной диссертационной работе полученные результаты в целом не только подтверждают ранее опубликованные материалы, но и дополняют новыми сведениями, характеризующими распределение атрофии в коре головного мозга, подкорковых ганглиях и структурах ствола при различных заболеваниях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

При анализе волюметрических показателей подкорковых структур головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом было выявлено достоверное снижение объема левых таламуса, хвостатого ядра, бледного шара и прилежащего ядра, а также правой скорлупы и бледного шара.

Стоит отметить, что при сосудистом паркинсонизме отсутствует четкая латерализация клинической симптоматики, в то время как МР-морфометрические показатели показали четкую латерализацию в сторону атрофии структур доминантного полушария, особенно отвечающих за формирование когнитивных функций – таламус (Parnaudeau S., Bolkan S.S., Kellendonk C., 2018; Wolff M., Vann S.D., 2019) и психоэмоциональной сферы – прилежащее ядро (Mavridis I., 2015; Cartmell S.C. et. al., 2019).

Таким образом, можно предположить, что нарушение когнитивных функций при сосудистом паркинсонизме носит не только корковый характер, но и имеет подкорковую составляющую.

Кроме этого, было обнаружено значительное увеличение общего объема гипоинтенсивных очагов белого вещества полушарий головного мозга. По сравнению с группой контроля отмечалась 16-ти кратное превосходство медианного значения. Данный факт укладывается в патогенетические представления о сосудистом паркинсонизме, который, в первую очередь, является следствием атеросклеротического поражения капилляров и артериол головного мозга (Korczyn A.D., 2015; Marxreiter F., Winkler J., 2016). Как следствие, образуется значительное количество очагов глиоза, точный размер которых возможно выполнить только с помощью МР-морфометрического анализа.

Также стоит отметить увеличение объемов компонентов ликворопроводящей системы головного мозга. Однако это не означает развитие у данной категории пациентов увеличение продукции церебро-спинальной жидкости, а лишь отражает системную дегенерацию вещества головного мозга с формированием заместительной наружной и внутренней гидроцефалии.

Снижение объема белого вещества правого полушария мозжечка возможно рассмотреть отдельно с точки зрения нарушения координаторной функции у таких пациентов. Кроме этого, больные с сосудистым паркинсонизмом страдают от нарушений ходьбы высшего уровня или, так называемых, застываний, вклад в формирование которых также вносит нарушение функции мозжечка.

Непосредственным продолжением морфологического эквивалента нарушений ходьбы высшего уровня и постуральных функций при сосудистом паркинсонизме является уменьшение объема целого комплекса извилин лобных долей как доминантного, так и рецессивного полушарий. В процессе волюметрического анализа была выявлена атрофия левой оперкулярной области, правой верхней лобной извилины, а также орбитальной части правой нижней лобной извилины и орбитальной борозды левой лобной доли.

Из вышеперечисленных структур особое место занимает нижняя лобная извилина, которая участвует в обеспечение большого количества разнообразных функций высшей нервной деятельности. Данная структура принимает активное участие в обеспечении речевой функции, так как содержит в своем составе речедвигательную зону Брока, повреждение которой может приводить к формированию моторной афазии (Greenlee J.D. et. al., 2004; Hartwigsen G., Price C.J., Baumgaertner A., et al., 2010; Wilson S.M., Dronkers N.F., Ogar J.M., et al., 2010; Andin J., Fransson P., Rönnberg J., Rudner M., 2015;).

Одной из важнейших функций нижней лобной извилины является наблюдение и подражание. Зеркальные нейроны в области нижних лобных извилин участвуют в системе наблюдения за чужими действиями и подражания. Дорсальный отдел оперкулярной части нижних лобных извилин активизируется и во время наблюдения за чужими действиями, и во время их имитации, но

особенно во время имитации; вентральный отдел оперкулярной части при этом неактивен (Molnar-Szakacs I., Iacoboni M., Koski L., Mazziotta J.C., 2004). Именно нарушением этих процессов может быть объяснено присутствие у пациентов с сосудистым паркинсонизмом невозможности повторение заданной последовательности движений, являющейся одной из составляющей «Батареи лобной дисфункции» и частое развитие у данной категории пациентов деменции лобного типа.

Атрофия верхней лобной извилины может приводить к нарушению функционирования рабочей памяти (Boisgueheneuc F.D. et al., 2006), ингибиторного контроля (Hu S., Ide J.S., Zhang S., Li C.R., 2016) и получение удовольствия от юмора (Campbell D.W. et. al., 2015).

Таким образом, можно сделать вывод о значительной роли верхней лобной извилины в обеспечении именно когнитивных процессов, к которым относятся все вышеперечисленные функции этого отдела коры головного мозга. Следовательно, ее атрофия, выявленная в нашем исследовании, при сосудистом паркинсонизме играет значительную роль в формировании синдрома деменции, который наблюдается у подавляющего числа пациентов с данной нозологической формой.

При анализе толщины коры у пациентов с сосудистым паркинсонизмом были выявлено ее снижение у структур также преимущественно лобной локализации. Одной из таких структур являлась средняя лобная извилина, у которой было зафиксировано снижение коры, как в каудальной, так и в ростральной частях, что говорит о ее тотальном поражении нейродегенеративным процессом.

Правая средняя лобная извилина играет важную роль в переориентации контроля над вниманием посредством «переключения» между восходящим влиянием, при котором сенсорные стимулы распространяются от структур низкого уровня (сенсорные образования ствола мозга и ретикулярная формация) на кору больших полушарий и нисходящим влиянием, при котором высшие области (префронтальная и другие области коры больших полушарий) запускают

процесс, распространяющийся на мозговые структуры более низкого уровня (Japee S., Holiday K., Satyshur M. D., et. al., 2015). Установлено, что объем правой средней лобной извилины коррелирует с работой эпизодической памяти: при его снижении с возрастом в процессе естественного старения ухудшается воспоминание контекста (Rajah M. N., Languay R., Grady C. L., 2011). Исследование 2017 года показало, что навыки чтения, письма и арифметики связаны с зонами в средних лобных извилинах, причем левая средняя лобная извилина ассоциируется с чтением и письмом, а правая – с арифметическими навыками (Koyama, M.S., O'Connor, D., Shehzad, Z. et al., 2017). При исследовании больного эпилепсией методом электрокортикографии было установлено, что левая средняя лобная извилина активизируется при «производстве слов» и может являться «временным перцептивным хранилищем информации», поддерживая иерархическую систему обратной связи при производстве речи (Wen J., et. al., 2017).

Атрофия левой прямой извилины, которая была выявлена при проведении данной диссертационной работы, может указывать на причину возникновения депрессивного синдрома у данной категории пациентов, как это уже было отмечено в литературе (Труфанов А.Г. и соавт., 2014).

Поражение поясной извилины и ее перешейка также является морфологическими эквивалентами развития психоэмоциональных нарушений при сосудистом паркинсонизме. Поясная извилина является одной из важнейших составляющих лимбического круга Пейпеца (Choi S-H., et. al., 2019) и, как следствие, принимает участие в формировании большинства психопатологических процессов при различных заболеваниях как психической, так и нервной сфер (Тарумов Д.А. и соавт., 2019).

У пациентов с болезнью Паркинсона на развернутых стадиях болезни наблюдается снижение объемов в большем количестве регионов коры головного мозга, но степень этой атрофии выражена в меньшей степени.

Выраженное, статистически значимое по сравнению с группой контроля, снижение толщины коры наблюдалось в проекции нижней, средней и верхней

лобных извилин, поражение которых также наблюдалось при сосудистом паркинсонизме, что отражает общность патологических процессов на выраженных стадиях заболеваний, протекающих с синдромом паркинсонизма, так как у пациентов на 4 стадии болезни Паркинсона обязательно в составе клинической картины присутствуют когнитивная дисфункция и нарушения ходьбы высшего уровня.

Кроме этого, стоит отметить снижение объема медиальной орбитофронтальной коры, нарушение функции которой может привести к формированию когнитивных, эмоциональных и поведенческих расстройств, так как орбитофронтальная кора участвует в процессе принятия решений, регулирования эмоций и ожидания поощрения (Cha J., 2014).

Отличительным признаком от пациентов с сосудистым паркинсонизмом является поражение прецентральной извилины, что объясняет присутствие в клинической картине пациентов с болезнью Паркинсона феноменов орального автоматизма и кистевых пирамидных рефлексов (Михайленко А.А. и соавт., 2014, 2015).

Отличительной чертой нейродегенеративного процесса при идиопатической болезни Паркинсона в отличие от сосудистого паркинсонизма является атрофия компонентов теменной доли: верхней теменной извилины и боковая теменно-затылочная борозда. Эти структуры отвечают за сложные виды гнозиса и обеспечения резерва рабочей памяти, следовательно, участвуют в формировании когнитивных функций (Koenigs M. et. al., 2009).

Таким образом, дегенерация дополнительных структур, ответственных за познавательную деятельность, может приводить к более частому и быстрому прогрессированию когнитивных нарушений.

Согласно результатам анализа толщины коры, при болезни Паркинсона были выявлены атрофические изменения в коре левого островка, правой надкраевой извилине и перешейке поясной извилины.

Инсулярная кора является одной из самых функционально насыщенных структур в головном мозге и обладает большим количеством чувствительных

функций, таких как восприятие холода и тепла (Craig, A., Chen, K., Bandy, D. et al., 2000; Olausson H., 2005), интероцептивных ощущений: ощущение полноты желудка (Ladabaum U., et al., 2001) и мочевого пузыря.

Отдельно, кроме ощущения его наполнения, стоит упомянуть контроль за такой функцией желудка, как его моторика, а также моторикой толстой кишки (Намагучи Т., 2004), что также является весьма важным моментом, с учетом значительного распространения снижения моторики толстой кишки и склонности к запорам у пациентов, с болезнью Паркинсона уже на ранних стадиях заболевания.

Также данный участок серого вещества головного мозга отвечает за регуляцию артериального давления (Lamb K., 2007), что немаловажно для пациентов с болезнью Паркинсона, которые проявляют склонность к артериальной гипотензии по мере прогрессирования заболевания.

Вместе с надкраевой извилиной, которая также показала достоверные различия в текущем анализе, островковая кора формирует чувство эмпатии к окружающим людям и, как следствие, может формировать эгоцентризм при ее нарушении функции.

Надкраевая извилина является одной из важнейших составляющих соматосенсорной ассоциативной коры и выполняет функцию восприятия конечностей и ощущения из расположения в пространстве (Carlson N. R., 2012). Кроме этого, она участвует в определении и трактовании поз и жестов других людей, входя в систему «зеркальных нейронов» (Reed C. L., Caselli R. J. et. al., 1994). Ухудшение этих функций может приводить к ухудшению зрительного восприятия и нарушений сложных видов чувствительности, которые могут развиваться у пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. Также надкраевая извилина принимает участие в формировании психоэмоциональных процессов, в частности в контроле чувства эмпатии по отношению к другим людям. Исследования показали, что нарушение функции правой надкраевой извилины снижает проявления эмпатии и приводит к формированию

выраженного эгоцентризма, что достаточно часто наблюдается у лиц, страдающих болезнью Паркинсона (Giorgia S. et al., 2013).

Перешеек поясной извилины уже упоминался нами при анализе поражения коры при сосудистом паркинсонизме и является участком головного мозга, отвечающего за психоэмоциональные функции, как составная часть лимбического круга Пейпеца.

Как и при сосудистом паркинсонизме, при болезни Паркинсона наблюдалось увеличение объема гипоинтенсивных очагов белого вещества по сравнению с группой контроля, что может приводить к диагностическим ошибкам при индивидуальном анализе. При дифференциальной диагностике следует обращать внимание на объем этих очагов, который при синдроме паркинсона составлял $16259,35 \text{ мм}^3$ [9691,4; 18403,5], при болезни Паркинсона на 4 стадии по Хён и Яру $3172,1 \text{ мм}^3$ [2139,3; 6650,3], а среди пациентов контрольной группы $1078,8 \text{ мм}^3$ [88; 2414,9] ($p < 0,001$). Таким образом, возможно, дифференцировать эти заболевания по суммарному объему гипоинтенсивных очагов, который значительно больше у пациентов с синдромом паркинсона.

В процессе сравнительного анализа были получены данные, свидетельствующие о снижении объемных показателей правой клиновидной и околошпорной области, а также левой средней орбитофронтальной области.

Клиновидная и околошпорная зоны принимают значительное участие в интерпретации визуальной информации, попадающей в первичное зрительное поле. Кроме этого, клиновидная область имеет большое значение в формировании ингибиторного контроля и играет важную роль в формировании таких психических нарушений как биполярное расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство, например гэмблинг, а также контроль аффективного поведения (Crockford D.N. et al., 2005; Haldane M., et al., 2008; Heesink L. et al., 2017).

Выявленная нами атрофия лобной коры при стриатонигральной дегенерации коррелирует с современными представлениями о патогенезе заболевания и структурно-функциональными связями среднего мозга с корой

больших полушарий через структуры базальных ганглиев (Palma J.A. et. al., 2018; Fanciulli A., Wenning G.K., 2015; Catani M., 2019; Fanciulli A., et. al., 2019;).

Атрофии подвергались первичная сенсорно-моторная кора, дорзальная премоторная кора и дополнительная моторная кора, а также дорсолатеральная префронтальная кора (оперкулярная часть и прямая извилины). Эти структуры связаны с формированием мышечного тонуса, элементарных движений и праксиса (Amodio D.M., Frith C.D., 2006; Henri-Bhargava A., Stuss D.T., Freedman M., 2018). Оперкулярная часть и прямая извилина участвуют в регуляции эмоциональных реакций и когнитивной сферы (Литвиненко И.В. и соавт., 2014; Ефимцев А.Ю. и соавт., 2015; Hiser J., Koenigs M., 2017).

Отдельно стоит отметить, что поражению подвергается целый комплекс из структур, ответственный за формирование когнитивной, психоэмоциональной сфер, а также отделов серого вещества, обеспечивающих формирование сложный вид восприятия: это правая нижняя теменная извилина и теменно-затылочная борозда, поясная борозда (Matt E., Foki T., Fischmeister F., et. al., 2017; Caspers S., Zilles K., 2018; Vogt B.A., 2019).

Кроме этого, было выявлено поражение ольфакторного отдела средней орбитальной борозды, что указывает на общность патогенеза с идиопатической болезнью Паркинсона, при которой достаточно часто нарушение обоняния является одним из ранних признаков уже на домоторной стадии (Похабов Д.В. и соавт., 2020; Doty R.L., 2012). Однако, стоит отметить, что при стриатонигральном варианте мультисистемной атрофии нарушения обоняния не встречаются и данную находку можно трактовать только с патоморфологической точки зрения.

Таким образом, выявленные нами сведения о характере атрофии коры при стриатонигральной дегенерации уточняют патогенез таких клинических особенностей заболевания как развитие когнитивных нарушений, депрессии, нарушений сложных видов чувствительности и пирамидных функций.

Полученные данные о характере атрофии вещества головного мозга при оливопонтocerebellарной дегенерации указывают на вовлечение

преимущественно обоих полушарий мозжечка, что объясняет одно из ведущих клинических проявлений заболевания, как атаксия (Lieto M., et. al., 2019). При этом, также атрофии подвергается ствол головного мозга, который уменьшается в объеме за счет дегенерации мостовых структур (Scherfler C., et. al, 2016).

В отличие от стриатонигрального варианта мультисистемной атрофии корковые структуры подвергается дегенерации в меньшей степени. В их число входят правая парагиппокампальная зона, лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа и задний отдел поясной извилины, которые участвует в формировании когнитивной и психоэмоциональной сферы (Couvry-Duchesne B., et. al., 2018; Bubb E.J., Metzler-Baddeley C., Aggleton J.P., 2018; Colloby S.J., et. al., 2020).

Полученные нами данные об атрофии зон коры головного мозга, участвующих в реализации когнитивных функций, показали отличие между вариантами мультисистемной атрофии. Так, для стриатонигральной атрофии характерно уменьшение толщины структур лобной и теменной коры, в то время как при оливопонтocerebellарной дегенерации выявляется уменьшение толщины парагиппокампальной зоны, поясной извилины и, самое главное, структур мозжечка и ствола головного мозга, чего не выявляется при стриатонигральном варианте мультисистемной атрофии.

Результаты проведенного исследования коррелируют с данными МР-морфометрии при прогрессирующем надъядерном параличе, полученными ранее, при этом дополняют новыми данными о более широком вовлечении коры головного мозга в нейродегенеративный процесс.

Опубликованные результаты свидетельствуют об атрофии структур ствола, подкорковых ганглиев, лобных и теменных долей головного мозга. Наше исследование в целом подтвердило эти сведения, дополнив их указанием на статистически достоверную атрофию коры затылочной доли (толщина при ПНП 1,918 [1,824; 2,011], в группе контроля 2,043 [1,952; 2,060]) и циркулярной борозды островка (медианный объем серого вещества при ПНП 839 мм³, в группе контроля 913 мм³). Также нами выявлено достоверное уменьшение объема

мозолистого тела, как отражение общей дезинтеграции нейронов вследствие развития нейродегенеративного процесса.

С точки зрения нейрофизиологии, распределение атрофии по данным МР-морфометрии соответствует наблюдаемым клиническим феноменам при прогрессирующем надъядерном параличе. Дегенерация базальных ганглиев (бледный шар с обеих сторон, скорлупа слева) приводит к развитию синдрома паркинсонизма. Атрофия лобной коры, а именно оперкулярной части нижней лобной извилины и средней лобной извилины, связана с когнитивными нарушениями, апраксией и, особенно, с нарушениями ходьбы высшего уровня, составляющих ядро клинической картины пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом.

Поражение островковой доли приводит к нарушению формирования эмоциональных реакций, а ее атрофия может быть связана с развитием нередко наблюдающихся при прогрессирующем надъядерном параличе депрессий и психотических эпизодов.

Кроме этого, отмечается поражение фузиформной извилины, которая является одним из ведущих центров формирования когнитивной сферы и, кроме этого, обеспечивает правильную структуру сна человека, формируя REM-фазу (фаза с быстрым движением глаз) сна (Литвиненко И.В. и соавт., 2015).

Отдельно стоит отметить практическую ценность морфометрии в целях повышения точности дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича от других синдромов паркинсонизма. В опубликованных ранее работах показаны характерные паттерны атрофии, наблюдающиеся при болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии. Полученные результаты свидетельствуют о значимых различиях нейродегенеративного процесса при ПНП, а их сравнение позволит в будущем выработать алгоритм дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Значительную ценность представляет факт получения результатов морфометрии с использованием программного обеспечения Freesurfer, в

автоматическом режиме, который исключает возникновение ошибок, связанных с влиянием оператора.

В дальнейшем, при накоплении большего объема сведений, станет возможным проведение индивидуальной дифференциальной диагностики по результатам МР-морфометрии. В значительной степени это позволит преодолеть трудности клинической дифференциальной диагностики синдромов паркинсонизма, которая в настоящее время сопряжена со значительным количеством ошибок, и будет способствовать более раннему установлению клинического диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило описать распределение атрофии отдельных регионов коры головного мозга и подкорковых структур, характерных для сосудистого паркинсонизма, идиопатической болезни Паркинсона, вариантов мультисистемной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.

Общими признаками всех заболеваний, протекающих с синдромами паркинсонизма, кроме стриатонигральной дегенерации, является увеличение размеров III и IV желудочков, а также объема цереброспинальной жидкости, что укладывается в общие понятия о нейродегенеративной процессе с формированием заместительной гидроцефалии, вследствие атрофии ткани головного мозга.

При этом, удалось выявить уникальные структуры головного мозга, объем которых уменьшается только при определенной нозологической форме паркинсонизма.

При сосудистом паркинсонизме – это атрофия левых таламуса и хвостатого ядра, при оливопонтocerebellарной атрофии – объем ствола головного мозга и для прогрессирующего надъядерного паралича – левая скорлупа и центральный отдел мозолистого тела.

Идиопатическая болезнь Паркинсона и стриатонигральная форма мультисистемной атрофии не имели отчетливых отличительных признаков среди подкорковых образований.

Анализ достоверных различий объемов структур серого вещества головного мозга показал значительное превосходство уникальных локусов атрофии для каждой нозологической формы паркинсонизма.

Для сосудистого паркинсонизма – это были левая оперкулярная область, орбитальная часть правой нижней лобной извилины и орбитальная борозда левой лобной доли.

При болезни Паркинсона выявлялись отличительные сайты атрофии, такие как ростральная часть правой средней лобной извилины, правая прямая извилина,

левая медиальная орбитофронтальная кора, левая верхняя теменная извилина и левая боковая теменно-затылочная борозда.

Стриатонигральный вариант мультисистемной атрофии характеризовался преимущественной атрофией в проекции правой клиновидной области, левой медиофронтальной коры и правой околошпорной области.

Оливопонтocerebellарная атрофия может быть выявлена при дегенерации в области правой парагиппокампальной области, лингвального отдела средней височно-затылочной извилины справа, заднего отдела поясной извилины, а также правого и левого полушарий мозжечка.

Прогрессирующий надъядерный паралич не показал ни одной уникальной особенности нейродегенеративного процесса, однако примечательным является то, что уменьшение объема в области оперкулярной части правой нижней лобной извилины и передней части круговой борозды островка справа совпадало с аналогичными изменениями при идиопатической болезни Паркинсона.

В заключительном анализе толщины коры головного мозга все изучаемые нозологии продемонстрировали широкий набор уникальных локусов дегенерации.

Специфическими для сосудистого паркинсонизма явились: каудальная и ростральная части правой средней лобной извилины, левая прямая извилина, левая суборбитальная борозда, левая постцентральная борозда, треугольная часть правой нижней лобной извилины и задний отдел поясной извилины слева.

Для идиопатической болезни Паркинсона на 4 стадии по Хен/Яру единственным уникальным сайтом атрофии была правая надкраевая извилина.

Стриатонигральная форма мультисистемной атрофии имела самое многочисленное представительство структур с уменьшением толщины коры: правая прямая извилина, левая оперкулярная область, оперкулярная часть правой нижней лобной извилины, правая верхняя лобная извилина, левая латеральная орбитофронтальная область, левая прецентральная извилина, правая и левая клиновидная извилина, левая постцентральная борозда, правая теменно-

затылочная борозда, правая поясная борозда и ольфакторный отдел правой средней орбитальной борозды.

Оливопунктоцеребеллярная атрофия в отличие от стриатонигральной дегенерации показала более скромное количество характерных именно для этой нозологии структур: правый перешеек поясной извилины и лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа.

Для прогрессирующего надъядерного паралича была выделена единственная структура, отличающаяся от остальных нозологических форм паркинсонизма – это средняя толщина коры в затылочной доле.

Таким образом, МР-морфометрия является современным высокоэффективным инструментом дифференциальной диагностики синдромов паркинсонизма и должна быть максимально использована в повседневной практике.

ВЫВОДЫ

1. Магнитно-резонансная морфометрия с использованием программного обеспечения Freesurfer является высокоэффективным и статистически достоверным методом дифференциальной диагностики, позволяющим провести объективный количественный анализ объема и толщины коры, объема подкорковых структур, мозжечка и ствола головного мозга у больных с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

2. Патогномоничными признаками поражения подкорковых структур головного мозга при сосудистом паркинсонизме являются атрофия левых таламуса и хвостатого ядра, при оливопонтocerebellарной атрофии – снижение объема ствола головного мозга и для прогрессирующего надъядерного паралича – левая скорлупа и центральный отдел мозолистого тела. Идиопатическая болезнь Паркинсона и стриатонигральная форма мультисистемной атрофии не имели отчетливых отличительных признаков среди подкорковых образований.

3. Специфическими зонами снижения толщины коры для сосудистого паркинсонизма явились: каудальная и ростральная части правой средней лобной извилины, левая прямая извилина, левая суборбитальная борозда, левая постцентральная борозда, треугольная часть правой нижней лобной извилины и задний отдел поясной извилины слева. Для идиопатической болезни Паркинсона единственным уникальным локусом атрофии была правая надкраевая извилина.

4. Стриатонигральная форма мультисистемной атрофии характеризовалась уменьшением толщины коры: правой прямой извилины, левой оперкулярной области, оперкулярной части правой нижней лобной извилины, правой верхней лобной извилины, левой латеральной орбитофронтальной области, левой прецентральной извилины, правой и левой клиновидной извилины, левой постцентральной борозды, правой теменно-затылочной борозды, правой поясной борозды и обфакторного отдела правой средней орбитальной борозды. Оливопонтocerebellарная атрофия в отличие от стриатонигральной дегенерации

имеет менее выраженные изменения в перешееке поясной извилины и лингвальном отделе средней височно-затылочной извилины справа.

Для прогрессирующего надъядерного паралича – это средняя толщина коры полюса левой затылочной доли.

5. Общими признаками, характерными для всех нозологических форм паркинсонизма, является увеличение объема цереброспинальной жидкости, третьего и четвертого желудочков.

Снижение объема правой верхней лобной извилины характерно для сосудистого паркинсонизма и идиопатической болезни Паркинсона. При болезни Паркинсона и прогрессирующем надъядерном параличе наблюдается атрофия оперкулярной части правой средней лобной извилины и передней части круговой борозды островка справа. Истончение коры головного мозга в проекции правой средней лобной извилины наблюдается при сосудистом паркинсонизме и прогрессирующем надъядерном параличе. Перешеек поясной извилины справа и верхний отдел левой круговой борозды островка подвергается атрофии при сосудистом паркинсонизме и идиопатической болезни Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подозрением на заболевание, протекающее с синдромом паркинсонизма, рекомендовано выполнение высокопольной МРТ с МР-морфометрией и последующей оценкой преимущественной локализации атрофического процесса с целью дифференциальной диагностики.

2. Для проведения МР-морфометрии головного мозга пациентам с нейродегенеративными заболеваниями рекомендовано использовать программное обеспечение FreeSurfer.

3. При проведении пациентам T1 градиентного эха рекомендовано выставлять параметры данной импульсной последовательности в соответствии с рекомендациями Human connectome project (http://www.humanconnectomeproject.org/wp-content/uploads/2014/08/HCP_Protocol.pdf)

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с более широким внедрением в клиническую практику МР-томографов 3 Тесла для более детального изучения структур головного мозга с целью раннего выявления патогномоничных признаков заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

Кроме того, целесообразным является дальнейшее изучение роли и значения функциональной и диффузионно-тензорной МРТ в выявлении признаков изменения функциональных связей и особенностей коннектома головного мозга у данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буряк, А.Б. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию экстрапирамидной системы при болезни Паркинсона / А.Б. Буряк, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 29-37.
2. Васенина, Е.Е. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина / Е.Е. Васенина, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, № 10-2. – С. 22-30.
3. Гаврилов, Г.В. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия. Ретроспектива гипотез патогенеза и современные теории / Г.В. Гаврилов, А.В. Станишевский, Б.В. Гайдар [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т.64, № 3. – С. 146-155.
4. Ефимцев, А.Ю. Магнитно-резонансная трактография при болезни Паркинсона, осложненной дневной сонливостью / А.Ю. Ефимцев, А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2015. – № S2. – С. 36.
5. Иллариошкин, С.Н. Клинико-морфологический анализ случая болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин, В.Н. Сальков, Д.Н. Воронков [и др.] // Архив патологии. – 2020. – Т.82, № 2. – С. 52-56.
6. Карабань, И.Н. Сосудистый паркинсонизм: возможность и/или объективная реальность / И.Н. Карабань // Международный неврологический журнал. – 2016. – № 3 (81). – С. 25-31.
7. Ким, А.Р. Катехоламины в слезной жидкости как маркеры болезни Паркинсона: клиническое и экспериментальное исследование / А.Р. Ким, М.Р. Нодель, Т.А. Павленко [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2019. – Т.11, № 4 (43). – С. 99-103.
8. Левин, О.С. Паллиативная помощь при болезни Паркинсона и нейродегенеративных заболеваниях / О.С. Левин, Е.В. Бриль, О.С. Зимнякова [и др.]

др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 10-2. – С. 5-15.

9. Литвиненко, И.В. Возможности преодоления проблем поздних стадий болезни Паркинсона с помощью постоянной инфузии интестинального геля, содержащего леводопу/карбидопу / И.В. Литвиненко, А.А. Тимофеева, С.Ю. Киртаев [и др.] // Нервные болезни. – 2020. – № 4. – С. 12-19.

10. Литвиненко, И.В. Особенности корковой атрофии и маркеры развития дневной сонливости у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона / Литвиненко И.В., Труфанов А.Г., Красаков И.В. [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2013. – № 4 (44). – С. 102-108.

11. Литвиненко, И.В. Морфометрические основы депрессии при болезни Паркинсона и возможности ее прогнозирования / И.В. Литвиненко, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин [и др.] // Доктор. Ру. – 2014. – № 6-1 (94). – С. 20-25.

12. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: Учебное пособие / И.В. Литвиненко, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин [и др.]. – Казань, 2018. – 54 с.

13. Михайленко, А.А. Патологические рефлексy лица: частота выявления, клиническая значимость, классификация, биогенетический анализ / А.А. Михайленко, И.А. Литвиненко, А.В. Кузнецов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 59-67.

14. Михайленко, А.А. Дискуссионные вопросы клинической манифестации рефлекторно-двигательной микросимптоматики и ее значения для неврологической практики / А.А. Михайленко, Н.С. Ильинский, Д.А. Искра [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 2 (46). – С. 207-215.

15. Одинак, М.М. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в диагностике и мониторинге острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу / М.М. Одинак, А.Г. Труфанов, В.А. Фокин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – № 2 (26). – С. 39-43.

16. Одинак, М.М. Визуализация железа по данным МР-изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), в базальных ганглиях на ранних и развернутых стадиях болезни Паркинсона / М.М. Одинак, А.А. Юрин, А.Б. Буряк [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11 (2). – С. 30-36.
17. Поздняков, А.В. Возможности МР-морфометрии головного мозга у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией / А.В. Поздняков, М.В. Ерохин, А.И. Тащилкин [и др.] // Визуализация в медицине. – 2020. – Т.2, № 1. – С. 32-39.
18. Поздняков, А.В. Роль функциональной МРТ в картировании сенсорных обонятельных зон головного мозга у добровольцев при различной подаче одоранта / А.В. Поздняков, В.А. Новиков, М.М. Гребенюк [и др.] // Визуализация в медицине. – 2020. – Т.2, № 1. – С. 40-48.
19. Поздняков, А.В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона / А.В. Поздняков, Л.А. Тютин, А.А. Станжевский [и др.] // Медицинская визуализация. – 2006. – № 4. – С. 105-111.
20. Похабов, Д.В. Возможности немедикаментозных методов лечения пациентов с болезнью Паркинсона / Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Д.Д. Похабов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116, № 8. – С. 22-29.
21. Похабов, Д.В. Новый подход в дифференциальной диагностике больных с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором / Д.В. Похабов, Д.Д. Похабов, В.Г. Абрамов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (12). – С. 18-24.
22. Соболев, В.Б. Выявление фосфорилированного α -синуклеина в биопсийном материале слюнных желез при болезни Паркинсона / В.Б. Соболев, Р.М. Худоев, Р.Р. Богданов [и др.] // Нервные болезни. – 2018. – № 3. – С. 44-51.

23. Тарумов, Д.А. Возможности воксельной морфометрии в диагностике синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя / Д.А. Тарумов, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин [и др.] / Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – № 9. – С. 9-19.
24. Трофимова, Т.Н. Междисциплинарный персонализированный подход и технологии изучения головного мозга при ВИЧ-инфекции / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков, В.В. Рассохин [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т.11, №2. – С. 7-28.
25. Трофимова, Т.Н. Поражения структур головного мозга при ВИЧ - инфекции / Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин, О.Н. Леонова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т.19, №3. – С. 83-95.
26. Труфанов, А.Г. Современные возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике синдрома Паркинсона / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, А.А. Юрин [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т.8, № 1. – С. 52-65.
27. Федорова, Н.В. Нарушения импульсного контроля при болезни паркинсона. клинические случаи / Н.В. Федорова, А.В. Никитина // Клиницист. – 2015. – № 9 (3). – С. 52-56.
28. Шиндряева, Н.Н. Сосудистый паркинсонизм в амбулаторной практике / Н.Н. Шиндряева, Е.Н. Дмитриевич, А.А. Тяжельников [и др.] // Терапия. – 2018. – № 7-8 (25-26). – С. 77-81.
29. Шпилюкова, Ю.А. Генетическое разнообразие лобно-височной деменции / Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин // Молекулярная биология. – 2020. – Т.54, № 1. – С. 17-28.
30. Яковенко, Е.В. Полиморфный локус snca-гер1: связь с риском болезни Паркинсона и метилированием гена SNCA / Е.В. Яковенко, Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2020. – Т.12, № 2 (45). – С. 105-110.

31. Adachi, M. Morning glory sign: A particular MR finding in progressive supranuclear palsy / M. Adachi, T. Kawanami, H. Oshima [et al.] // Magnetic resonance in medical sciences. – 2004. – N 3. – P. 125-132.
32. Aerts, M.B. Diagnostic challenges in parkinsonism / M.B. Aerts, F.J. Meijer, M.M. Verbeek [et al.] // Expert rev. neurother. – 2011. – Vol. 11. – P. 1099-1101.
33. Ali, F. Utility of the Movement Disorders Society Criteria for Progressive Supranuclear Palsy in Clinical Practice / F. Ali, H. Botha, J.L. Whitwell [et al.] // Mov. disord. clin. pract. – 2019. – Vol. 6, N 6. – P. 436-439.
34. Ali, F. The diagnosis of progressive supranuclear palsy: current opinions and challenges / F. Ali, K. Josephs // Expert rev. neurother. – 2018. – Vol. 18, N 7. – P. 603-616.
35. Alonso-Cánovas A. Sonography for diagnosis of Parkinson disease-from theory to practice: a study on 300 participants / A. Alonso-Cánovas, J.L. López-Sendón, J. Buisán [et al.] // J. ultrasound med. – 2014. – Vol. 33, N 12. – P. 2069-2074.
36. Amodio, D.M. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition / D.M. Amodio, C.D. Frith // Nat. rev. neurosci. – 2006. – Vol. 7, N 4. – P. 268-277.
37. Andin, J. Phonology and arithmetic in the language-calculation network / J. Andin, P. Fransson, J. Rönnerberg [et al.] // Brain lang. – 2015. – Vol. 143. – P. 97-105.
38. Aoife, A.P. α -Synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: a link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? / A.P. Aoife, Y.T. Asi, E. Kara [et al.] // Acta neuropathol. – 2013. – Vol. 125. – P. 753-769.
39. Armstrong, M.J. Progressive supranuclear palsy: an update / M.J. Armstrong // Curr. neurol. neurosci. rep. – 2018. – Vol. 18, N 3. – P. 12.
40. Bae, Y.J. Determining the degree of dopaminergic denervation based on the loss of nigral hyperintensity on smwi in parkinsonism [Электронный ресурс] / Y.J. Bae, Y.S. Song, J.M. Kim [et al.] // AJNR Am. j. neuroradiol. – 2021. – Режим доступа: <http://www.ajnr.org/content/early/2021/01/28/ajnr.A6960.long>].

41. Berg, D. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease / D. Berg, R.B. Postuma, C.H. Adler [et al.] // *Mov. disorder.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1600-1611.
42. Berg, D. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury / D. Berg, W. Roddendorf, U. Schröder [et al.] // *Arch Neurol.* – 2002. – Vol. 59, N 6. – P. 999-1005.
43. Berg, D. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound / D. Berg, G. Becker, B. Zeiler [et al.] // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53, N 5. – P. 1026-1031.
44. Bohnen, N.I. White matter lesions in Parkinson disease / N.I. Bohnen, R.L. Albin // *Nat. rev. neurol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 229-236.
45. Boissgueheneuc, F.D. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study / F.D. Boissgueheneuc, R. Levy, E. Volle [et al.] // *Brain.* – 2006. – Vol. 129, N 12. – P. 3315-3328.
46. Bolkan, S.S. The Mediodorsal Thalamus: An Essential Partner of the Prefrontal Cortex for Cognition / S.S. Bolkan, C. Kellendonk // *Biol. psychiatry.* – 2018. – Vol. 83, N 8. – P. 648-656.
47. Bommarito, G. Functional correlates of action observation of gait in patients with parkinson's disease / G. Bommarito, M. Putzolu, L. Avanzino [et al.] // *Neural plast.* – 2020. – Vol. 29. – P. 88-92.
48. Bouwmans, A.E. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease: prospective cohort study in 196 patients / A.E. Bouwmans, A.M. Vlaar, W.H. Mess [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3, N 4. – P. 602-613.
49. Boxer, A.L. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches / A.L. Boxer, J.-T. Yu, L.I. Golbe [et al.] // *Lancet neurol.* – 2017. – Vol. 16, N 7. – P. 552–563.
50. Brajkovic, L. The utility of FDG-PET in the differential diagnosis of parkinsonism / L. Brajkovic, V. Kostik, D. Sobic-Saranovic [et al.] // *Neurol. res.* – 2017. – Vol. 39, N 8. – P. 675-684.

51. Brumberg, J. SPECT Molecular Imaging in Atypical Parkinsonism / J. Brumberg, I.U. Isaias // *Int. rev. neurobiol.* – 2018. – Vol. 142. – P. 37–65.
52. Bubb, E.J. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction / E.J. Bubb, C. Metzler-Baddeley, J.P. Aggleton // *Neurosci. biobehav. rev.* – 2018. – Vol. 92. – P. 104-127.
53. Buchert, R. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes / R. Buchert, C. Buhmann, I. Apostolova [et al.] // *Dtsch. arztebl. int.* – 2019. – Vol. 116, N 44. – P. 747-754.
54. Campbell, D.W. The neural basis of humour comprehension and humour appreciation: The roles of the temporoparietal junction and superior frontal gyrus / D.W. Campbell, M.G. Wallace, M. Modirrousta [et al.] // *Neuropsychologia.* – 2015. – Vol. 79 (Pt A). – P. 10-20.
55. Carlson, N.R. *Physiology of Behavior*, 11th ed. / N.R. Carlson (ed.) – Pearson. – 2012. – Vol. 83, N 268. – P. 273-275.
56. Cartmell, S.C. Multimodal characterization of the human nucleus accumbens / S.C. Cartmell, Q. Tian, B.J. Thio [et al.] // *Neuroimage.* – 2019. – Vol. 198. – P. 137-149.
57. Caspers, S. Microarchitecture and connectivity of the parietal lobe / S. Caspers, K. Zilles // *Handb. clin. neurol.* – 2018. – Vol. 151. – P. 53–72.
58. Catani, M. The anatomy of the human frontal lobe / M. Catani // *Handb. clin. neurol.* – 2019. – Vol. 163. – P. 95-122.
59. Cercignani, M. Brain microstructure by multi-modal MRI: Is the whole greater than the sum of its parts? / M. Cercignani, S. Bouyagoub // *Neuroimage.* – 2018. – Vol. 182. – P. 117-127.
60. Cha, J. Circuit-Wide Structural and functional measures predict ventromedial prefrontal cortex fear generalization: implications for generalized anxiety disorder / J. Cha, T. Greenberg, J. M. Carlson [et al.] // *The journal of neuroscience.* – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 4043-4053.

61. Chen, Y.F. The relationship of leukoaraiosis and the clinical severity of vascular parkinsonism / Y.F. Chen, Y.L. Tseng, M.Y. Lan [et al.] // *J. neurol. sci.* – 2014. – Vol. 346. – P. 255-259.
62. Choi, S.M. Midbrain atrophy in vascular parkinsonism / S.M. Choi, B.C. Kim, T.S. Nam [et al.] // *Eur. neurol.* – 2011. – Vol. 65. – P. 296-301.
63. Choi S.-H. Papez circuit observed by in vivo human brain with 7.0T MRI super-resolution track density imaging and track tracing / S.-H. Choi, Y.-B. Kim, S.-H. Paek [et al.] // *Front. neuroanat.* – 2019. – Vol. 13. – P.17.
64. Chougar, L. The role of magnetic resonance imaging for the diagnosis of atypical parkinsonism / L. Chougar, N. Pyatigorskaya, B. Degos [et al.] // *Front. neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 665.
65. Chow, R. Investigating therapies for freezing of gait targeting the cognitive, limbic, and sensorimotor domains / R. Chow, B.P. Tripp, D. Rzonczinski [et al.] // *Neurorehabil. neural repair.* – Vol. 35, N 3. – P. 290-299.
66. Colloby S.J., Watson R., Blamire A.M. [et al.] Cortical thinning in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Aust N Z J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 54, N 6. – P. 633-643.
67. Cosottini M. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. / M. Cosottini [et al.] // *Acta neurol. Scand.* – 2007. – Vol. 116, N 1. – P. 37-42
68. Couvy-Duchesne, B. Lingual gyrus surface area is associated with anxiety-depression severity in young adults: a genetic clustering approach / B. Couvy-Duchesne, L.T. Strike, G.I. de Zubicaray [et al.] // *Neuro.* – 2018. – Vol. 5, N 1. – P. 15-20.
69. Craig, A.D. Thermosensory activation of insular cortex / A.D. Craig, K. Chen, D. Bandy [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2000. – Vol. 3, N 2. – P. 184-190.
70. Crockford, D.N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers / D.N. Crockford, B. Goodyear, J. Edwards [et al.] // *Biological Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58, N 10. – P. 787-795.

71. Damon-Perrière N. L'atrophie multisystématisée / N. Damon-Perrière, F. Tison, W.G. Meissner // *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* – 2010. – Vol. 8, N 3. – P. 179-191.
72. Dash, S.K. Abnormalities of white and grey matter in early multiple system atrophy: comparison of parkinsonian and cerebellar variants / S.K. Dash, A. Stejin, T. Takalkar [et al.] // *European Radiology.* – 2018. – Vol. 29. – P. 716-724.
73. Defebvre, L. Movement disorders and stroke / L. Defebvre, P. Krystkowiak // *Rev Neurol.* – 2016. – Vol. 172, N 8-9. – P. 483-487.
74. Doty, R.L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders / R.L. Doty // *Neurobiol Dis.* – 2012. – Vol. 46, № 3. – P. 527-552.
75. Dunet, V. MRI volumetric morphometry in vascular parkinsonism / V. Dunet, J. Deverdun, C. Charroud [et al.] // *J Neurol.* – 2017. – Vol. 264, N 7. – P. 1511-1519.
76. Eimeren, van T. Empfehlung zum differenzierten Einsatz nuklearmedizinischer Diagnostik bei Parkinson-Syndromen / T. van Eimeren, J. Claßen, A. Drzezga [et al.] // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2020. – Vol. 88, N 9. – P. 609–619.
77. Eraslan, C. MRI evaluation of progressive supranuclear palsy: differentiation from Parkinson's disease and multiple system atrophy / C/ Eraslan, A. Acarer, Serkan Guneyli [et al.] // *Neurological Research.* – 2019. – Vol. 41. – P. 110–117.
78. Etle, B. α -Synuclein-induced myelination deficit defines a novel interventional target for multiple system atrophy / B. Etle, B.E. Kerman, E. Valera, [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 132. – P. 59-75.
79. Fanciulli, A. Multiple system atrophy / A. Fanciulli, I. Stankovic, F. Krismer [et al.] // *Int. rev. neurobiol.* – 2019. – Vol. 149. – P. 137-192.
80. Fanciulli, A. Multiple-system atrophy / A. Fanciulli, G.K. Wenning // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372, N 3. – P. 249-263.
81. Fenelon, G. Unilateral parkinsonism following a large infarct in the territory of the lenticulostriate arteries / G. Fenelo., J.L. Houeto // *Mov Disord.* – 1997. – Vol. 12. – P. 1086-1090.

82. Foltynie, T. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis / T. Foltynie, R. Barker, C. Brayne // *Neuroepidemiology*. – 2002. – Vol. 21. – P. 1-7.
83. Fyfe, I. RNA biomarkers of Parkinson disease / I. Fyfe // *Nat Rev Neurol*. – 2021. – Vol. 17, N 3. – P. 132.
84. Giagkou, N. Progressive supranuclear palsy / N. Giagkou, G.U. Höglinger, M. Stamelou // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2019. – Vol. 149. – P. 49-86.
85. Golbe, L.I. Progressive supranuclear palsy / L.I. Golbe // *Semin Neurol*. – 2014. – Vol. 34, N 2. – P. 151-159.
86. Greenlee, J.D. A functional connection between inferior frontal gyrus and orofacial motor cortex in human / J.D. Greenlee, H. Oya, H. Kawasaki [et al.] // *J Neurophysiol.* – 2004. – Vol. 92, N 2. – P. 1153-1164.
87. Haacke, E.M. Susceptibility weighted imaging (SWI) / E.M. Haacke, Y. Xu, Y.C. Cheng [et al.] // *Magn Reson Med*. – 2004. – Vol. 52, N 3. – P. 612-618.
88. Haldane, M. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I / M. Haldane, G. Cunningham, C. Androustos [et al.] // *Journal of Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 138-143.
89. Hamaguchi, T. Brain activity during distention of the descending colon in humans / T. Hamaguchi, M. Kano, H. Rikimaru [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* – 2004. – Vol. 16, N 3. – P. 299-309.
90. Han, Y.H. Topographical differences of brain iron deposition between progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant multiple system atrophy / Y.H. Han, J.H. Lee, B.M. Kang [et al.] // *J. Neurol. Science*. – 2013. – Vol. 325. – P. 29-35.
91. Hartwigsen, G. The right posterior inferior frontal gyrus contributes to phonological word decisions in the healthy brain: evidence from dual-site TMS / G. Hartwigsen, C.J. Price, A. Baumgaertner [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2010. – Vol. 48, N 10. – P. 3155-3163.
92. He, N. Imaging iron and neuromelanin simultaneously using a single 3D gradient echo magnetization transfer sequence: Combining neuromelanin, iron and the nigrosome-1 sign as complementary imaging biomarkers in early stage Parkinson's

disease / N. He, K. Ghassaban, P. Huang [et al.] // *Neuroimage*. – 2021. – Vol. 230. – P. 117-128.

93. Heesink, L. Proximity alert! Distance related cuneus activation in military veterans with anger and aggression problems / L. Heesink, T.E. Gladwin, D. Terburg, [et al.] // *Psychiatry Res Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 266. – P. 114-122.

94. Heim, B. Structural Imaging in Atypical Parkinsonism / B. Heim, F. Krismer, K. Seppi // *Int Rev Neurobiol*. – 2018. – Vol. 142. – P. 67-148.

95. Heim, B. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease / B. Heim, F. Krismer, R. De Marzi [et al.] // *J. Neural Transm*. – 2017. – Vol. 124. – P. 915-964.

96. Henri-Bhargava, A. Clinical Assessment of Prefrontal Lobe Functions / A. Henri-Bhargava, D.T. Stuss, M. Freedman // *Continuum*. – 2018. – Vol. 24, N 3. – P. 704-726.

97. Hiser J., Koenigs M. The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology / J. Hiser, M. Koenigs // *Biol Psychiatry*. – 2018. – Vol. 83, N 8. – P. 638-647.

98. Höglinger, G.U. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria / G.U. Höglinger, G. Respondek, M. Stamelou [et al.] // *Mov. Disord*. – 2017. – Vol. 32, N 6. – P. 853-864.

99. Holst, van der H.M. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: the RUN DMC study / H.M. van der Holst, I.W.M. van Uden, A.M. Tuladhar [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 1569-1577.

100. Horstink, M. Brain MRI in the diagnostic work-up of parkinsonism 217 societies, movement disorder society-european section, review of the therapeutic management of Parkinson's disease / M. Horstink, E. Tolosa, U. Bonuccelli [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2006. – Vol. 13. – P. 1170-1185.

101. Hu, S. The right superior frontal gyrus and individual variation in proactive control of impulsive response / S. Hu, J.S. Ide, S. Zhang [et al.] // *J Neurosci*. – 2016. – Vol. 36, N 50. – P. 12688-12696.

102. Huo, Y. White matter hyperintensities and the progression from mild parkinsonian signs to parkinsonism and Parkinson's disease / Y. Huo, W. Hong, J. Huang [et al.] // *Neurobiol Aging*. – 2020. – Vol. 96. – P. 267-276.
103. Isaias I.U. [¹²³I]FP-CIT SPECT in atypical degenerative parkinsonism / I.U. Isaias, J. Marotta, G. Pezzoli [et al.] // *Imaging Med*. – 2012. – Vol. 4, N 4. – P. 411–421.
104. Jalal, M.J.A. «Humming bird sign», «Mickey Mouse sign», and «morning glory sign» in progressive supranuclear palsy / M.J.A. Jalal, M.K. Menon [et.al.] // *Menoufia Med. J*. – 2017. – Vol. 30. – P. 325-326.
105. Japee, S. A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study / S. Japee, K. Holiday, M.D. Satyshur [et al.] // *Frontiers in Systems Neuroscience* – 2015. – Vol. 9. – P. 23.
106. Jayaramayya, K. Unraveling correlative roles of dopamine transporter (DAT) and Parkin in Parkinson's disease (PD) - A road to discovery? / K. Jayaramayya, M. Iyer, D. Venkatesan [et al.] // *Brain Res Bull*. – 2020. – Vol. 157. – P. 169-179.
107. Kalra, S. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review / S. Kalra, D.G. Grosset, H.T. Benamer // *Mov. disord*. – 2010. – Vol. 25. – P. 149-156.
108. Kathuria, H. Utility of imaging of nigrosome-1 on 3T MRI and its comparison with 18F-DOPA PET in the diagnosis of idiopathic Parkinson disease and atypical parkinsonism / H. Kathuria, S. Mehta, C.K. Ahuja [et al.] // *Mov. disord. clin. pract*. – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. 224-230.
109. Kim J.S. Cognitive impairment and its structural correlates in the parkinsonian subtype of multiple system atrophy / J.S. Kim, J.-J. Yang, D.-K. Lee [et al.] // *Neurodegener Dis*. – 2015. – Vol. 15. – P. 294-300.
110. Kim, J.S. Involuntary movements after anterior cerebral artery territory infarction / J.S. Kim // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 258-261.
111. Koenigs, M. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory / M. Koenigs, A.K. Barbey, B.R. Postle [et al.] // *J Neurosci*. – 2009. – Vol. 9, N 47. – P. 14980-14986.

112. Koga, S. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy / S. Koga, D.W. Dickson // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2018. – Vol. 89, N 2. – P.175-184.
113. Korczyn, A.D. Vascular parkinsonism – characteristics, pathogenesis and treatment / A.D. Korczyn // Nat Rev Neurol. – 2015. – Vol. 11, N 6. – P. 319-326.
114. Koyama, M.S. Differential contributions of the middle frontal gyrus functional connectivity to literacy and numeracy / M.S. Koyama, D. O'Connor, Z. Shehzad [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 175-184.
115. Krismer, F. Morphometric MRI profiles of multiple system atrophy variants and implications for differential diagnosis / F. Krismer, K. Seppi, G. Göbel [et al.] // Mov. Disord. – 2019. – Vol. 34, N 7. – P. 1041-1048.
116. Ladabaum, U. Gastric distention correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions / U. Ladabaum, S. Minoshima, W.L. Hasler [et al.]. // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, N 2. – P. 369-376.
117. Lamb, K. Exercise-induced decrease in insular cortex rCBF during postexercise hypotension / K. Lamb, K. Gallagher, R. McColl [et al.] // Med Sci Sports Exerc. – 2007. – Vol. 39, N 4. – P. 672-679.
118. Laurens, B. Multiple system atrophy – state of the art / B. Laurens, S. Vergnet, M.C. Lopez [et al.] // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 41.
119. Lieto, M. Longitudinal study of a cohort of MSA-C patients in South Italy: survival and clinical features / M. Lieto, A. Roca, D. Bruzzese [et al.]. // Neurol Sci. – 2019. – Vol. 40, N 10. – P. 2105-2109.
120. Longoni, G. MRI measurements of brainstem structures in patients with Richardson's syndrome, progressive supranuclear palsy-parkinsonism, and Parkinson's disease / G. Longoni, F. Agosta, V.S. Costic [et al.] // Mov. Disord. – 2011. – Vol. 26. – P. 247-255.
121. Lu, C.-S. 99mTc-TRODAT-1 imaging of multiple system / C.-S. Lu, Y.H. Chen, R.S. Chen [et al.] // Atrophy j. nucl. med. – 2004. – Vol. 45. – P. 49-55.

122. Ma, K.K.Y. Neuroimaging in Vascular Parkinsonism / K.K.Y. Ma, S. Lin, V.C.T. Mok // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2019. – Vol. 19, N 12. – P. 102.
123. Marxreiter, F. Vaskuläres Parkinson-Syndrom (Parkinsonismus bei vaskulärer Enzephalopathie) / F. Marxreiter, J. Winkler // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2016. – Vol. 84, Suppl 1. – S. 8-13.
124. Matarazzo, M. PET molecular imaging in familial Parkinson's disease / M. Matarazzo, D. Wile, M. Mackenzie [et al.] *Int Rev Neurobiol.* – 2018. – Vol. 142. – P. 177-223.
125. Matt, E. Early dysfunctions of fronto-parietal praxis networks in Parkinson's disease / E. Matt, T. Foki, F. Fischmeister, [et al.] // *Brain Imaging Behav.* – 2017. – Vol. 11, N 2. – P. 512-525.
126. Mavridis I. The role of the nucleus accumbens in psychiatric disorders / I. Mavridis // *Psychiatriki.* – 2015. – Vol. 25, N 4. – P. 282-294
127. Meijer, F.J. Brain MRI in Parkinson's disease / F.J. Meijer, B. Goraj // *Front Biosci.* – 2014. – Vol. 6. – P. 360-369.
128. Meijer, F.J. Susceptibility-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of 3T brain MRI in the work-up of parkinsonism / F.J. Meijer, van A. Rumund, B.A. Fasen [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2015. – Vol. 36, N 3. – P. 454-460.
129. Meijer, F.J. Clinical application of brain MRI in the diagnostic work-up of parkinsonism / F.J. Meijer, B. Goraj, B.R. Bloem [et al.] // *J. parkinsons dis.* – 2017. – Vol. 7. – P. 211-217.
130. Messina, D. Patterns of brain atrophy in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy / D. Messina, A. Cerasa, F. Condino [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2011. – Vol. 17. – P. 172-176.
131. Miyasaki, J.M. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / J.M. Miyasaki, W. Martin, O. Suchowersky [et al.] // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58. – P. 11-17.

132. Molnar-Szakacs, I. Functional segregation within pars opercularis of the inferior frontal gyrus: evidence from fMRI studies of imitation and action observation / I. Molnar-Szakacs, M. Iacoboni, L. Koski [et al.]. // *Cereb Cortex*. – 2005. – Vol. 15, N 7. – P. 986-994.
133. Morris, L.S. Binge drinking differentially affects cortical and subcortical microstructure / L.S. Morris, N.G. Dowell, M. Cercignani [et al.] // *Addict Biol*. – 2018. – Vol. 23, N 1. – P. 403-411.
134. Mangesius, S. MR planimetry in neurodegenerative parkinsonism yields high diagnostic accuracy for PSP / S. Mangesius, A. Hussi, F. Krismer [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord*. – 2018. – Vol. 46. – P. 47-55.
135. Mostile, G. Magnetic resonance parkinsonism index in progressive supranuclear palsy and vascular parkinsonism / G. Mostile, A. Nicoletti, C.E. Cicero [et al.] // *Neurol Sci*. – 2016. – Vol. 37. – P. 591-595
136. Munckhof, van den P. Targeting of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation surgery / P. van den Munckhof, M. Bot, P.R. Schuurman // *Neurol Ther*. – 2021. – [электронный ресурс: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-021-00233-8>].
137. Murrow, R.W. Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation / R.W. Murrow, G.D. Schweiger, J.J. Kepes [et al.] // *Neurology*. – 1990. – Vol. 40. – P. 897-900.
138. Ogawa, T. Role of neuroimaging on differentiation of Parkinson's disease and its related diseases / T. Ogawa, S. Fujii, K. Kuya [et al.] // *Yonago Acta. Med*. – 2018. – Vol. 61. – P. 145-155.
139. Oishi K. Reduced fractional anisotropy in early-stage cerebellar variant of multiple system atrophy / K. Oishi, J. Konishi, S. Mori [et al.] // *J. Neuroimaging*. – 2009. – Vol. 19. – P. 127-131.
140. Olausson, H. Feelings of warmth correlate with neural activity in right anterior insular cortex / H. Olausson, J. Charron, S. Marchand [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2005. – Vol. 389, N 1. – P. 1-5.

141. Orimo, S. New development of diagnosis and treatment for Parkinson's disease / S. Orimo // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2017. – Vol. 57, N 6. – P. 259-273.
142. Pagano, G. Imaging in Parkinson's disease / G. Pagano, F. Niccolini, M. Politis // *Clin Med*. – 2016. – Vol. 16, N 4. – P. 371–375.
143. Palma, J.A. Diagnosis of multiple system atrophy / J.A. Palma, L. Norcliffe-Kaufmann, H. Kaufmann // *Auton Neurosci*. – 2018. – Vol. 211. – P. 15-25.
144. Pang, H. MRI-Based radiomics of basal nuclei in differentiating idiopathic Parkinson's disease from parkinsonian variants of multiple system atrophy: a susceptibility-weighted imaging study / H. Pang, Z. Yu, R. Li [et al] // *Front Aging Neurosci*. – 2020. – Vol. 12. – P. 58-72.
145. Pantoni, L. Visual rating scales for age-related white matter changes (leukoaraiosis): can the heterogeneity be reduced? / L. Pantoni, M. Simoni, G. Pracucci [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 2827-2833.
146. Parthimos, T.P. The progressive supranuclear palsy: past and present aspects / T.P. Parthimos, K.H. Schulpis // *Clin Gerontol*. – 2020. – Vol. 43, N 2. – P. 155-180.
147. Pavese, N. Nigrosome imaging and neuromelanin sensitive MRI in diagnostic evaluation of parkinsonism / N. Pavese, Y.F. Tai // *Mov Disord Clin Pract*. – 2018. – Vol. 5, N 2. – P. 131-140.
148. Peralta, C. Recent advancement and clinical implications of 18FDG-PET in Parkinson's disease, atypical parkinsonisms, and other movement disorders / C. Peralta, F. BIAfore, T.S. Depetris [et al.] // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2019. – Vol. 19, N 8. – P. 56.
149. Perez-Lloret, S. Current concepts in the treatment of multiple system atrophy / S.Perez-Lloret, O. Flabeau, P.O. Fernagut [et al.] // *Mov. disord. clin. pract*. – 2015. – Vol. 2. – P. 6-16.
150. Pietracupa, S. Iron metabolism and its detection through MRI in parkinsonian disorders: a systematic review / S. Pietracupa, A. Martin-Bastida, P. Piccini // *Neurol Sci*. – 2017. – Vol. 38, N 12. – P. 2095-2101.

151. Porter, E. Multimodal dopamine transporter (DAT) imaging and magnetic resonance imaging (MRI) to characterise early Parkinson's disease / E. Porter, A.A. Roussakis, N.P. Lao-Kaim [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2020. – Vol. 79. – P. 26-33.
152. Postuma, R.B. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / R.B. Postuma, D. Berg, M. Stern [et al.]. // *Mov. Disord.* – 2015. – Vol. 30, N 12. – P. 1591-1601.
153. Pradhan, S. Sieve-like basal ganglia: A rare MRI presentation of vascular parkinsonism / S. Pradhan, R. Bansal // *Neurol India.* – 2018. – Vol. 66, N 3. – P. 878–879.
154. Prange, S. Structural imaging in parkinson's disease: new developments / S. Prange, E. Metereau, S. Thobois // *Curr. neurol. neurosci. rep.* – 2019. – Vol. 19, N 8. – P. 50.
155. Quattrone, A. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy / A. Quattrone, G. Nicoletti, D. Messina [et al.] // *Radiology.* – 2008. – Vol. 246, N 1. – P. 214-221.
156. Quinn, N. Multiple system atrophy / N. Quinn // In: Marsden C.D., Fahn S (eds): *Movement Disorders.* – Oxford, Butterworth-Heinemann, 1994. – P. 262-281.
157. Rajah, M.N. Age-Related changes in right middle frontal gyrus volume correlate with altered episodic retrieval activity / M.N. Rajah, R Languay, C.L. Grady // *Journal of Neuroscience.* – 2011. – Vol. 31, N 49. – P. 17941-17954.
158. Reed, C.L. The nature of tactile agnosia: a case study / C.L. Reed, R.J. Caselli // *Neuropsychologia.* – 1994. – Vol. 32, N 5. – P. 527-539.
159. Refolo, V. Progressive striatonigral degeneration in a transgenic mouse model of multiple system atrophy: translational implications for interventional therapies / V. Refolo, F. Bez, A. Possidis [et al.] // *Acta. Neuropathol. Commun.* – 2018. – Vol. 6. – P. 2-9.
160. Rispoli, V. Neuroimaging advances in Parkinson's disease / V. Rispoli, S.R. Schreglmann, K.P. Bhatia // *Curr Opin Neurol.* – 2018. – Vol. 31, N 4. – P. 415-424.

161. Saeed, U. Neuroimaging advances in parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes / U. Saeed, A.E. Lang, M. Masellis // *Front neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 57-67.
162. Sako, W. «One line»: A method for differential diagnosis of parkinsonian syndromes / W. Sako, T. Abe, S. Haji [et al.] // *Acta. neurologica Scandinavica.* – 2019. – Vol. 140. – P. 229-235.
163. Sako, W. Imaging-based differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease / W. Sako, T. Abe, N. Murakami [et al.] // *J. Neurol. Science.* – 2016. – Vol. 368. – P. 104-108.
164. Salsone, M. Microstructural changes of normal-appearing white matter in vascular parkinsonism / M. Salsone, M.E. Caligiuri, V. Vescio [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2019. – Vol. 63. – P. 60-65.
165. Sanzaro, E. Transcranial sonography in movement disorders: an interesting tool for diagnostic perspectives / E. Sanzaro, F. Lemolo // *Neurol Sci.* – 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 373-376.
166. Sasaki, M. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease / M. Sasaki, E. Shibata, K. Tohyama [et al.] // *Neuroreport.* – 2006. – Vol. 17, N 11. – P. 1215-1218.
167. Scheltens, P. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes / P. Scheltens, T. Erkinjuntti, D. Leus [et al.] // *Eur Neurol.* – 1998. – Vol. 39. – P. 80-89
168. Scherfler, C. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism / C. Scherfler, G. Göbel, C. Müller [et al.]. // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, N 13. – P. 1242-1249.
169. Seidman, L.J. Gray matter alterations in adults with attention deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry / L.J. Seidman, J. Biederman, L. Liang [et al.] // *Biol. psychiatry.* – 2011. – Vol. 69. – P. 857-866.
170. Seppi K. Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a serial diffusion MR study / K. Seppi, M.F.H. Schocke [et al.] // *Neuroimage.* – 2006. – Vol. 31. – P. 240-245.

171. Shen, T. The role of brain perivascular space burden in early-stage Parkinson's disease / T. Shen, Y. Yue, S. Zhao [et al.] // NPJ Parkinsons Dis. – 2021. – Vol. 7, N 1. – P. 12.
172. Siemers, E. Multiple system atrophy / E. Siemers // Med Clin North Am. – 1999. – Vol. 83, N 2. – P. 381-392.
173. Silani, G. Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments / G. Silani, C. Lamm, C.C. Ruff [et al.] // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33, N 39. – P. 15466-15476.
174. Smith, D.T. Spatial attention and spatial short term memory in PSP and Parkinson's disease / D.T. Smith, S. Casteau, N. Archibald // Cortex. – 2021. – Vol. 137. – P. 49-60.
175. Sood, A. Comparative performance of 99mTc-TRODAT-1 SPECT/CT and 18F-FDOPA PET/CT imaging in patients with Parkinson's disease, parkinson-plus syndrome, and essential tremor / A. Sood, J. Shukla, R. Shree [et al.] // Clin Nucl Med. – 2021. – Vol. 46, N 2. – P. 95-102.
176. Stewart, D.A. NICE guideline for Parkinson's disease / D.A. Stewart // Age Ageing. – 2007. – Vol. 36. – P. 240-242.
177. Sun, B.H. Clinical features and relative factors of constipation in a cohort of Chinese patients with Parkinson's disease / B.H. Sun, T. Wang, N.Y. Li [et al.] // World J Gastrointest Pharmacol Ther. – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 21-31.
178. Thobois, S. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective / S. Thobois, S. Prange, C. Scheiber [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2019. – Vol. 59. – P. 93-100.
179. Toczyłowska, B. Changes in the metabolic profiles of the serum and putamen in Parkinson's disease patients - In vitro and in vivo NMR spectroscopy studies / B. Toczyłowska, E. Ziemska, M. Michałowska [et al.] // Brain Res. – 2020. – Vol. 1748. – P. 14-18.
180. Tripathi, M. Neuroimaging in Parkinsonian disorders / M. Tripathi, A. Kumar, C. Bal // Neurol India. – 2018. – Vol. 66 (Supplement). – S. 68-78.

181. Tsuda, M. Differential diagnosis of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and Parkinson's disease using neural networks / M. Tsuda, S. Asano, Y. Kato [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 5. – P. 19-26.
182. Tsukamoto, K. Significance of apparent diffusion coefficient measurement for the differential diagnosis of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and Parkinson's disease: evaluation by 3.0-T MR imaging / K. Tsukamoto, E. Matsusue, Y. Kanasaki [et al.] // *Neuroradiology*. – 2012. – Vol. 54. – P. 947-955.
183. Tzarouchil L.C. Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in parkinsonian variant of multiple system atrophy / L.C. Tzarouchi, L.G. Astrakas, S. Konitsiotis [et al.] // *Journal of Neuroimaging*. – 2010. – Vol. 20. – P. 260-266.
184. Uzuegbunam, B.C. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape / B.C. Uzuegbunam, D. Librizzi, B.H. Yousefi // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, N 4. – P. 977.
185. Vale, T.C. Clinicoradiological comparison between vascular parkinsonism and Parkinson's disease / T.C. Vale, P. Caramelli, F. Cardoso // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2015. – Vol. 86. – P. 547-553.
186. Varrone, A. SPECT Molecular Imaging in Familial Parkinson's Disease / A. Varrone, M.T. Pellecchia // *Int Rev Neurobiol*. – 2018. – Vol. 142– P. 225-260.
187. Vizcarra J.A. Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome / J.A. Vizcarra, A.E. Lang, K.D. Sethi [et al.] // *Mov. disord*. – 2015. – Vol. 30, N 7. – P. 886-94.
188. Vogt, B.A. Cingulate cortex in Parkinson's disease / B.A. Vogt // *Handb. clin. neurol*. – 2019. – Vol. 166. – P.253-266.
189. Wang N. Comparing abnormalities of amplitude of low-frequency fluctuations in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease measured with resting-state fMRI / N. Wang, E.K. Edmiston, X.G. Luo [et al.] // *Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 269. – P. 73-81.

190. Wang Z., Luo X.G., Gao C. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Transl Neurodegener.* –2016. – Vol. 5. – P. 17.
191. Watanabe, H. Clinical and imaging features of multiple system atrophy: challenges for an early and clinically definitive diagnosis / H. Watanabe, Y. Ruku, K. Hara [et al.] // *J. Mov. Disord.* – 2018. – Vol. 11. – P. 107-120.
192. Wen J., Yu T., Liu L. [et al.] Evaluating the roles of left middle frontal gyrus in word production using electrocorticography. *Neurocase.* – 2017. – Vol. 23, N 5-6. – P. 263-269.
193. Whitwell J.L. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: where are we do need to be? / J.L. Whitwell, G.U. Höglinger, A. Antonini [et al.] // *Mov. Disord.* – 2017. – Vol. 32. – P. 955-971.
194. Williams, D.R. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism / D.R. Williams, R. de Silva, D.C. Paviour [et al.] // *Brain.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1247-1258.
195. Wilson, S.M. Neural correlates of syntactic processing in the nonfluent variant of primary progressive aphasia / S.M. Wilson, N.F. Dronkers, J.M. Ogar [et al.] // *J. neurosci.* – 2010. – Vol. 30, N 50. – P. 16845-16854.
196. Winikates, J.J. Clinical correlates of vascular parkinsonism / J.J. Winikates // *Arch. neurol.* – 1999. – Vol. 56. – P. 114-119.
197. Wolff, M. The cognitive thalamus as a gateway to mental representations / M. Wolff, S.D. Vann // *J. neurosci.* – 2019. – Vol. 2, N 39, № 1. – P. 3-14.
198. Xu, Z. PET Molecular Imaging in Atypical Parkinsonism / Z. Xu, J. Arbizu, N. Pavese // *Int. rev. neurobiol.* – 2018. – Vol. 142. – P. 3-36.
199. Yamanouchi, H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study / H. Yamanouchi, H. Nagura // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 965-969.

200. Zanigni, S. White matter and cortical changes in atypical parkinsonisms: A multimodal quantitative MR study / S. Zanigni, S. Evangelisti, C. Testa [et al.] // *Parkinsonism relat. disord.* – 2017. – Vol. 39. – P.44-51.

201. Zhao X.J. Signal alteration of substantia nigra on 3.0T susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and vascular parkinsonism / X.J. Zhao, X.Y. Niu, H.Y. You [et al.] // *Curr. med. sci.* – 2019. – Vol. 39, N 5. – P. 831-835.

202. Zijlmans J.C. EEG findings in patients with vascular parkinsonism / J.C. Zijlmans, J.W. Pasman, M.W. Horstink [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1998. – Vol. 98. – P. 243-247.

203. Zijlmans J.C. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism / J.C. Zijlmans, H.O. Thijssen, O.J. Vogels [et al.] // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 2183-2188.

204. Zijlmans, J.C. The role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism / J.C. Zijlmans // *Neuroimaging clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 20. – P. 69-76.

Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б	Год	№ п/п	ФИО	№ и/б	Год
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Г-ан А.Н.	амб.	2018	38	В-ук А.П.	18452	2018
2	Т-ак Н.И.	амб.	2018	39	М-ва Л.И.	амб.	2018
3	М-ов Ю.В.	2813	2018	40	Цх-ва В.А.	19045	2018
4	Ги-ан Е.Д.	3145	2018	41	Ал-ов В.А.	24592	2018
5	С-нко А.Г.	3289	2018	42	К-ик Л.М.	амб.	2018
6	Я-ок Н.П.	амб.	2018	43	В-ва Н.И.	амб.	2018
7	К-ая Е.А.	4191	2018	44	Пол-ов Ю.А.	амб.	2018
8	Т-нко Н.А.	4432	2018	45	М-ев В.П.	25531	2018
9	Е-на В.Н.	амб.	2018	46	Пол-в В.Г.	27029	2018
10	Р-ов Г.Г.	амб.	2018	47	Д-ов С.И.	амб.	2018
11	Б-ва Л.В.	амб.	2018	48	Гер-ва В.С.	28311	2018
12	У-ов П.В.	амб.	2018	49	Гиль-т В.Н.	31114	2018
13	Ч-ов В.А.	5286	2018	50	К-ва Е.В.	31542	2018
14	Ч-ир Б.А.	5711	2018	51	Ан-нко Н.П.	32084	2018
15	П-ий В.В.	5995	2018	52	Н-ро Ю.И.	33745	2018
16	Ч-ов В.К.	амб.	2018	53	Мит-в С.Н.	амб.	2018
17	К-ль И.Т.	6044	2018	54	К-ук Ю.Д.	33780	2018
18	М-ва А.Е.	7371	2018	55	Т-нко А.В.	34286	2018
19	Г-нко Т.В.	амб.	2018	56	М-ов А.Н.	амб.	2019
20	Б-ин В.И.	7756	2018	57	Т-ов П.П.	1128	2019
21	К-ов В.Г.	8012	2018	58	Мак-в В.К.	амб.	2019
22	П-ва В.М.	8455	2018	59	Тв-б М.И.	амб.	2019
23	Е-ин Ю.А.	амб.	2018	60	Г-ов Ф.А.	1586	2019
24	Б-т Л.Н.	8723	2018	61	С-ов В.И.	2017	2019
25	Г-ов В.П.	9548	2018	62	Ер-в И.П.	амб.	2019
26	Г-ва А.Ф.	амб.	2018	63	Зр-ий В.Н.	3289	2019
27	Т-ва Н.Ф.	10110	2018	64	М-ов В.И.	4257	2019
28	Л-ва Л.В.	10586	2018	65	Ан-нко С.А.	5499	2019
29	Г-ев С.В.	амб.	2018	66	В-ев В.М.	амб.	2019
30	А-ич А.И.	амб.	2018	67	А-ух Г.И.	7118	2019
31	К-ев В.Б.	12782	2018	68	Ф-ов В.Е.	8650	2019
32	Ц-ин В.А.	амб.	2018	69	Кол-в О.А.	амб.	2019
33	А-ва Н.И.	13884	2018	70	Н-ян М.С.	амб.	2019
34	К-ва Д.В.	15225	2018	71	Ф-ва В.В.	амб.	2019
35	Б-ов В.А.	амб.	2018	72	Ар-ов В.И.	амб.	2019
36	П-ов С.М.	15316	2018	73	Лип-ий М.Ю.	амб.	2019
37	Л-ов А.В.	15986	2018	74	И-ва С.Е.	10525	2019

1	2	3	4	5	6	7	8
75	Л-ев Н.Г.	10961	2019	116	Кир-в В.В.	амб.	2020
76	Еф-ва В.А.	амб.	2019	117	Ген-в А.Н.	амб.	2020
77	Па-в М.Ф.	амб.	2019	118	Пл-ов В.П.	амб.	2020
78	Ря-ва В.М.	12853	2019				
79	Г-на А.С.	13897	2019				
80	Аг-ев Р.П.	амб.	2019				
81	Аф-ва И.Б.	15465	2019				
82	Кож-н С.А.	амб.	2019				
83	Рос-ч В.С.	19858	2019				
84	Р-с Ю.Г.	амб.	2019				
85	Р-ш Л.А.	амб.	2019				
86	Об-в С.А.	амб.	2019				
87	Кл-в В.А.	20051	2019				
88	Ак-в Е.А.	22457	2019				
89	Ар-о Г.Р.	22758	2019				
90	Сац-ч В.А.	26023	2019				
91	Сер-ва Т.С.	28132	2019				
92	Кул-к В.Е.	амб.	2019				
93	Ром-ко В.И.	28460	2019				
94	Ф-ейн А.Л.	30016	2019				
95	Бан-ин В.П.	амб.	2019				
96	Гол-ов А.В.	амб.	2019				
97	Син-ко А.Т.	амб.	2019				
98	Гор-к Л.Х.	30112	2019				
99	Ков-в В.В.	31426	2019				
100	Ник-ко В.А.	31920	2019				
101	Г-ман А.В.	амб.	2019				
102	Л-шко Н.А.	амб.	2019				
103	Аб-ва М.Н.	амб.	2019				
104	Под-ов Г.Н.	амб.	2020				
105	Вил-н В.И.	амб.	2020				
106	Пер-н А.М.	амб.	2020				
107	Ш-ст Г.В.	амб.	2020				
108	Фал-а Е.А.	2689	2020				
109	Вес-в С.И.	3113	2020				
110	Боб-в М.Д.	5288	2020				
111	Т-в Ф.П.	амб.	2020				
112	Т-рин Ю.И.	5710	2020				
113	Жук-в А.И.	амб.	2020				
114	Хан-о Э.Е.	амб.	2020				
115	Анд-ва Л.П.	6019	2020				