

КОМБИНИРОВАННОЕ КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ СОНОГРАФИИ И НЕЙРОМЕЛАНИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Москаленко А.Н., Чететкин А.О., Филатов А.С., Федотова Е.Ю., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Введение. К ведущим патологическим признакам болезни Паркинсона (БП) относятся дегенерация содержащих нейромеланин (НМ) дофаминергических нейронов и отложение железа в черной субстанции (ЧС) среднего мозга. Показана определенная патогенетическая связь между повышенным отложением железа и снижением уровня НМ в ЧС у пациентов с БП. Логично предположить, что различные методы нейровизуализации, чувствительные к НМ и железу, могут иметь большое клиническое значение для диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания. К таким методам нейровизуализации относятся в первую очередь транскраниальная сонография (ТКС) и нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография (НМ-МРТ). **Цель исследования.** Сравнение диагностической значимости и эффективности ТКС и НМ-МРТ в дифференцировании пациентов с БП от нормы, а также уточнение патофизиологии феномена гиперэхогенности ЧС (ГЧС) посредством косвенного изучения концентрации НМ при НМ-МРТ.

Материал и методы. В основную группу были включены 40 пациентов с БП, в группу контроля — 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. В случае обнаружения ГЧС при проведении ТКС гиперэхогенную область обводили курсором вручную с последующим автоматическим расчетом площади. При НМ-МРТ полученные изображения предварительно обрабатывались с помощью общедоступной программы для обработки изображений Image-J (NIH, США) с последующим автоматическим расчетом площади ЧС. На основании полученных данных рассчитывались клинко-демографические показатели и клинко-нейровизуализационные корреляции.

Результаты. Чувствительность и специфичность ТКС в дифференцировании БП от нормы составили 70 и 100% соответственно, чувствительность и специфичность НМ-МРТ — 90,0 и 92,5% соответственно. Анализ взаимосвязи площади ГЧС с площадью ЧС по данным НМ-МРТ на ипсилатеральной стороне показал заметную обратную корреляционную зависимость (для правой стороны: $\rho = -0,606$, $p < 0,001$; для левой стороны: $\rho = -0,550$; $p < 0,001$). Таким образом, в случае увеличения площади ГЧС ожидается уменьшение площади ЧС, измеренной с помощью НМ-МРТ.

Заключение. ТКС и НМ-МРТ являются надежными биомаркерами, позволяющими высокоэффективно дифференцировать БП от нормы. Патопатологические и нейровизуализационные корреляты изменений ЧС при нейродегенеративном процессе остаются не до конца ясными и требуют дальнейшего уточнения в многоцентровых проспективных исследованиях.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, транскраниальная сонография, нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография, нейромеланин, железо

Для цитирования: Москаленко А.Н., Чететкин А.О., Филатов А.С., Федотова Е.Ю., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Комбинированное клинко-нейровизуализационное исследование пациентов с болезнью Паркинсона с помощью транскраниальной сонографии и нейромеланин-чувствительной магнитно-резонансной томографии. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(6):32–40. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-32-40

Для корреспонденции: Москаленко Анна Николаевна, e-mail: anna_nik_kern@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФ № 19-15-00320.

Информация об авторах

Москаленко А.Н., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>; e-mail: anna_nik_kern@rambler.ru

Чететкин А.О., <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>; e-mail: andreychetkin@gmail.com

Филатов А.С., <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>; e-mail: fil4tovmd@gmail.com

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Коновалов Р.Н., <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>; e-mail: krn_74@mail.ru

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

CLINICAL AND NEUROIMAGING STUDY OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE USING TRANSCRANIAL SONOGRAPHY AND NEUROMELANIN-SENSITIVE MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Moskalenko A.N., Chechetkin A.O., Filatov A.S., Fedotova E.Yu., Kononov R.N., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases and affects 1% of the population above 60 years. The leading pathological features of PD include degeneration of neuromelanin (NM) con-

taining dopaminergic neurons and iron deposition in the substantia nigra (SN) of the midbrain. Various neuroimaging methods sensitive to NM and iron can be clinically important for diagnosing and monitoring disease progression. Examples of such neuroimaging methods include transcranial sonography (TCS) and neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging (NM-MRI) first and foremost.

Aims. To compare the diagnostic significance and effectiveness of TCS and NM-MRI in differentiating patients with PD from the norm and to elucidate the magnetic resonance- (MR-) morphological representation of the hyperechogenicity (HE) on midbrain during TCS by NM-MRI.

Material and methods. 40 patients with PD were included in the main group, and 20 healthy volunteers of gender and age comparable with the main group were included in the control group. In the case of HE detection during TCS, this area was manually traced and automatic calculated. NM-MRI images were pre-processed using image processing program Image-J (USA) with subsequent automatic calculation of SN area. Based on the data obtained, clinical, demographic and neuroimaging correlations were estimated.

Results. The sensitivity and specificity of TCS in differentiating PD from the norm were 70 and 100% respectively, the sensitivity and specificity of NM-MRI were 90.0 and 92.5% respectively. An analysis of the relationship between the HE area and the area of the SN according to NM-MRI data on the ipsilateral side showed a noticeable inverse correlation (for the right side: $\rho = -0.606$, $p < 0.001$; for the left side: $\rho = -0.550$; $p < 0.001$). Thus, in the case of an increase in the HE area, a decrease in the area of SN measured using NM-MRI is expected.

Conclusion. TCS and NM-MRI are reliable biomarkers allowing highly effective differentiation of PD from normal. The pathophysiological and neuroimaging correlates of PD changes in neurodegenerative process remain not completely clear and require further clarification in multicenter prospective studies.

Key words: Parkinson's disease, transcranial sonography, magnetic resonance imaging, neuromelanin, iron

For citation: Moskalenko A.N., Chechetkin A.O., Filatov A.S., Fedotova E.Yu., Konovalov R.N., Illarioshkin S.N. Clinical and neuroimaging study of patients with Parkinson's disease using transcranial sonography and neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2022;27(6):32–40. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-6-32-40

For correspondence: Moskalenko A.N., e-mail: anna_nik_kern@rambler.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was supported by the RSF grant № 19-15-00320.

Information about authors

Moskalenko A.N., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>; e-mail: anna_nik_kern@rambler.ru

Chechetkin A.O., <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>; e-mail: andreychechetkin@gmail.com

Filatov A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>; e-mail: fil4tovmd@gmail.com

Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Konovalov R.N., <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>; e-mail: krn_74@mail.ru

Illarioshkin S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

Received 27.01.2022

Accepted 08.06.2022

Сокращения: БП — болезнь Паркинсона; ГЧС — гиперэхогенность черной субстанции; НМ — нейромеланин; НМ-МРТ — нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография; ТКС — транскраниальная сонография; ЧС — черная субстанция.

Введение. За последние 30 лет распространенность болезни Паркинсона (БП) в мире увеличилась в 2 раза [1]. В основе патогенеза БП лежит нейродегенеративный процесс, преимущественно вовлекающий содержащие нейроны компактной части черной субстанции нейромеланин- (НМ) дофаминергические (ЧС) с образованием патогенных агрегатов белка альфа-синуклеина в телах и отростках нейронов — тельца и нейриты Леви [2]. Известно, что при БП, помимо заметной потери пигментированных нейронов, отмечается повышенное отложение железа в ЧС. Предполагается, что трехвалентное железо (Fe^{3+}), концентрация которого повышена в тканях среднего мозга и ЧС, ускоряет патологическую агрегацию альфа-синуклеина [3]. Связь между повышенным отложением железа и снижением НМ в ЧС у пациентов с БП является общепризнанной, поэтому

различные методы нейровизуализации, позволяющие оценить содержание НМ и железа в составе ЧС, могут иметь большое клиническое значение для ранней диагностики БП, уточнения естественного течения патологического процесса с целью разработки будущего нозомодифицирующего лечения.

В настоящее время известны два доступных и информативных в диагностике БП нейровизуализационных метода — транскраниальная сонография (ТКС) и нейромеланин-чувствительная магнитно-резонансная томография (НМ-МРТ).

Метод ТКС основан на ультразвуковой диагностике и является признанным инструментом для раннего выявления идиопатической БП посредством неинвазивной количественной оценки эхогенных изменений в ЧС [4]. В норме ЧС имеет пониженную эхогенность и не отличается от окружающей ее структуры среднего мозга, тогда как у пациентов с БП отмечается эхоструктурная перестройка ЧС в виде расширенного сигнала повышенной эхогенности. Повышение эхогенности ЧС считается патологическим при увеличении площади измененного эхосигнала $\geq 0,20 \text{ см}^2$. Именно выходящее за пределы

нормы повышение экзогенности ЧС определяется как феномен гиперэкзогенности ЧС (ГЧС) [5]. Считается, что процесс формирования ГЧС связан с повышенным отложением железа [6, 7]. В нормальных условиях железо в ЧС не токсично даже в высоких концентрациях при условии, что оно связано с белками, выполняющими функцию внутриклеточного депонирования железа (НМ, ферритин, трансферрин и др.). В 2005 г. было опубликовано исследование, подтверждающее наличие тенденции к обратной корреляции между выраженностью ГЧС и уровнем НМ [8]. Таким образом, патологический механизм БП может быть связан с накоплением свободного (несвязанного) железа, высвобождаемого из комплекса НМ–железо при дегенерации нейронов ЧС. В свою очередь, несвязанное железо может ускорять нейродегенерацию посредством реакции Фентона [9]. Наряду с этим имеются сообщения о положительной корреляции ГЧС с активацией микроглии независимо от содержания железа [10]. Таким образом, остается неясным, является ли накопление железа в ЧС или активация микроглии пусковым звеном в нейродегенеративном процессе, или мы наблюдаем его последствия.

В клинической практике ТКС широко применяется в качестве дополнительного метода диагностики БП. Надежность и диагностическая точность ТКС оценивались в нескольких проведенных ранее метаанализах. Чувствительность и специфичность данного метода достаточно высоки и достигают 85 и 71% соответственно [11].

Метод НМ-МРТ основан на выявлении НМ — особого пигмента темного цвета, присутствующего в различных областях головного мозга, с преобладанием в дофаминергических нейронах компактной части ЧС и норадренергических нейронах голубого пятна, которые в наибольшей степени вовлекаются в патологический процесс при БП [12]. Предполагается, что НМ выполняет двойную функцию — как защитную, так и токсическую. Нейропротекторное действие НМ заключается в его способности связывать потенциально токсичные соединения, а также хелатировать различные металлы, особенно железо, о роли которого в нейродегенеративном процессе указывалось выше. В противоположность этому, при БП в условиях дегенерации дофаминергических нейронов НМ высвобождает большое количество металлов и органических соединений, приводящих к активации микроглии и последующей продукции реактивных и провоспалительных молекул, которые вызывают дальнейшую гибель нейронов и высвобождение НМ, тем самым создавая порочный круг нейровоспаления и нейродегенерации [13]. В 2002 г. L. Zessa и соавт. подтвердили значимое уменьшение концентрации НМ у пациентов с БП. На этом основании исследователями было высказано предположение, что НМ можно рассматривать в качестве перспективного и надежного маркера повреждения компактной части ЧС при БП [14]. Дальнейшие усилия были направлены на разработку методов визуализации НМ *in vivo*, и в 2006 г. M. Sasaki и соавт.

опубликовали свои данные об успешном применении Т1-взвешенных изображений на основе турбо спин-эхо-импульсной последовательности, полученных на МР-томографе с величиной магнитной индукции 3 Тесла. На данных изображениях между компактной частью ЧС, голубым пятном и окружающими тканями отмечается видимый контраст, в основе которого лежат парамагнитные свойства комплекса НМ–железо, приводящие к укорочению времени Т1-релаксации. Таким образом, структуры, содержащие данный парамагнитный комплекс, в режиме Т1 представлены как зоны повышенного МР-сигнала. У пациентов с БП по сравнению с группой контроля было выявлено снижение интенсивности МР-сигнала от ЧС за счет дегенерации дофаминергических нейронов, содержащих НМ, — в этом и состоит суть методики НМ-МРТ [15]. При прямом сопоставлении посмертных снимков НМ-МРТ с нейropатологическими данными выявлена прямая корреляция интенсивности МР-сигнала с количеством НМ-содержащих нейронов и отсутствием зависимости гиперинтенсивности сигнала от отложения железа (как это имеет место при ТКС) [16].

В недавно опубликованном метаанализе сообщается о высокой надежности методики в дифференцировании БП от нормы: в решении этой задачи НМ-МРТ показала совокупную чувствительность и специфичность в 89% и 83% соответственно [17].

Работ, посвященных сравнению эффективности методик ТКС и НМ-МРТ, в мировой литературе крайне мало. В настоящей статье представлены результаты первого в нашей стране нейровизуализационного исследования, связанного со сравнительной оценкой дифференциально-диагностической роли ТКС и НМ-МРТ при БП.

Материал и методы. Участники. Основная группа представлена 40 пациентами со смешанной формой БП (20 мужчин и 20 женщин), в контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин). По результатам статистического анализа испытуемые из основной группы и группы контроля были сопоставимы по возрасту и полу ($p = 0,659$, $p = 1,000$ соответственно). Расчет производился с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия хи-квадрат Пирсона. Клинико-демографические данные всех участников исследования представлены в табл. 1.

Диагноз БП устанавливался на основании действующих критериев диагностики БП, разработанных советом экспертов Международного общества по изучению расстройств движений в 2015 г. [18]. Все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. *Критериями исключения* из исследования являлись: другие неврологические/психические заболевания в анамнезе; злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем; прием треморогенных препаратов; метаболические нарушения, ассоциированные с тремором; выявление у пациента структурных повреждений головного мозга (опухоль, инфаркт, последствия

Таблица 1

Клинико-демографические данные пациентов с БП и испытуемых из группы контроля

Показатель	Категории/единицы измерения	Группы		p
		основная группа (БП)	контрольная группа	
Пол, абс. (%)	Мужчины	20 (50)	10 (50)	1,000
	Женщины	20 (50)	10 (50)	
Возраст, M ± SD (95% ДИ)	Полных лет	58 ± 11 (55–62)	60 ± 12 (54–65)	0,659
Длительность заболевания, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Полных лет	4 [2–8]	–	–
Количество баллов по шкале MDS UPDRS, Ме [Q ₁ –Q ₃]	Баллы	54 [38–77]	–	–
Латерализация симптоматики, абс. (%)	Правая сторона	19 (47,5)	–	–
	Левая сторона	21 (52,5)	–	
Стадия по шкале Хен–Яру, абс. (%)	1-я стадия	8 (20,0)	–	–
	2-я стадия	14 (35,0)	–	
	3-я стадия	18 (45,0)	–	

Примечание: p — уровень значимости; M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; Ме — медиана; Q₁–Q₃ — нижний и верхний квартили; MDS UPDRS — унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений.

Table 1

Clinical and demographic characteristics of PD patients and healthy controls

Variable	Categories/measurement units	Groups		p
		Main group (PD)	Control group	
Gender, abs. (%)	Men	20 (50)	10 (50)	1.000
	Women	20 (50)	10 (50)	
Age, M ± SD (95% ДИ)	Years	58 ± 11 (55–62)	60 ± 12 (54–65)	0.659
Disease duration, Me [Q ₁ –Q ₃]	Years	4 [2–8]	–	–
MDS UPDRS scores, Me [Q ₁ –Q ₃]	Points	54 [38–77]	–	–
Lateralization of symptoms, abs. (%)	Right side	19 (47.5)	–	–
	Left side	21 (52.5)	–	
Disease state according to Hoehn–Yahr scale, abs. (%)	Stage 1	8 (20.0)	–	–
	Stage 2	14 (35.0)	–	
	Stage 3	18 (45.0)	–	

Note: p — level of significance; M — mean; SD — standard deviation; 95% CI — 95% confidence interval; Me — median; Q₁–Q₃ — lower and upper quartiles; MDS UPDRS — Movement Disorder Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

черепно-мозговой травмы); наличие артефактов, мешающих дальнейшему анализу МРТ-изображений; отсутствие височных акустических окон; возраст менее 18 и старше 80 лет.

Транскраниальная сонография и нейромеланин-чувствительная МРТ. ТКС выполнялось по общепринятой методике, описанной в ранее опубликованной статье [19]. Принимая во внимание, что данный метод нейровизуализации является оператор-зависимым, все исследования проводились одним специалистом, имеющим высшую квалификационную категорию по специальности «Ультразвуковая диагностика». В случае обнаружения ГЧС эту область обводили вручную курсором с последующим автоматическим расчетом площади (см²). Для наглядности представлены ТКС-изображения на уровне среднего мозга у пациента с БП и здорового добровольца (рис. 1).

Далее испытуемым выполнялась НМ-МРТ. Для оценки сигнальных характеристик ЧС и расчета ее площади использовались T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости (срезы были параллельны орбито-меатальной линии). За основу был взят протокол, который использовался в исследовании K. Matsuura и соавт. [20]. Используемые параметры: TR = 550 мс, TE = 10 мс, толщина

срезы 2,5 мм с шагом между срезами 1 мм, размер матрицы 512 × 320, FOV = 220 мм (размер пикселей 0,43 × 0,69 мм). Также для исключения структурных изменений вещества головного мозга выполнялись некоторые стандартные режимы (T2, T1, T2 FLAIR и SWI).

Качественный анализ МР-изображений

Срезы НМ-МРТ были ориентированы в аксиальной плоскости, параллельно орбито-меатальной линии. Расчет площади ЧС осуществлялся на срезе, проходящем по нижней границе нижних холмиков четверохолмия (граница среднего мозга и варолиева моста). Данный срез представлен на рис. 2.

Площадь ЧС измеряли с помощью общедоступной программы для обработки изображений — Image-J (Национальные институты здравоохранения, США). Изображения, содержащие нейромеланин-зависимый контраст, были импортированы в Image-J, преобразованы в 8-битные файлы и сглажены. ЧС выделялась цветом на основе установленных пороговых значений интенсивности МР-сигнала. Данный порог необходим, чтобы исключить шум и оставить гиперинтенсивный сигнал только от ЧС с возможным дополнительным сигналом от двух небольших областей, располагающихся по бокам от водопровода. Данные области выделены красным цветом,



Рис. 1. Ультразвуковое исследование структур головного мозга в В-режиме

Описание: представлены УЗИ здорового добровольца (А; мужчина 56 лет) и пациента с болезнью Паркинсона (Б и В; мужчина 60 лет): А — в норме ножки среднего мозга «бабочковидной формы» (обведены трассировкой) имеют гипохогенную структуру; В — при болезни Паркинсона в ножках среднего мозга (обведены трассировкой) визуализируется гиперэхогенный сигнал в области анатомического расположения черной субстанции; В' — обводка гиперэхогенного сигнала от черной субстанции с двух сторон с автоматическим расчетом ее площади (см²)

Fig. 1. Ultrasound examination of brain structures in B-mode

Description: presented ultrasounds of a healthy male, 56 years old (A) and a patient with Parkinson's disease (B and B'; male, 60 years old): A — normally, the pedunculus cerebri are “butterfly-shaped” (circled by tracing) and have a hypoechogenic structure; B — in Parkinson's disease, a hyperechogenic signal is visualized in the pedunculus cerebri (circled by tracing) in the area of the anatomical location of the substantia nigra; B' — tracing of hyperechogenic signal from the substantia nigra on both sides with automatic calculation of its area (cm²)

количество пикселей в каждой области рассчитывалось автоматически (рис. 3 на 3-й стр. обложки). Расчеты в программе Image-J производились аналогично тем, которые представлены в работе К. Matsuura и соавт. от 2016 г. [20].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались

с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки



Рис. 2. Расположение среза для расчета площади интенсивного сигнала от ЧС

Описание: линия указывает ориентацию среза, который использовался для расчета площади ЧС. Повышенный МР-сигнал от ЧС по данным НМ-МРТ является следствием высокого содержания в данной области комплекса нейромеланин–железо, который обладает коротким временем T1-релаксации. На изображении представлены МР-снимки здорового добровольца (женщина, 59 лет)

Fig. 2. Location of the slice for calculating the area of intense signal from the SN

Description: the line indicates the orientation of the slice that was used to calculate the area of the SN. Elevated MR signal from BS according to NM-MRI is a consequence of high content of neuromelanin–iron complex in this area, which has a short T1-relaxation time. The image shows MR images of a healthy female, 59 years old

Таблица 2

Показатели площади ЧС по данным НМ-МРТ у пациентов с БП и здоровых добровольцев

Показатели	Группы	Результат		p
		М ± SD	95% ДИ	
Площадь ЧС справа	Основная группа (БП)	83 ± 32	73–94	< 0,001
	Контроль	147 ± 22	137–158	
Площадь ЧС слева	Основная группа (БП)	87 ± 33	77–98	< 0,001
	Контроль	150 ± 25	138–161	
Общая площадь ЧС	Основная группа (БП)	170 ± 63	150–190	< 0,001
	Контроль	297 ± 45	276–318	

Примечание: обозначения как в табл. 1.

Table 2

Area of SN according to NM-MRI data in PD patients and healthy subjects

Variable	Groups	Results		p
		М ± SD	95% ДИ	
Area of SN on the right	Main group (PD)	83 ± 32	73–94	< 0.001
	Control group	147 ± 22	137–158	
Area of SN on the left	Main group (PD)	87 ± 33	77–98	< 0.001
	Control group	150 ± 25	138–161	
Common area of SN	Main group (PD)	170 ± 63	150–190	< 0.001
	Control group	297 ± 45	276–318	

Note: designations as in Table 1.

диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Для всех статистических тестов использовался двусторонний критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. ТКС. В группе пациентов с БП феномен ГЧС выявлен у 25 исследуемых (62,5%) с двух сторон и у 3 пациентов (7,5%) с одной стороны; у остальных 12 пациентов (30%) площадь сигнала повышенной эхогенности в области ЧС составляла менее 0,20 см², что соответствует норме. В группе контроля у 17 испытуемых повышения эхогенности от ЧС не обнаружено, а у 3 человек минимальный эхогенный сигнал от ЧС с двух сторон по своей площади не выходил за рамки референсных значений нормы. По наличию ГЧС основная и контрольная группы статистически значимо различались ($p < 0,001$; используемый метод хи-квадрат Пирсона). Таким образом, показана высокая диагностическая значимость ТКС при дифференциации БП от нормы: чувствительность и специфичность данного метода составили 70 и 100% соответственно. Полученные результаты отображены на рис. 4. При клинико-ультразвуковых сопоставлениях (взаимосвязь пола, возраста, длительности и тяжести заболевания с феноменом ГЧС) статистически значимых различий установить не удалось.

НМ-МРТ. Площадь ЧС по данным НМ-МРТ рассчитывалась с двух сторон, затем полученные показатели суммировались. У пациентов с БП отмечалось значимое снижение площади ЧС с двух сторон. Среднее значение площади ЧС у пациентов с БП составило 170 ± 63 пикселей, тогда как у обследованных здоровых пациентов данное значение достигло

297 ± 45 пикселей. При сопоставлении размеров ЧС у испытуемых из представленных двух групп были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$; используемый метод — t-критерий Стьюдента). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Для определения порогового значения площади ЧС с целью дифференцирования нормы от БП был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности модели. Полученные кривые представлены на рис. 5. Площадь под ROC-кривой составила 0,956 ± 0,033 (95% ДИ: 0,89–1,00). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение показателя «площадь ЧС» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена,

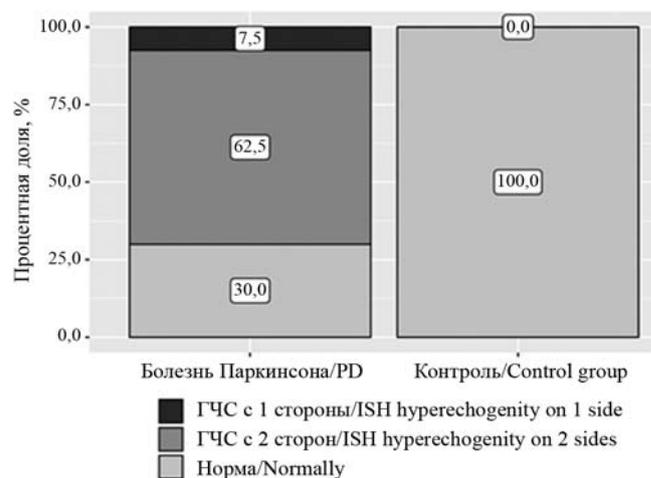


Рис. 4. Результаты ТКС у пациентов с БП и у здоровых добровольцев
Fig. 4. TCS results in Parkinson disease (PD) patients and in healthy subjects

составило 252,0 пикселей. Таким образом, отсутствие нейродегенеративного процесса у здоровых добровольцев прогнозировались при значении площади ЧС $\geq 252,0$ пикселей. Чувствительность и специфичность модели составили 90,0 и 92,5% соответственно. При клинко-нейровизуализационном анализе данных за наличие корреляции между полом, длительностью заболевания, стадией по Хен-Яру и площадью ЧС получено не было. Однако анализ взаимосвязи площади ЧС и тяжести заболевания, оцениваемой по шкале MDS UPDRS, показал умеренную обратную корреляционную зависимость между этими показателями ($\rho = -0,368$; $p = 0,019$): так, при увеличении тяжести заболевания по шкале MDS UPDRS на 1 балл следует ожидать уменьшение площади ЧС на 0,776 пикселя.

Сопоставление ТКС и НМ-МРТ. Мы сравнили площадь ГЧС с площадью ЧС по данным НМ-МРТ на ипсилатеральной стороне. Анализ взаимосвязи показал статистически значимую

обратную корреляционную зависимость как с правой ($\rho = -0,606$; $p < 0,001$), так и с левой стороны ($\rho = -0,550$; $p < 0,001$). График регрессионной функции, характеризующий зависимость этих показателей, представлен на рис. 6.

Обсуждение. В настоящем исследовании мы использовали два метода визуализации, ТКС и НМ-МРТ, для оценки патологических изменений ЧС, позволяющих отличить здоровых лиц от пациентов с БП. Чувствительность и специфичность ТКС в диагностике БП составили 70 и 100% соответственно, что демонстрирует общепризнанную дифференциально-диагностическую ценность данного метода. Также мы не получили какой-либо значимой корреляции между величиной площади ГЧС и длительностью, тяжестью заболевания, возрастом или полом испытуемых, и эти данные сопоставимы с результатами большинства опубликованных ранее исследований [21, 22].

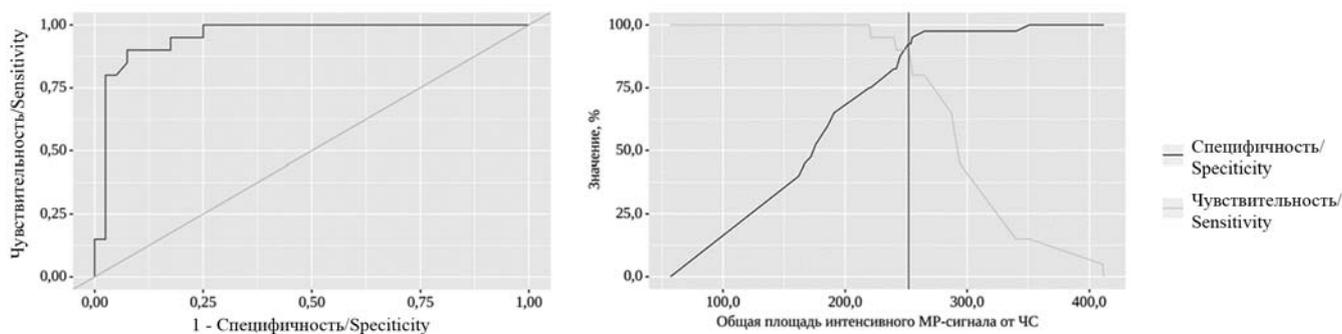


Рис. 5. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений площади ЧС по данным НМ-МРТ

Fig. 5. Analysis of the sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the area of the SN according to the NM-MRI data

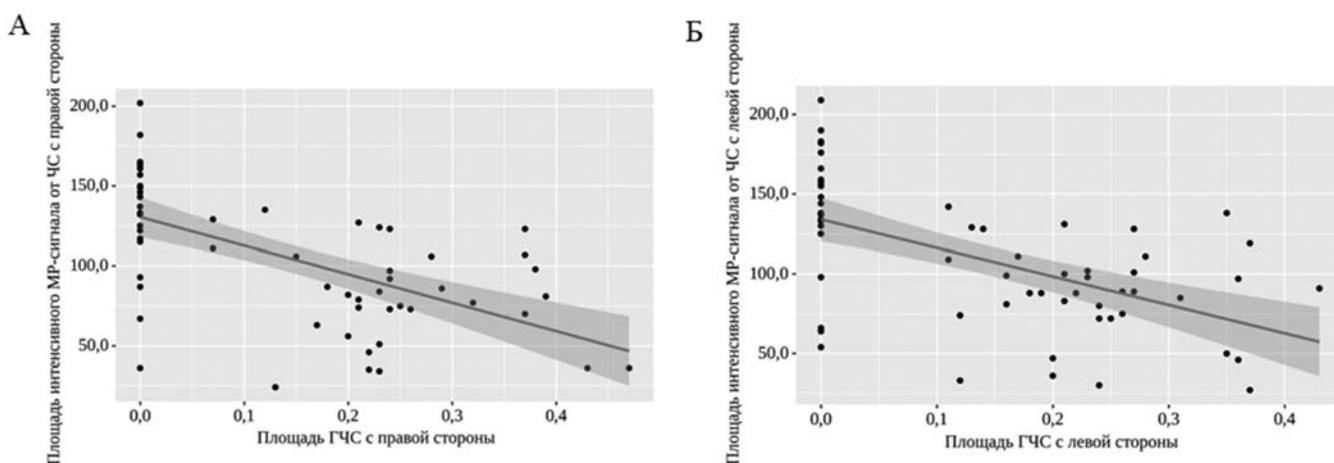


Рис. 6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость площади ГЧС от площади ЧС по данным НМ-МРТ: А — корреляция площади ГЧС и площади ЧС по данным НМ-МРТ с правой стороны; Б — корреляция площади ГЧС и площади ЧС по данным НМ-МРТ с левой стороны

Fig. 6. Diagram of the regression function that characterizes the dependence of the area of SN hyperchogenicity on the area of the SN according to the NM-MRI data: А — correlation of the area of SN hyperchogenicity and the area of the SN according to the NM-MRI data on the right side; Б — correlation of the area of SN hyperchogenicity and the area of the SN according to the NM-MRI data on the left side

В настоящей работе показана также высокая диагностическая ценность метода НМ-МРТ для установления диагноза БП: чувствительность и специфичность НМ-МРТ составили 90,0 и 92,5% соответственно. У пациентов с БП выявлено значимое уменьшение площади ЧС по данным НМ-МРТ по сравнению с испытуемыми из группы контроля. Установлена статистически значимая зависимость между площадью ЧС, измеренной с помощью НМ-МРТ, и тяжестью заболевания по шкале MDS UPDRS, тогда как других корреляций с демографическими и клиническими показателями выявить не удалось.

Важной целью нашего исследования был вопрос, может ли потеря НМ, измеренная посредством НМ-МРТ, быть связана с ультразвуковым феноменом ГЧС, наблюдаемым при ТКС. При сравнении площади ГЧС с площадью ЧС по данным НМ-МРТ с обеих сторон мы обнаружили обратную корреляционную зависимость этих двух показателей, то есть при увеличении площади ГЧС отмечалось уменьшение площади ЧС по данным НМ-МРТ. С одной стороны, полученные данные поддерживают представления о том, что разрушение НМ сопровождается высвобождением железа, избыток которого обуславливает феномен ГЧС. С другой стороны, это противоречит имеющимся данным о неизменности величины площади ГЧС по мере прогрессирования заболевания [23, 24]. Если количество НМ уменьшается по мере течения БП и может служить надежным маркером для оценки продолжительности и прогрессирования заболевания [25, 26], то остается неясным, почему площадь ГЧС не увеличивается в результате накопления свободного железа в ЧС. Нельзя исключить, что в реализации феномена ГЧС ключевую роль играет не только повышенная концентрация общего железа, но и качественные изменения данного микроэлемента, поскольку окислительное состояние железа (двух- или трехвалентное) в значительной степени определяет его патофизиологическую роль. Предполагается также, что феномен ГЧС может быть связан с активацией микроглии, что является существенным фактором прогрессирования БП [10].

В литературе нам удалось найти лишь одну статью о связи ГЧС с НМ-зависимым контрастом, опубликованную J. Prasuhn и соавт. [27]. Авторы сравнивали данные, полученные в ходе проведения 34 пациентам с БП и 29 здоровым добровольцам ТКС, НМ-МРТ и МРТ в режиме SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости). Основной целью исследования было уточнение патофизиологии ГЧС посредством косвенного изучения концентрации НМ по данным НМ-МРТ и железа в режиме SWI. Большинство корреляций между ГЧС и данными, полученными при измерении ЧС при МРТ, были слабыми, и лишь одна умеренная корреляция касалась связи между площадью ЧС по данным НМ-МРТ и степенью гиперэхогенности ЧС по данным ТКС ($\rho = 0,361$, $p < 0,039$ для пациентов с БП и $\rho = 0,201$, $p < 0,116$ для всей выборки). Исследователи сделали общий вывод о том, что

феномен ГЧС не связан с МРТ-феноменами, отражающими патологические изменения ЧС. Полученные результаты не согласуются с имеющимися посмертными исследованиями, указывающими на потерю НМ и отложение железа в ЧС при БП, а также с рядом других нейровизуализационных работ, в том числе и представленных в настоящей статье наших собственных данных. Возможным объяснением всех этих расхождений может быть отсутствие унифицированного протокола МРТ.

Таким образом, параметры ТКС и НМ-МРТ являются надежными биомаркерами, позволяющими с высокой чувствительностью и специфичностью дифференцировать БП от нормы. В то же время патофизиологические и нейровизуализационные корреляты выявляемых разными методами изменений ЧС у пациентов с БП остаются до конца неясными и требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Параметры ТКС и НМ-МРТ являются надежными биомаркерами, позволяющими с высокой чувствительностью и специфичностью дифференцировать БП от нормы. В то же время патофизиологические и нейровизуализационные корреляты выявляемых разными методами изменений ЧС у пациентов с БП остаются до конца неясными и требуют дальнейшего изучения. Для утверждения и внедрения в практику универсальных параметров НМ-МРТ с высокой межэкспертной воспроизводимостью также необходимо дальнейшее проведение многоцентровых исследований.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Работа поддержана грантом РНФ № 19-15-00320.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dorsey E.R., Sherer T., Okun M.S., Bloem B.R. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3–S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>. PMID: 30584159; PMCID: PMC6311367.
2. Kouli A., Torsney K.M., Kuan W.L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018; Dec 21. Chapter 1. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>
3. Levin J., Högen T., Hillmer A.S., Bader B., Schmidt F., Kamp F. et al. Generation of ferric iron links oxidative stress to α -synuclein oligomer formation. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(2):205–16. <https://doi.org/10.3233/JPD-2011-11040>. PMID: 23934922
4. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A., Berg D., Bloem B.R., Bonifati V. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2013;20(2):406. PMID: 23279440.
5. Monaco D., Berg D., Thomas A., Di Stefano V., Barbone F., Vitale M. et al. The predictive power of transcranial sonography in movement disorders: a longitudinal cohort study. *Neurol Sci.* 2018;39(11):1887–1894. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3514-z>. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30088164.
6. Berg D., Grote C., Rausch W.D., Mäurer M., Wesemann W., Riederer P., Becker G. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1999;25(6):901–

4. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(99\)00046-0](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(99)00046-0). PMID: 10461717.
7. Berg D., Roggendorf W., Schröder U., Klein R., Tatschner T., Benz P. et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol*. 2002;59(6):999–1005. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.6.999>. PMID: 12056937.
8. Zecca L., Berg D., Arzberger T., Ruprecht P., Rausch W.D., Musico M. et al. *In vivo* detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord*. 2005;20(10):1278–85. <https://doi.org/10.1002/mds.20550>. PMID: 15986424.
9. Friedman A., Arosio P., Finazzi D., Kozirowski D., Galazka-Friedman J. Ferritin as an important player in neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(6):423–30. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.03.016>. Epub 2011 May 7. PMID: 21550835.
10. Berg D., Godau J., Riederer P., Gerlach M., Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2010;117(11):1287–92. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0504-6>. Epub 2010 Nov 6. PMID: 21057966.
11. Mei Y.L., Yang J., Wu Z.R., Yang Y., Xu Y.M. Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis. *Parkinsons Dis*. 2021;2021:8891874. <https://doi.org/10.1155/2021/8891874>. PMID: 34007439; PMCID: PMC8110416.
12. Pavese N. Is neuromelanin the imaging biomarker for the early diagnosis of Parkinson's disease that we were looking for? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;58:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.013>. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30578009.
13. Zucca F.A., Vanna R., Cupaioli F.A., Bellei C., De Palma A., Di Silvestre D. et al. Neuromelanin organelles are specialized autolysosomes that accumulate undegraded proteins and lipids in aging human brain and are likely involved in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:17. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0050-8>. PMID: 29900402; PMCID: PMC5988730.
14. Zecca L., Fariello R., Riederer P., Sulzer D., Gatti A., Tappellini D. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS Lett*. 2002;510(3):216–20. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)03269-0](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)03269-0). PMID: 11801257.
15. Sasaki M., Shibata E., Tohyama K., Takahashi J., Otsuka K., Tsuchiya K. et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2006;17(11):1215–8. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7>. PMID: 16837857.
16. Kitao S., Matsusue E., Fujii S., Miyoshi F., Kaminou T., Kato S. et al. Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroradiology*. 2013;55(8):947–953. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1199-9>. Epub 2013 May 15. Erratum in: *Neuroradiology*. 2017 Jun;59(6):637–638. PMID: 23673875.
17. Cho S.J., Bae Y.J., Kim J.M., Kim D., Baik S.H., Sunwoo L. et al. Diagnostic performance of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging for patients with Parkinson's disease and factor analysis for its heterogeneity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(3):1268–1280. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07240-7>. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886201.
18. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>. PMID: 26474316.
19. Федотова Е.Ю., Чететкин А.О., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;1:49–55. [Fedotova E.Yu., Chechetkin A.O., Shadrina M.I., Slominsky P.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. Transcranial sonography in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2011;1:49–55. (In Russ.)].
20. Matsuura K., Maeda M., Tabei K.I., Umino M., Kajikawa H., Satoh M. et al. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2016;633:112–117. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.011>. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27619539.
21. Jesus-Ribeiro J., Sargento-Freitas J., Sousa M., Silva F., Freire A., Januário C. Substantia nigra hyperechogenicity does not correlate with motor features in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2016;364:9–11. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.03.002>. Epub 2016 Mar 2. PMID: 27084206.
22. Lobsien E., Schreiner S., Plotkin M., Kupsch A., Schreiber S.J., Doepp F. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(3):450–3. <https://doi.org/10.1002/mds.24070>. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22237792.
23. Berg D., Merz B., Reiners K., Naumann M., Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(3):383–5. <https://doi.org/10.1002/mds.20311>. PMID: 15486999.
24. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. *Ultraschall Med*. 2006;27(1):12–9. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858962>. PMID: 16470475.
25. Biondetti E., Gaurav R., Yahia-Cherif L., Mangone G., Pyatigorskaya N., Valabrègue R. et al. Spatiotemporal changes in substantia nigra neuromelanin content in Parkinson's disease. *Brain*. 2020;143(9):2757–2770. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa216>. Erratum in: *Brain*. 2021;144(2):e24. PMID: 32856056.
26. Gaurav R., Yahia-Cherif L., Pyatigorskaya N., Mangone G., Biondetti E., Valabrègue R. et al. Longitudinal Changes in Neuromelanin MRI Signal in Parkinson's Disease: A Progression Marker. *Mov Disord*. 2021;36(7):1592–1602. <https://doi.org/10.1002/mds.28531>. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33751655; PMCID: PMC8359265.
27. Prasuhn J., Strautz R., Lemmer F., Dreischmeier S., Kasten M., Hanssen H. et al. Neuroimaging Correlates of Substantia Nigra Hyperechogenicity in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2022;Feb 16. <https://doi.org/10.3233/JPD-213000>. Epub ahead of print. PMID: 35180131.