

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

ВЛИЯНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА В БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЯХ НА ДИСФУНКЦИЮ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., Дынин П.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В.**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), относящееся к группе синуклеинопатий, наносит существенный ущерб здоровью населения пожилого возраста и в процессе прогрессирования приводит к инвалидизации. Диффузионно-тензорная МРТ и протокол *susceptibility-weighted imaging* (SWI) — современные неинвазивные нейровизуализационные методики, которые при совместном применении у пациентов с БП позволяют не только оценить распределение и патологическое отложение железа в базальных ганглиях, но и его вероятное влияние на дисфункцию структур экстрапирамидной системы.

Цель исследования — определить количественное содержание железа в базальных ганглиях у пациентов с II и III стадией болезни Паркинсона и оценить его влияние на дисфункцию компонентов экстрапирамидной системы.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов со БП с II (32 больных) и III (35 больных) стадиями по Хен/Яру. Всем пациентам выполнялось сканирование головного мозга на высокопольном МР-томографе Siemens TrioTim (3T) с применением импульсной последовательности SWI и диффузионно-тензорной МРТ. Количественная оценка степени депонирования железа проводилась при помощи программного обеспечения SPIN software в областях интереса с обеих сторон: зубчатое ядро мозжечка (ЗЯ), черная субстанция (ЧС), красное ядро (КЯ), скорлупа, бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ). Также в проекции исследуемых зон проводился расчет уровня фракционной анизотропии (ФА).

Результаты. Обнаружены статистически достоверные более низкие показатели ФА в левом БШ и правом КЯ у пациентов с III стадией БП в сравнении с пациентами со II стадией по Хен/Яру. У больных со II стадией были выявлены положительные корреляции между уровнем ФА в левой скорлупе и степенью гипointенсивности сигнала от ЧС, БШ, КЯ (все с обеих сторон) и правого ХЯ. Уровень ФА в правой скорлупе коррелировал с степенью гипointенсивности сигнала от левой ЧС. Значение ФА в левом КЯ имело корреляции с гипointенсивностью сигнала от ЧС, БШ (все с обеих сторон), правого КЯ, левой скорлупы, правого ХЯ. У пациентов с III стадией по Хен/Яру обнаружены единственные достоверные положительные корреляционные связи между уровнем ФА и гипointенсивностью сигнала от исследуемых зон: левое ХЯ и левая скорлупа, правая скорлупа и левое ХЯ, левая ЧС и правое ХЯ соответственно. Значения гипointенсивности сигнала от левого КЯ, правой скорлупы, левого ХЯ и правого БШ положительно коррелировали с показателем ФА в правой ЧС. Снижение ФА в внутреннем сегменте левого БШ коррелировало с уровнем гипointенсивности сигнала от правого ЗЯ и правого КЯ.

Заключение. Депонирование железа в базальных ганглиях при БП вносит значительный вклад в прогрессирование заболевания и оказывает влияние на формирование большинства двигательных проявлений пациентов. Динамическая неинвазивная оценка степени накопления исследуемого металла в компонентах экстрапирамидной системы позволит более тщательно отслеживать ход течения нейродегенеративного процесса и формировать группы наблюдения по риску возникновения осложнений БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости; депонирование железа; биомаркер; магнитно-резонансная томография; диффузионно-тензорные изображения.

Для цитирования: Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., Дынин П.С., Одинак М.М., Литвиненко И.В. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию экстрапирамидной системы при болезни Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):29–37. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37.

Для корреспонденции: Trufanov Artem; e-mail: trufanovart@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Буряк А.Б., e-mail: buriak.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7099-1311>

Труфанов А.Г., e-mail: trufanovart@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

Юрин А.А., e-mail: yurinant@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3758-9747>

Дынин П.С., e-mail: pavdynin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5006-8394>

Одинак М.М., e-mail: odinak@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Литвиненко И.В., e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

THE EFFECT OF IRON ACCUMULATION IN THE BASAL GANGLIA ON THE DYSFUNCTION OF THE EXTRAPYRAMIDAL SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE

Buriak A.B., Trufanov A.G., Yurin A.A., Dynin P.S., Odinak M.M., Litvinenko I.V.

Military Medical Academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Parkinson's disease (PD) is a chronic, steadily progressing disease of the central nervous system (CNS) that belongs to the group of synucleinopathies, which causes significant damage to the health of the elderly and leads to disability in the process of progression. Diffusion-tensor MRI and the susceptibility-weighted imaging (SWI) protocol are modern non-invasive neuroimaging techniques that, when used together with patients with PD, can not only assess the distribution and pathological deposition of iron in the basal ganglia, but also its likely effect on the dysfunction of extrapyramidal system structures.

Goal. To determine the quantitative content of iron in the basal ganglia in patients with stage II and III (H/Y) Parkinson's disease and evaluate its effect on the dysfunction of the components of the extrapyramidal system.

Material and methods. We examined 67 patients with PD with II ($n = 32$) and III ($n = 35$) Hoehn/Yahr (H/Y) stages. To everyone was performed a brain scan on a Siemens TrioTim high-field MRI scanner (3T) using the pulse sequence SWI and diffusion-tensor MRI. A quantitative assessment of the degree of iron deposition was carried out using SPIN software in regions of interest (ROIs) on both sides: the dentate nucleus (DN), the substantia nigra (SN), the red nucleus (RN), the putamen (PUT), the globus pallidum (GP), the head of the caudate nucleus (CN). Also, in the projection of ROIs, the fractional anisotropy (FA) values was calculated.

Results. Significant ($p < 0,05$) lower FA values were found in left GP and right RN in patients with stage III (H/Y) in comparison with patients with stage II (H/Y). In patients with stage II (H/Y), significant positive correlations were found between the FA values in the left PUT and the hypointensity of SN, GP, RN (all on both sides) and right CN. The FA value in the right PUT correlated with hypointensity of the left SN. The FA value in the left RN had correlations with the hypointensity of the SN, GP (all on both sides), the right RN, the left PUT, and the right CN. In patients with stage III (H/Y), the only reliable positive correlations were found between the FA values and the hypointensity of the ROIs: left CN and left PUT, right PUT and left CN, left SN and right CN, respectively. SWI hypointensity of the left RN, the right PUT, the left CN, and the right GP correlated positively with the FA value in the right SN. The decrease FA value in the left internal GP correlated with the hypointensity of the right DN and right RN.

Conclusion. The deposition of iron in the basal ganglia in PD makes a significant contribution to the progression of the disease and affects the formation of most motor manifestations in this category of patients. A dynamic non-invasive assessment of the degree of iron accumulation in the components of the extrapyramidal system will more closely monitor the course of the neurodegenerative process and form observation groups for the risk of PD complications.

Key words: Parkinson's disease; susceptibility-weighted imaging (SWI); iron deposition; biomarker; magnetic resonance imaging; diffusion-tensor imaging (DTI).

For citation: Buriak A.B., Trufanov A.G., Yurin A.A., Dynin P.S., Odinak M.M., Litvinenko I.V. The Effect of Iron Accumulation in the Basal Ganglia on the Dysfunction of the Extrapyramidal System in Parkinson's Disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):29–37. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37.

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Buriak A.B., e-mail: buriak.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7099-1311>

Trufanov A.G., e-mail: trufanovart@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

Yurin A.A., e-mail: yurinant@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3758-9747>

Dynin P.S., e-mail: pavydinin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5006-8394>

Odinak M.M., e-mail: odinak@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>

Litvinenko I.V., e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Received 11.11.19
Accepted 08.12.19

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), относящееся к группе синуклеинопатий. Являясь вторым по частоте встречаемости нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера, БП наносит существенный ущерб здоровью населения пожилого возраста и в процессе прогрессирования приводит к инвалидизации. Общая распространенность заболевания составляет 120–180 случаев на 100 000 населения, однако в старших возрастных группах данный показатель существенно выше. Среди людей старше

60 лет БП встречается в 1% случаев, а среди лиц старше 80 лет уже около 3% [1, 2]. В настоящее время эпидемиологические исследования демонстрируют, что лица старше 60 лет составляют около 11% населения, однако к 2050 г. ожидается возрастание данного показателя до 22% [3]. Таким образом, увеличивается потенциальная группа риска развития нейродегенеративных заболеваний, характерных преимущественно для пожилого возраста. Несмотря на стремительно развивающиеся технологии, внедрение в медицинскую практику новейших методов диагностики и лечения различных заболеваний

и совершенствование инвазивных и неинвазивных методик обследования, диагноз БП до сих пор устанавливается путем клинического обследования. В то же время к моменту появления первых классических двигательных проявлений заболевания, утрачивается уже большая часть дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции (ЧС), а патологическое отложение альфа-синуклеина обнаруживается во многих регионах головного мозга. При этом возможности фармакотерапии на данном этапе сильно ограничены вследствие потери большого количества клеток-мишеней. Кроме того, в настоящее время считается, что развитие БП может происходить в результате сочетания множества патологических процессов, одним из которых является повреждение нейронов посредством образования свободных радикалов. В свою очередь источниками свободных радикалов могут быть процессы, связанные с метаболизмом нейромедиаторов, функционированием митохондрий в условиях гипоксии, эффектами возбуждающих аминокислот и т.д. [4]. Один из самых реакционно способных и короткоживущих представителей активных форм кислорода — гидроксильный радикал является компонентом окислительного стресса и может окислять аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, а также вызывать перекисное окисление липидов. Образование гидроксильного радикала происходит в результате окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} при участии перекиси водорода в ходе реакции Фентона. Таким образом, присутствие двухвалентного железа может опосредованно приводить к повреждению клеток, в том числе и нейронов ЦНС. Учитывая эти факторы, важной задачей представляется обнаружение новых диагностических методов, которые позволят достоверно подтверждать диагноз БП, диагностировать заболевание на доклинической стадии и раскрыть особенности патогенеза, что приведет к появлению новых средств для патогенетической терапии. В настоящее время уже существуют методики, позволяющие с высокой точностью визуализировать утрату дофаминергических нейронов компактной части ЧС, такие как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Однако они имеют ряд недостатков, таких как низкая доступность, высокая стоимость исследования, техническая сложность проведения, а также лучевая нагрузка на организм обследуемого. В свою очередь магнитно-резонансная томография (МРТ) является общепризнанно безопасным неинвазивным методом, имеет большую распространенность и относительную простоту в использовании. При БП были описаны неспецифические изменения, которые обнаруживаются при сканировании головного мозга с применением стандартных T1- и T2-протоколов, такие как изменения сосудистого генеза (расширение периваскулярных пространств, лакунарные инфаркты), конвексимальная атрофия корковых отделов долей мозга, лейкоареоз и незначительное расширение боковых желудочков [5]. Однако аналогичную нейровизуализационную картину можно

обнаружить у многих пожилых людей, не страдающих БП, что существенно снижает диагностическую ценность данных изменений в контексте раскрытия особенностей патогенеза, подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики.

Появление новых магнитно-резонансных протоколов позволяет уже сегодня раскрывать особенности патологического процесса при различных заболеваниях. В 2004 г. E. Haacke и соавт. была подробно описана методика Susceptibility Weighted Imaging (SWI) — импульсная последовательность изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, позволяющая оценивать распределение железа в различных областях головного мозга [6]. Построение конечного изображения происходит путем объединения исходного амплитудного изображения и фазовой «маски», благодаря чему достигается повышенная контрастность между тканями. Особенностью данного метода является способность визуализировать парамагнитные вещества, которые на SWI-изображениях имеют заметно сниженный сигнал. Парамагнетиками являются вещества, содержащие в своем составе железо, или некоторые металлы из переходной группы и группы лантанидов [7].

Еще в 1924 г. J. Lhermitte и соавт. описали аномальное отложение железа в базальных ядрах у пациентов с паркинсонизмом [8]. В то же время даже у здоровых людей распределение металла в головном мозге весьма неравномерно. При посмертных патологоанатомических исследованиях P. Ramos и соавт. обнаружили наиболее высокие уровни железа в скорлупе и бледном шаре (БШ), а наименьшие в области варолиева моста и продолговатого мозга у людей, не имевших при жизни подтвержденных нейродегенеративных и других неврологических и психических заболеваний [9]. В ЧС у больных БП, по данным некоторых исследований, описано возрастание концентрации железа на пораженной стороне на 80% в сравнении со здоровыми обследуемыми [10]. В настоящее время опубликованные работы, посвященные применению импульсной последовательности SWI у пациентов с паркинсонизмом, имеют различные результаты, однако прослеживаются определенные паттерны отложения металла в структурах экстрапирамидной системы. Одни исследования демонстрируют большее накопление железа только в ЧС у больных БП в сравнении с группой контроля [11], в других была обнаружена также вовлеченность иных компонентов стриопаллидарной системы помимо ЧС, например красного ядра (КЯ) и хвостатого ядра (ХЯ) [12], КЯ, а также ХЯ, скорлупы и БШ [13]. В исследовании K. Dashtipour и соавт. сравнивались пациенты с БП на ранней стадии (1,5 по Хен/Яру) и представители группы контроля без паркинсонизма, однако имеющие другие неврологические заболевания (мигрень, миоклонии, эссенциальный тремор и др.). Не было выявлено достоверных различий в накоплении железа в базальных ганглиях, однако была обнаружена положительная корреляция между возрастом обследуемых и накоплением металла в БШ в обеих группах [14].

Характеристика обследованных пациентов с болезнью Паркинсона

Стадия по шкале Хен/Яра	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы	Смешанная форма, абс. (%)	Акинетико-ригидная форма, абс. (%)	Дрожательная форма, абс. (%)
II	62,2 ± 4,6	2,2 ± 1,3	11 (34,4)	21 (65,6)	0 (0)
III	66,2 ± 5,1	7,6 ± 5,2	16 (45,7)	19 (54,3)	0 (0)

Table 1

Characteristics of the examined patients with Parkinson's disease

Disease state according to Hoehn/Yahr scale	Age, years	Duration of a disease, years	Mixed form of a disease	Parkinsonian gait/akinetic-rigid	Tremor-dominant
II	62,2 ± 4,6	2,2 ± 1,3	11 (34,4%)	21 (65,6%)	0 (0%)
III	66,2 ± 5,1	7,6 ± 5,2	16 (45,7%)	19 (54,3%)	0 (0%)

В опубликованном в 2017 г. исследовании P.F. Qiao и соавт. применили совместно импульсную последовательность SWI и диффузионно-тензорную МРТ у пациентов с БП. Группы обследуемых составили 30 больных с БП и 30 сопоставимых по возрасту и полу здоровых людей. Области интереса являлись ЧС, КЯ, БШ и скорлупа с обеих сторон. Было обнаружено, что средние фазовые значения в ЧС, КЯ и скорлупе были достоверно ниже, а степень отложения железа соответственно выше у пациентов с БП, чем у представителей группы контроля. Также всем обследуемым проводили расчет значений фракционной анизотропии (ФА) в областях интереса. В результате были выявлены достоверно более низкие показатели ФА в ЧС и скорлупе у больных с БП при сравнении с группой контроля [15].

Цель исследования — определить количественное содержание железа в базальных ганглиях у пациентов со II и III стадией болезни Паркинсона

и оценить его влияние на дисфункцию компонентов экстрапирамидной системы.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов с БП. 32 человека со II стадией заболевания и 35 больных с III стадией по Хен/Яру (табл. 1).

Всем пациентам проводилось сканирование головного мозга на высокопольном МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3Т (Siemens TrioTim) с применением импульсной последовательности SWI с параметрами протокола: TR (ms): 28, TE (ms): 20, flip angle: 15, slice thickness (mm): 1, voxel size (mm): 0.71875 × 0.71875, number of slices: 88. При помощи программы SPIN software производилась количественная оценка уровня отложения железа в областях интереса с обеих сторон, таких как ЧС, КЯ, БШ, головка ХЯ, скорлупа, зубчатое ядро мозжечка (ЗЯ) [16, 17]. При этом получаемое числовое значение отражало степень интенсивности сигнала от исследуемой зоны. Учитывая, что на SWI-изображениях железо имеет заметно сни-

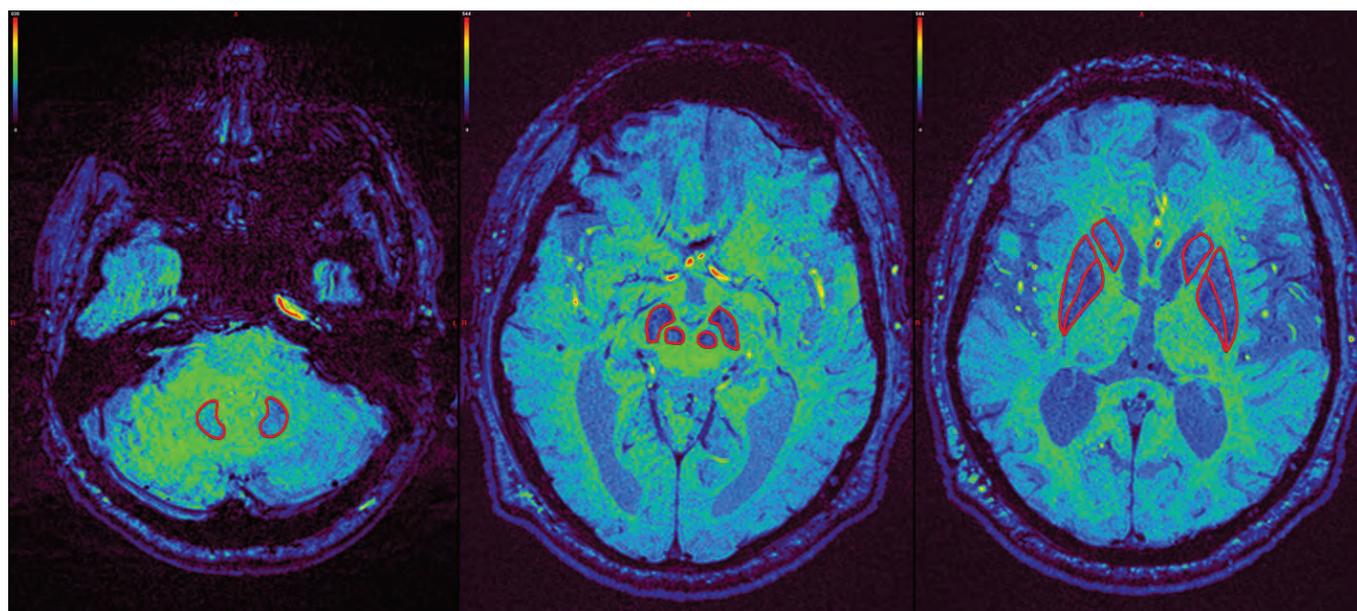


Рис. 1. Регионы интереса измерения степени депонирования железа в режиме цветного картирования
Fig. 1. A current major focus of interest for measuring the degree of iron deposition in the mode of color mapping

женный сигнал, то чем меньше получаемый показатель, тем больше металла находится в изучаемой области.

Для оценки функции базальных ганглиев всем пациентам выполнялась диффузионно-тензорная МРТ с определением значений фракционной анизотропии в исследуемых отделах головного мозга: ЧС, КЯ, БШ (внутренний и наружный сегменты), ХЯ, скорлупа — все с обеих сторон. Получение количественных переменных производилось в автоматическом режиме с использованием атласа AAL2 в программной среде DSI Studio [18, 19].

После получения переменных проводилась статистическая обработка в среде Statistica 12 компании StatSoft (США). С целью выявления достоверных различий использовался непараметрический тест Манна–Уитни, для определения корреляционных связей применялся критерий Спирмена.

Результаты. При проведении стандартного непараметрического теста Манна–Уитни были обнаружены достоверные различия в уровне ФА в левом бледном шаре и правом красном ядре у пациентов со II и III стадиями БП (табл. 2).

Обнаружены статистически достоверные корреляции между уровнем ФА в левой скорлупе и гипоинтенсивностью сигнала от правой и левой ЧС, правого и левого КЯ, правого и левого БШ и правого хвостатого ядра. ФА правой скорлупы имела единственную положительную корреляцию с уровнем гипоинтенсивности сигнала в левой ЧС. Уровень ФА левого КЯ положительно коррелировал с степенью гипоинтенсивности сигнала от правой и левой ЧС, правого КЯ, левой скорлупы, правого и левого БШ, а также правого ХЯ.

У пациентов с III стадией БП мы обнаружили картину, отличную от той, которая наблюдалась

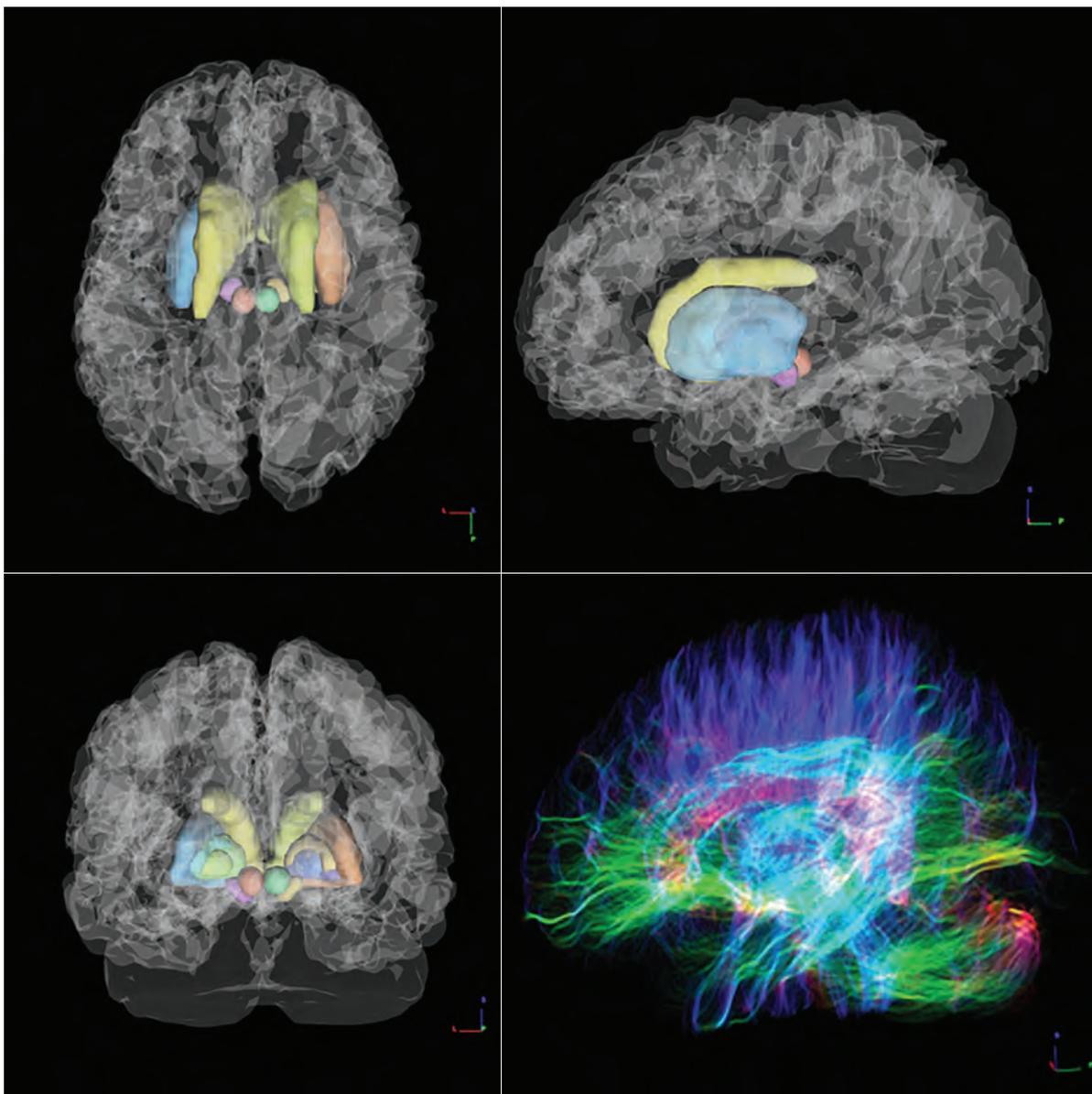


Рис. 2. Картирование зон интереса для определения параметров фракционной анизотропии
Fig. 2. Mapping of zones of interest for determining the parameters of fractional anisotropy

Таблица 2

Различия уровня фракционной анизотропии в базальных ганглиях у пациентов со II и III стадиями болезни Паркинсона по Хен/Яру

Область интереса	II стадия M [LQ; UQ]	III стадия M [LQ; UQ]	p
Левый бледный шар	0,322 [0,292; 0,355]	0,288 [0,280; 0,317]	0,011
Правое красное ядро	0,491 [0,482; 0,498]	0,429 [0,413; 0,446]	0,030

Table 2

Differences in the level of fractional anisotropy in the basal ganglia in patients with stage II and stage III of Parkinson's disease according to Hoehn/Yahr

Focus of interest	Stage II M [LQ; UQ]	Stage III M [LQ; UQ]	p
Left pale globe	0,322 [0,292; 0,355]	0,288 [0,280; 0,317]	0,011
Right red nucleus	0,491 [0,482; 0,498]	0,429 [0,413; 0,446]	0,030

Таблица 3

Корреляционные связи показателей фракционной анизотропии с уровнем гипоинтенсивности сигнала в проекции исследуемых зон у пациентов со II стадией болезни Паркинсона

	Левая черная субстанция (сред.)	Левая черная субстанция (макс.)	Правая черная субстанция (сред.)	Левое красное ядро (сред.)	Правое красное ядро (сред.)	Левая скорлупа (сред.)	Левый бледный шар (сред.)	Правый бледный шар (сред.)	Правое хвостатое ядро (мин.)
Левая скорлупа ФА	0,86		0,83	0,70	0,80		0,71	0,73	0,80
Правая скорлупа ФА		0,68							
Левое красное ядро ФА	0,71		0,74		0,77	0,73	0,75	0,69	0,74

Table 3

Correlations between the indicators of fractional anisotropy and the level of hypointensity signal in the projection of the zones under study in patients with stage II of Parkinson's disease

	Left black substance (average)	Left black substance (max)	Right black substance (average)	Left red nucleus (average)	Right red nucleus (average)	Left putamen (average)	Left pale globe (average)	Right pale globe (average)	Right caudate nucleus, (min)
Left putamen, FA	0,86		0,83	0,70	0,80		0,71	0,73	0,80
Right putamen, FA		0,68							
Left red nucleus, FA	0,71		0,74		0,77	0,73	0,75	0,69	0,74

у больных со II стадией. Больше компонентов экстрапирамидной системы оказалось вовлечено в патологический процесс, однако общее число достоверных корреляций было меньше. Так, были обнаружены единственные положительные корреляционные связи между уровнем ФА и гипоинтенсивностью сигнала от исследуемых областей интереса между такими структурами, как левое ХЯ и левая скорлупа, правая скорлупа и левое ХЯ, левая ЧС и правое ХЯ соответственно. Накопление железа в левом КЯ, правой скорлупе, левом ХЯ и правом БШ коррелировало с значением ФА в правой ЧС. Также было обнаружено снижение ФА в внутреннем сегменте левого БШ, коррелировавшее с уровнем гипоинтенсивности сигнала от правого ЗЯ и правого КЯ.

Обсуждение. Согласно исследованиям последних лет, применение протокола SWI у пациентов с БП позволяет лучше объективизировать характер патологического процесса с возможным участием

железа. По данным различных авторов, у больных с БП повышенное отложение металла обнаруживается в ЧС и различных компонентах стриопаллидарной системы в сравнении с группами контроля [11–13, 15]. В исследовании J. Zhang и соавт. была выявлена корреляция между накоплением железа в базальных ганглиях и баллом по шкале UPDRS (III) [11]. Кроме того, импульсная последовательность SWI является потенциальным методом инструментального подтверждения диагноза БП, благодаря обнаружению знака «ласточкиного хвоста», который продемонстрировал свою экспериментальную эффективность в ряде работ [20, 21]. В нашем предыдущем исследовании мы обнаружили достоверные корреляции между накоплением железа в различных структурах экстрапирамидной системы и результатами клинического обследования по шкалам UPDRS (общий балл, II и III разделы), GABS, FOG, а также шкале депрессии Бека у пациентов с III стадией БП [22],

Таблица 4

Корреляционные связи показателей фракционной анизотропии с уровнем гипоинтенсивности сигнала в проекции исследуемых зон у пациентов с III стадией болезни Паркинсона

	Правое зубчатое ядро (сред.)	Левое красное ядро (мин.)	Правое красное ядро (сред.)	Левая скорлупа (сред.)	Правая скорлупа (сред.)	Правый бледный шар (сред.)	Левое хвостатое ядро (мин.)	Левое хвостатое ядро (макс.)	Правое хвостатое ядро (макс.)
Левое хвостатое ядро ФА				0,79					
Правая скорлупа ФА								0,82	
Левая черная субстанция ФА									0,80
Правая черная субстанция ФА		0,72			0,73	0,69	0,72		
Левый бледный шар, внутренний сегмент ФА	0,77		0,75						

Table 4

Correlations between the indicators of fractional anisotropy and the level of hypointensity signal in the projection of the zones under study in patients with stage III of Parkinson's disease

	Right dentate nucleus of cerebellum (average)	Left red nucleus (min)	Right red nucleus (average)	Left putamen (average)	Right putamen (average)	Right pale globe (average)	Left caudate nucleus (min)	Left caudate nucleus (max)	Right caudate nucleus (max)
Left caudate nucleus, FA				0,79					
Right putamen, FA								0,82	
Left black substance, FA									0,80
Right black substance, FA		0,72			0,73	0,69	0,72		
Left pale globe, interior segment, FA	0,77		0,75						

что отражает влияние накопления большего количества металла в базальных ганглиях на формирование различных осложнений при прогрессировании заболевания. Однако нами не было выявлено статистически значимых различий в накоплении железа в проекции исследуемых зон между группами пациентов со II и III стадиями заболевания. В данном исследовании были обнаружены достоверно более низкие показатели ФА в левом БШ и правом КЯ у больных с III стадией по Хен/Яру, чем у пациентов со II стадией. Наблюдаемые изменения демонстрируют вовлеченность обеих структур в прогрессирование БП. КЯ является важным компонентом экстрапирамидной системы, помимо всего прочего участвуя в формировании эфферентного пути от стриопаллидарного комплекса к мотонейронам спинного мозга — *tr. rubrospinalis*, а также образуя связи с ЗЯ мозжечка — *tr. dentatorubralis*. В свою очередь, БШ выступает в роли одного из центральных звеньев регуляции деятельности экстрапирамидной системы, так как в него направляются эфферентные системы стриатума, а выходят пути к ядрам таламуса, спинному мозгу (паллидо-ретикуло-спинномозговой путь) и др., тем самым обеспечивая функциональное взаимодействие между полосатым телом и другими структурами головного мозга.

У пациентов со II стадией БП были обнаружены многочисленные корреляции между накоплением железа в одних структурах экстрапирамидной системы и снижением ФА в других. Более низкий уровень

ФА в левой скорлупе положительно коррелировал с снижением интенсивности сигнала от ЧС, КЯ, БШ (все с обеих сторон) и правого ХЯ. В то же время значения ФА правой скорлупы имело корреляционную связь с гипоинтенсивностью сигнала от левой ЧС, а ФА левого КЯ с уровнем гипоинтенсивности сигнала от ЧС, БШ (все с обеих сторон), а также правого КЯ, левой скорлупы и правого ХЯ. Стоит отметить, что количественное измерение степени гипоинтенсивности сигнала от исследуемых зон на SWI-изображениях позволяет оценить степень накопления железа. Таким образом, была обнаружена взаимосвязь между накоплением железа, с одной стороны, и нарушением функции и структурной целостности, с другой, в различных компонентах стриопаллидарной системы.

Как известно, БП характеризуется гибелью дофаминергических нейронов компактной части ЧС и дегенерацией нигростриарного пути, что приводит к снижению синтеза и высвобождения дофамина из нигростриарных терминалей в стриатуме (хвостатое ядро и скорлупа) и является причиной развития двигательных нарушений [4]. Вероятно, накопление реактивного двухвалентного железа в ЧС может приводить к повреждению нейронов посредством образования гидроксильных радикалов в ходе реакции Фентона, что в свою очередь ведет к усугублению дегенеративных изменений нигростриарного пути и большому нарушению функции и целостности структур стриатума (в частности, скорлупы), про-

являющиеся снижением уровня ФА. Интересными представляются корреляции между значением ФА левой скорлупы и уровнем гипointенсивности сигнала от левого БШ и левой ЧС. В норме взаимодействие данных структур происходит посредством двух путей: прямого — непосредственной связи стриатума с внутренним сегментом БШ, и непрямого — эфферентные волокна скорлупы и ХЯ достигают наружного сегмента БШ, затем субталамического ядра и уже потом внутреннего сегмента БШ. При БП происходит преобладание непрямого пути, ослабление возбуждающих таламокортикальных влияний на моторную кору, что приводит к гипокинезии и мышечной ригидности [4]. По результатам нашего исследования, прослеживается связь между накоплением железа как в ЧС, так и БШ и его возможное влияние на снижение функциональности и нарушение структурной целостности скорлупы. Таким образом, нарушается взаимодействие ЧС–скорлупа–БШ, что может приводить к прогрессированию заболевания и усугублению двигательных нарушений.

При проведении статистического анализа у пациентов с III стадией БП были обнаружены достоверные корреляционные взаимодействия между снижением значений ФА правой и левой ЧС, правой скорлупы, левого ХЯ, а также внутреннего сегмента левого БШ и накоплением железа в различных компонентах экстрапирамидной системы. В сравнении с результатами обследования больных со II стадией заболевания обнаруживается большее число пораженных структур, что согласуется с общепринятыми представлениями о характере прогрессирования БП, сопровождающегося обширным вовлечением подкорковых ядер в патологический процесс.

Таким образом, депонирование железа в базальных ганглиях при БП вносит значительный вклад в прогрессирование заболевания и оказывает влияние на формирование большинства двигательных проявлений у данной категории пациентов. Динамическая неинвазивная оценка степени накопления исследуемого металла в компонентах стриопаллидарной системы позволит более тщательно отслеживать ход течения нейродегенеративного процесса и формировать группы наблюдения по риску возникновения осложнений БП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. Москва: МЕДпресс-информ; 2015:384. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. Moscow: MEDpress-inform; 2015:384. (In Russian)].
2. Tanner C.M., Goldman S.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 1996;14(2):317–335.
3. Kanasi E., Ayilavarapu S., Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol.* 2000. 2016;72(1):13–18. <https://doi.org/10.1111/prd.12126>.
4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош; 2006:217. [Litvinenko I.V. Parkinson's disease. M.: Miklosh; 2006:217. (In Russian)].
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г. Болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма: Учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2012:80. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Trufanov A.G. Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. SPb.: ELBI-SPb; 2012:80. (In Russian)].
6. Haacke E.M., Xu Y., Cheng Y.C., Reichenbach J.R. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn. Reson. Med.* 2004;52(3):612–618. <https://doi.org/10.1002/mrm.20198>.
7. Пронин И.Н., Туркин А.М., Долгушин М.Б., Подопригора А.Е., Пяшина Д.В., Родионов П.В. и др. Тканевая контрастность, обусловленная магнитной восприимчивостью: применение в нейрорентгенологии. Медицинская визуализация. 2011;3:75–84. [Pronin I.N., Turkin A.M., Dolgushin M.B., Podoprigora A.E., Pyashina D.V., Rodionov P.V. et al. Tissue Contrast Based on Magnetic Susceptibility: Application in Neuroradiology. *Medical Visualization.* 2011;3:75–84. (In Russian)].
8. Lhermitte J., Kraus W.M., McAlpine D. On the occurrence of abnormal deposits of iron in the brain in parkinsonism with special reference to its localization. *J. Neurol. Psychopathol.* 1924;5(19):195–208. <https://doi.org/10.1136/jnnp.s1-5.19.195>.
9. Ramos P., Santos A., Pinto N.R., Mendes R., Magalhaes T., Almeida A. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2014;28(1):13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.08.001>.
10. Wang Z., Luo X.G., Gao C. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Transl. Neurodegener.* 2016;5:17. <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0064-2>.
11. Zhang J., Zhang Y., Wang J., Cai P., Luo C., Qian Z. et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res.* 2010;1330:124–130. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.036>.
12. Zhang W., Sun S.G., Jiang Y.H., Qiao X., Sun X., Wu Y. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging. *Neurosci. Bull.* 2009;25(6):353–360. <https://doi.org/10.1007/s12264-009-0225-8>.
13. Wu S.F., Zhu Z.F., Kong Y., Zhang H.P., Zhou G.Q., Jiang Q.T. et al. Assessment of cerebral iron content in patients with Parkinson's disease by the susceptibility-weighted MRI. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(18):2605–2608.
14. Dashtipour K., Liu M., Kani C., Dalaie P., Obenaus A., Simmons D. et al. Iron Accumulation Is Not Homogenous among Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:8. <https://doi.org/10.1155/2015/324843>.
15. Qiao P.F., Shi F., Jiang M.F., Gao Y., Niu G.M. Application of high-field magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Exp. Ther. Med.* 2017;13(5):1665–1670. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3551>.
16. Haacke E.M., Tang J., Neelavalli J., Cheng Y.C.N. Susceptibility mapping as a means to visualize veins and quantify oxygen saturation. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010;32(3):663–676. <https://doi.org/10.1002/jmri.22276>.
17. Tang J., Liu S., Neelavalli J., Cheng Y.C.N., Buch S., Haacke E.M. Improving susceptibility mapping using a threshold-based K-space/image domain iterative reconstruction approach. *Magn. Reson. Med.* 2013;69(5):1396–1407. <https://doi.org/10.1002/mrm.24384>.
18. Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N. et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002;15(1):273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>.
19. Rolls E.T., Joliot M., Tzourio-Mazoyer N. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *Neuroimage.* 2015;122:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.075>.
20. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S., Bajaj N., Gowland P.A., Auer D.P. The «swallow tail» appearance of the healthy nigrosome — a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T.

- PLoS One*. 2014;9(4):e93814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093814>.
21. Gao P., Zhou P.Y., Li G., Zhang G.B., Wang P.Q., Liu J.Z. et al. Visualization of nigrosomes-1 in 3T MR susceptibility weighted imaging and its absence in diagnosing Parkinson's disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015;19(23):4603–4609.
 22. Труфанов А.Г., Юрин А.А., Буряк А.Б. Визуализация железа по данным изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), в базальных ган-
глиях на ранних и развернутых стадиях болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):30–36. [Trufanov A.G., Yurin A.A., Buriak A.B., Sandalov S.A., Odinak M.M., Litvinenko I.V. Susceptibility-weighted MR imaging (SWI) of basal ganglia iron deposition in the early and advanced stages of Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):30–36. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-30-36>.

Поступила 11.11.19
Принята к печати 08.12.19
