

Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона

Асп. Е.Ю. ФЕДОТОВА, к.м.н., ст.н.с. А.О. ЧЕЧЕТКИН, к.б.н., ст.н.с. М.И. ШАДРИНА, д.б.н., проф. П.А. СЛОМИНСКИЙ, д.м.н., проф. И.А. ИВАНОВА-СМОЛЕНСКАЯ, д.м.н., проф. С.Н. ИЛЛАРИОШКИН

Transcranial sonography in Parkinson's disease

E.YU. FEDOTOVA, A.O. CHECHETKIN, M.I. SHADRINA, P.A. SLOMINSKY, I.A. IVANOVA-SMOLENSKAYA, S.N. ILLARIOSHKIN

Научный центр неврологии РАМН; Институт молекулярной генетики РАН, Москва

Считают, что характерным ультразвуковым признаком болезни Паркинсона (БП) является гиперэхогенность черной субстанции. Однако специфичность и чувствительность ультразвукового метода при данном заболевании еще нуждаются в уточнении. Авторы провели транскраниальную сонографию у 168 больных с разными клиническими проявлениями паркинсонизма, в числе которых было 99 пациентов с идиопатической формой БП и 56 входили в контрольную группу (без паркинсонизма). Гиперэхогенность черной субстанции была обнаружена у 93% пациентов с БП по сравнению с 14% у лиц контрольной группы. Было высказано предположение, что данный биомаркер может использоваться в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона с фенотипически сходными заболеваниями (эссенциальный тремор, синдромы атипичного паркинсонизма). В работе описаны ультразвуковые особенности позднего, раннего и генетически детерминированного паркинсонизма, уточняющие некоторые патогенетические аспекты данных форм патологии. На основании полученных данных транскраниальная сонография может рассматриваться как высокоинформативный метод дифференциальной и прееклинической диагностики болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, атипичный паркинсонизм, транскраниальная сонография, дифференциальная диагностика.

An abnormal hyperechogenicity of substantia nigra is thought to be the most characteristic sonographic feature in Parkinson's disease (PD). However specificity and sensitivity of the ultrasound method should be refined. Using transcranial sonography, authors have examined 168 patients with different clinical signs of parkinsonism, including 99 patients with idiopathic PD, and 56 patients without extrapyramidal disorders. Hyperechogenicity of substantia nigra was found in 93% of patients and in 14% of controls. It has been shown that this biomarker can successfully discriminate PD from a number of similar disorders (essential tremor, atypical parkinsonian syndromes). Sonographic features of late, early and genetically determined parkinsonism specifying some pathogenetic aspects of these pathologies are described. Taking into account the data obtained, transcranial sonography can be considered as a highly informative method in the differential and early diagnosis of PD.

Key words: Parkinson's disease, essential tremor, atypical parkinsonism, transcranial sonography, differential diagnosis.

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, в котором основной мишенью патологического процесса являются дофаминергические нейроны черной субстанции среднего мозга [3, 17]. Основные клинические проявления БП — сочетание гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью [23]. В популяции лиц старше 65 лет распространенность БП может достигать 2–4% [3, 23]. Около 5–10% случаев БП имеют наследственный характер (известно уже свыше 10 генов наследственных форм паркинсонизма), тогда как в большинстве случаев имеет место спорадическая мультифакториальная форма БП, для которой еще предстоит уточнить предрасполагающие факторы и патогенетические механизмы. К наиболее распространенным моногенным формам относятся случаи БП, обусловленные мутациями в генах PRKN (паркин) и LRRK2 [1, 26, 30]. Таким образом, на сегодняшний день с молеку-

лярной точки зрения БП является достаточно гетерогенной группой синдромов, имеющих сходные фенотипические проявления и, по-видимому, ряд общих патогенетических механизмов развития [2, 22, 25].

В связи с отсутствием доступных в широкой практике и надежных лабораторно-инструментальных методов исследования диагноз «болезнь Паркинсона» до сих пор ставится исключительно на основании клинической картины заболевания [35]. Таким образом, точность постановки диагноза попадает в зависимость не только от разнообразных клинических проявлений самой болезни и сходных состояний, но и от навыков и опыта врача. Часто БП ошибочно диагностируется в случаях эссенциального тремора, ряда атипичных синдромов паркинсонизма (мульти-системная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация), сосудистого и лекарственного паркинсонизма и

реже — при некоторых других [32, 35, 44]. Известно, что даже в занимающихся «двигательными расстройствами» специализированных отделениях в 10—25% случаев первоначальный диагноз БП с течением времени уточняется и заменяется на другой [35]. Примерно такой же процент клиничко-патоморфологических расхождений приводится в исследованиях, где за основу постановки диагноза БП взято выявление телец Леви в нейронах черной субстанции [35]. При этом необходимо помнить, что правильная диагностика является ключевой для определения прогноза заболевания и тактики его лечения.

Полиморфизм клинической картины и фенотипическая схожесть БП с другими нозологическими формами, особенно на ранних стадиях, требуют поиска новых, информативных диагностических технологий. В последнее время в связи с этим все больше внимания уделяется различным вариантам прижизненной нейровизуализации — магнитно-резонансной томографии (МРТ), диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной МРТ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а также поиску ранних маркеров «премораторной» стадии БП (анализ функции обоняния, вегетативной нервной системы и окуломоторной сферы, применение полисомнографии) и анализу возможных молекулярных маркеров нейродегенеративного процесса (ДНК-маркеры, уровень олигомерных форм α -синуклеина в спинномозговой жидкости и др.) [15, 16, 28, 31, 34]. Все эти методы в большей или меньшей степени могут рассматриваться как вспомогательные и малодоступные по причине недостаточной чувствительности и специфичности. Поэтому все большее внимание привлекает к себе ультразвуковое (УЗ) исследование структур головного мозга — транскраниальная сонография (ТКС).

Первое описание применения ТКС у пациентов с БП было опубликовано в 1995 г. G. Veskeg и соавт. [4]. В этой работе был выявлен характерный для БП феномен — *гиперэхогенность черной субстанции* (ГЧС). В последующем на основе широкого использования новых, более совершенных ультразвуковых приборов и датчиков подтвердилось, что данный биомаркер (ГЧС) выявляется в подавляющем большинстве случаев БП — более 90%, тогда как в разных контрольных группах — достаточно редко: около 10% [9, 38]. Считается, что ГЧС отражает повышенное содержание железа, что подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями у человека, а также данными специального режима МРТ, способного выявить железо [10, 14, 28]. Кроме количественных изменений ионов железа в черной субстанции, при БП наблюдаются и качественные сдвиги — увеличивается соотношение Fe^{2+}/Fe^{3+} , что приводит к увеличению продукции свободных радикалов через реакцию Фентона, а следовательно, к окислительному стрессу и нарушению нормального функционирования нигральных нейронов [11]. В реализации феномена ГЧС при БП имеют значение также повышение концентрации Н- и L-ферритина и снижение содержания нейромеланина [5]. При БП в черной субстанции повышается число ферритин-иммунореактивных микроглиальных клеток; предполагается, что активация микроглии в ответ на дегенерацию нейронов может способствовать переходу железа, связанного в составе ферритина, в свободную цитозольную токсическую форму [24]. Несмотря на кажущуюся очевидность и про-

стоту объяснения патогенеза БП с помощью «сидероза» черной субстанции, до сегодняшнего дня нет доказательств того, что именно нарушение метаболизма железа является первопричиной нейродегенерации [7, 11, 13].

В ряде работ [9, 10, 14, 31, 38] было показано, что ГЧС является статичным и неизменяющимся маркером БП: ГЧС не коррелирует с состоянием пресинаптических окончаний в стриатуме по данным ПЭТ и ОФЭКТ, не зависит от длительности заболевания и тяжести клинической картины, а также не отражает прогрессирования заболевания. Можно заключить, что ГЧС представляет собой не столько отражение текущего нейродегенеративного процесса при БП, сколько является маркером определенного «нигрального неблагополучия» — особого физико-химического состояния черной субстанции среднего мозга, характеризующегося повышенной склонностью к окислительному повреждению дофаминпродуцирующих нейронов. Такая стабильность УЗ маркера, с одной стороны, позволяет говорить о перспективе использования ТКС в диагностике преклинических стадий БП, а с другой — не отражает гибели клеток и, следовательно, не позволяет отслеживать прогрессирование заболевания и осуществлять мониторинг нейропротекторной терапии [8, 10].

Растущий интерес к ТКС при БП и других двигательных расстройствах связан также с возможностями этого метода в дифференциальной диагностике идиопатического паркинсонизма с фенотипически сходными нозологическими формами. Так, частота выявления ГЧС при эссенциальном треморе и синдромах атипичного паркинсонизма практически не отличается от таковой в контроле, что позволяет поставить правильный диагноз более чем в 90% случаев [18, 20, 33, 37, 40, 41, 43]. Описан также опыт применения ТКС при вторичном паркинсонизме, дистонии, болезни Вильсона—Коновалова, спиноцереbellарных атаксиях, болезни Гентингтона, синдроме беспокойных ног, депрессии [27, 36, 39, 42].

Накопленный к настоящему времени опыт и растущий дифференциально-диагностический потенциал ТКС являются несомненными предпосылками для более широкого применения данного метода на практике. Подкупает ряд его преимуществ по сравнению с другими нейровизуализационными технологиями: относительно невысокая стоимость приборов и самого исследования, неинвазивность, короткое время исследования и возможность многократно проводить обследование без риска для здоровья пациента. Среди недостатков метода следует отметить один — отсутствие «височного акустического окна»¹ у 10% обследуемых [9, 10, 38]. На сегодняшний день для уточнения места ТКС в изучении БП и расстройств движений требуются широкомасштабные сравнительные исследования в различных популяциях мира и разных центрах.

Целью настоящей публикации является обобщение нашего собственного первого в России опыта применения ТКС при БП.

¹Височное акустическое окно («акустическое височное окно», УЗ-окно) — это область с малой толщиной кости, через которую ультразвуковой луч может проникнуть с минимальной потерей энергии, что позволяет получить более четкое изображение.

Материал и методы

Нами были обследованы 224 пациента, составивших 5 групп: 1-я включала больных с идиопатической БП; 2-ю составили больные БП с идентифицированными мутациями в генах паркинсонизма — «генетическая БП»; в 3-ю вошли пациенты с атипичным паркинсонизмом; в 4-й были больные с эссенциальным тремором; 5-я группа была контрольной.

Группа пациентов с идиопатической БП была основной. В нее вошли 99 человек; диагноз ставился согласно критериям «Parkinson's Disease Society Brain Bank» [23]. Соотношение мужчин и женщин составило 42/57; возраст на момент исследования — $56,1 \pm 12,3$ года; длительность заболевания — $6,9 \pm 4,6$ года; возраст начала заболевания — $49,3 \pm 12,3$ года. На основании возраста начала болезни группа БП была разделена на две подгруппы: раннего и позднего паркинсонизма. Подгруппу раннего паркинсонизма составили 34 пациента, у которых первые симптомы заболевания манифестировали до 45 лет; подгруппу позднего паркинсонизма — 65 больных с возрастом начала БП ≥ 45 лет. Темп прогрессирования в большинстве случаев был умеренным (55 больных, у которых смена стадий происходила более чем за 2 года, но менее чем за 5 лет); реже — медленным (у 26 пациентов) или быстрым (у 18). Форма БП была смешанной у 73, акинетико-ригидной у 18 и дрожательной у 8 пациентов. Тяжесть состояния, оцениваемая по стандартной унифицированной рейтинговой шкале UPDRS в «off»-период, составила $41,7 \pm 18,1$ балла. Семейный анамнез был отмечен у $1/3$ (32 пациента).

2-ю группу составили 14 больных с подтвержденным носительством мутаций в генах PRKN и LRRK2: 11 больных с гетеро- и гомозиготными структурными перестройками в PRKN и 3 — с гетерозиготной точечной мутацией G2019S в гене LRRK2. В достаточно разнородную 3-ю группу атипичного паркинсонизма (17 больных) вошли 10 больных с мультисистемной атрофией, 4 — с прогрессирующим надъядерным параличом, 2 — с кортикобазальной дегенерацией и 1 — с лобно-височной деменцией с паркинсонизмом. Группа атипичного паркинсонизма и 4-я группа эссенциального тремора (38 больных) были сопоставимы с основной группой БП по полу и возрасту.

Контрольную группу составили 56 человек, не страдающих экстрапирамидными заболеваниями и без отягощенного семейного анамнеза по данной патологии. Эта группа также была сопоставима по полу и возрасту с основной группой.

Молекулярно-генетический анализ: для исследования экзонных перестроек (делетий и дупликаций) в гене PRKN проводился количественный анализ на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени по разработанному нами протоколу [30]. Исследование мажорной мутации G2019S в гене LRRK2 проводилось на основе стандартного анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Транскраниальная сонография: методику ТКС выполняли на ультразвуковом сканере Logiq 9 фирмы «GE» (США) с использованием фазированного секторного датчика с частотой 2,5 МГц. Структуры среднего мозга визуализировали через височное ультразвуковое окно в продольной сканирующей плоскости по орбитомеатальной линии. Устанавливали глубину 140—160 мм, зону фокуса

на глубине 7—8 см, динамический диапазон в пределах 45—50 dB. Яркость и контрастность выставляли индивидуально при каждом исследовании. Ножки среднего мозга визуализировались в виде гипоехогенной структуры, по форме напоминающей бабочку, окруженную гиперэхогенными базальными цистернами. После «замораживания» изображение увеличивали в 2—3 раза. В случае обнаружения гиперэхогенности черной субстанции эту область обводили курсором вручную с последующим автоматическим расчетом площади. Измерение площади ГЧС проводили с ипсилатеральной стороны по отношению к датчику. Из двух значений площади ГЧС (в правой и левой ножке мозга) выбирали максимальное для последующей статистической обработки.

Для оценки ширины III желудочка переходили в плоскость таламусов, что достигалось наклоном датчика вверх на 10—15° от плоскости исследования среднего мозга. В этой же плоскости исследовали область лентикулярных ядер, контралатеральную к датчику, на предмет гиперэхогенности, без количественной оценки. Для измерения ширины боковых желудочков датчик отклоняли вверх приблизительно на 25° от уровня среднего мозга, при этом оценивали центральную часть контралатерального желудочка. Из двух значений ширины боковых желудочков (ширина правого и левого) для статистической обработки выбирали максимальное [7, 10, 38].

Статистическая обработка: обработку данных проводили в пакете Statistica 6.0 с помощью статистических критериев Стьюдента, Краскела—Уоллеса, Манна—Уитни (с поправкой Бонферрони), χ^2 (с поправкой Йетса), Спирмена, Лиллиефорса, а также в пакете MedCalc с помощью ROC-анализа и логистического регрессионного анализа. За уровень значимости принимали значение $p < 0,05$. В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы и квартилей, нормального — среднего и стандартного отклонения.

Результаты

В основной группе БП у 12 (12,1%) больных из 99 не оказалось «акустического височного окна», необходимого для визуализации интракраниальных структур. Таким образом, результаты ультразвуковой сонографии (УЗ-данные) были получены для 87 больных (табл. 1). Группа БП и контрольная группа статистически значимо отличались только по площади ГЧС и не отличалась ни по ширине III и боковых желудочков, ни по эхогенности лентикулярных ядер. Из данных группы БП и контроля с помощью ROC-анализа было вычислено оптимальное «разграничивающее» значение площади ГЧС, которое оказалось равным 20 мм² (т.е. при площади ≥ 20 мм² гиперэхогенность считалась патологически повышенной). На основании этого разграничения была введена дополнительная бинарная характеристика ГЧС — наличие или отсутствие феномена ГЧС. Наличие ГЧС позволяет диагностировать БП с 91% чувствительностью и 88% специфичностью.

Из данных контрольной группы были получены пороговые значения для ширины III и бокового желудочков. Для III желудочка оно составило 8 мм, для бокового — 20 мм (желудочки считались расширенными при значениях, равных или превышающих указанные величины).

С целью сопоставления клинических и ультразвуковых данных основная группа БП была поделена на под-

Таблица 1. Ультразвуковая характеристика больных разных групп

УЗ-характеристика	Идиопатическая БП (n=87)	«Генетическая» БП (n=12)	Атипичный паркинсонизм (n=14)	Эссенциальный тремор (n=38)	Группа контроля (n=56)
Площадь ГЧС, мм ²	31 (26–39)	26 (19,5–34,5)	0 (0–19)*	0 (0–0)*	0 (0–16)*
Частота ГЧС, %	93,1	75*	17,6*	13,2*	14,3*
Ширина бокового желудочка мозга, мм	16,9±1,9	17,9±1,8	21,1±3,4*	17,2±2,5	16,6±1,6
Ширина III желудочка, мм	4,9±1,5	5,2±1,7	7,4±1,9*	4,8±1,9	4,4±1,4
Частота гиперэхогенности лентиккулярных ядер, %	11,9	0	11,8	11,1	5,4

Примечание. В скобках здесь и в табл. 2 — колебания. * — статистически значимое различие между отмеченной группой и группой с БП (p<0,05).

Таблица 2. Клинические и ультразвуковые характеристики в подгруппах с ранним и поздним паркинсонизмом и группе БП с идентифицированными мутациями в генах паркинсонизма

Характеристика	Ранний паркинсонизм (n=34)	Поздний паркинсонизм (n=53)	«Генетическая» БП (n=12)
Возраст начала заболевания, годы	36,6±8,0	56,0±8,1*	33,1±19,4**
Возраст на момент исследования, годы	44,0±9,1#	62,5±8,4*	48,6±17,7***
Длительность болезни, годы	7,4±4,7#	6,7±4,6	16,6±9,2* **
UPDRS, баллы	38,4±16,6#	43,5±18,7	50,6±16,3*
Площадь ГЧС, мм ²	28 (24–34)	34 (29–41)*	26 (19,5–34,5)
Частота ГЧС, %	82,4	100	75

Примечание. UPDRS — унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона. * — статистически значимое различие между отмеченной группой и группой с ранним паркинсонизмом; ** — статистически значимое различие между «генетической» БП и поздним паркинсонизмом; # — прямая корреляционная связь площади ГЧС с отмеченной характеристикой в группе (p<0,05).

группы — раннего и позднего паркинсонизма. Проводилось сравнение подгрупп друг с другом, а в каждой из них исследовалась также связь ГЧС с клиническими характеристиками (табл. 2). Подгруппы не отличались друг от друга по наличию семейного анамнеза, форме заболевания, темпу прогрессирования, длительности и тяжести заболевания. При этом выделенные подгруппы ожидаемо различались между собой по возрасту начала заболевания и возрасту на момент исследования. Как оказалось, значения площади ГЧС в данных подгруппах статистически значимо различались: в подгруппе раннего паркинсонизма площадь была меньше, чем при позднем — 28 и 34 мм² соответственно. При сопоставлении ультразвуковых и клинических характеристик в обеих подгруппах не было обнаружено связи площади ГЧС с наличием семейного анамнеза, формой заболевания, темпом прогрессирования. Также в обеих подгруппах не было выявлено связи сторонности клинических проявлений (право- или левосторонняя симптоматика) с преобладанием гиперэхогенности контралатерально. В группе позднего паркинсонизма площадь ГЧС не была связана с динамическими клиническими характеристиками. В группе раннего паркинсонизма была показана положительная корреляционная связь между площадью ГЧС и возрастом на момент исследования (r=0,46; p=0,01), а также длительностью заболевания (r=0,42; p=0,01) и тяжестью состояния (r=0,55, p<0,01); в то же время площадь ГЧС не была связана с возрастом начала заболевания. Таким образом, все три корреляционных связи в группе раннего паркинсонизма указывают на увеличение площади ГЧС в процессе заболевания.

В группе БП с мутациями в генах паркинсонизма из 14 больных у 2 носителей мутаций в PRKN не оказалось УЗ-окон. По УЗ-характеристикам, т.е. по площади и ча-

стоте встречаемости ГЧС, данная группа «генетического» паркинсонизма была схожа с охарактеризованной выше подгруппой раннего паркинсонизма, но статистически значимо отличалась от подгруппы позднего паркинсонизма (см. табл. 2). При проведении клинко-ультразвуковых сопоставлений внутри группы БП с выявленными мутациями была выявлена прямая корреляционная связь между площадью ГЧС и возрастом на момент исследования (r=0,59; p=0,04), однако отсутствовала связь с длительностью заболевания и тяжестью состояния. При рассмотрении отдельных подгрупп с носительством мутаций в генах PRKN и LRRK2 была выявлена следующая тенденция: у носителей мутаций в гене PRKN феномен ГЧС выявлялся реже (66,7%) и характеризовался меньшей площадью (24 мм²) по сравнению с 3 LRRK2-позитивными пациентами, у которых площадь ГЧС была соответственно 24, 28 и 37 мм².

Группа эссенциального тремора не отличалась от БП по ширине III, боковых желудочков и частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер. В то же время площадь и частота встречаемости ГЧС при эссенциальном треморе были статистически значимо ниже по сравнению с БП (см. табл. 1). Отсутствие ГЧС позволяет дифференцировать эссенциальный тремор от БП с чувствительностью 87% и специфичностью 93%.

В группе атипичного паркинсонизма у 2 больных с мультисистемной атрофией и у 1 с кортикобазальной дегенерацией не оказалось УЗ-окон для проведения ТКС. Оставшаяся гетерогенная группа из 14 больных статистически значимо отличалась от группы БП меньшей площадью и частотой встречаемости ГЧС, расширенным III и боковыми желудочками; указанные группы не различались по частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер (см. табл. 1). При рассмотрении отдельных

нозологических форм оказалось, что мультисистемная атрофия отличалась от БП отсутствием ГЧС и расширением боковых желудочков (чувствительность 75%, специфичность 89%). Прогрессирующий надъядерный паралич отличался от БП расширением боковых желудочков (чувствительность 75% и специфичность 98%). У пациентки с кортикобазальной дегенерацией отсутствовали феномен ГЧС и гиперэхогенность лентиккулярных ядер, а также не наблюдалось расширения желудочковой системы. В случае лобно-височной деменции отсутствовали ГЧС и гиперэхогенность лентиккулярных ядер, однако ширина желудочков значительно превышала нормальные значения.

Обсуждение

Полученные данные показывают, что ГЧС является практически облигатной сонографической характеристикой БП. Помимо этого в данной работе было подтверждено общепринятое «разграничительное» значение площади ГЧС, равное 20 мм², превышение которого с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет выявлять случаи БП [9, 10, 38].

Нами не было выявлено каких-либо клинко-ультразвуковых корреляций в группе позднего паркинсонизма, что подтверждает «статичность» феномена ГЧС и его «индифферентность» по отношению к клиническим особенностям заболевания. Очевидно, что при типичном первичном паркинсонизме позднего возраста ГЧС не отражает прогрессирующую гибель клеток, а является скорее информативным маркером «неблагоприятного фона», на котором при определенных обстоятельствах может «запускаться» быстро распространяющийся процесс дегенерации нейронов с появлением соответствующей клинической симптоматики. Данный маркер, вероятно, должен существовать или появляться еще на доклинической стадии БП [8]. В связи с этим был проведен ряд исследований у клинически здоровых лиц с выявленной ГЧС. Как известно, ГЧС наблюдается приблизительно у 10% здоровых индивидуумов во всех возрастных группах, от 16 до 83 лет. Показано, что у этих людей значительно чаще выявляются определенные стигмы, свидетельствующие о предрасположенности к развитию БП (функциональная несостоятельность nigrostriарной системы по данным ПЭТ и ОФЭКТ, признаки замедленности моторики, усиливающиеся с возрастом, более высокий риск появления экстрапирамидных нарушений при приеме нейролептиков, гипосмия, депрессия и др.) [10, 12, 14, 42]. Более того, по данным патоморфологических исследований такой же процент (10) лиц старше 60 лет достигает пресимптоматической стадии БП с наличием телец Леви и признаками дегенерации черной субстанции [19]. Логично предположить, что именно клинически здоровые лица с феноменом ГЧС формируют группу значительно повышенного риска БП, а ТКС может использоваться для диагностики ранних и даже доклинических стадий БП. Однако для такого утверждения необходимы длительные проспективные исследования, которые на сегодняшний день только начинают проводиться [8].

В литературе [14, 38] имеются достаточно противоречивые данные относительно связи возраста больных к периоду начала заболевания с УЗ-характеристиками мозга. В настоящей работе было показано, что группа раннего паркинсонизма отличалась от группы позднего паркинсо-

низма меньшей площадью ГЧС. Впервые на достаточно большой выборке больных с ранним паркинсонизмом было выявлено динамическое увеличение площади ГЧС в процессе заболевания. Таким образом, увеличение площади ГЧС при раннем паркинсонизме и этого показателя стабильности при поздней манифестации болезни, а также более низкая распространенность ГЧС при раннем паркинсонизме по сравнению с поздним говорят о существенном патогенетическом различии указанных возрастных групп, что еще раз подтверждает гетерогенность БП как нозологической формы.

В литературе [21, 29] имеются единичные работы, посвященные выявлению ГЧС в генетических случаях паркинсонизма: у таких пациентов также обнаруживалась ГЧС, но несколько уступающая по площади значениям, обычным для БП. Подобные результаты были получены и в нашем исследовании: группа генетических вариантов паркинсонизма была близка к подгруппе раннего паркинсонизма меньшей площадью ГЧС и более молодым возрастом. Полученное сходство можно было бы объяснить их генетической близостью. Однако при рассмотрении указанных результатов необходимо помнить о численном преобладании в группе моногенного паркинсонизма PRKN-носителей с меньшей площадью и частотой встречаемости ГЧС по сравнению с носителями мутаций в гене LRRK2. Несмотря на малочисленность этих двух подгрупп, можно отметить, что они отличаются друг от друга по УЗ-характеристикам так же, как ранний паркинсонизм от позднего. Это логично укладывается в представление об LRRK2-паркинсонизме как о более типичном варианте БП и о PRKN-паркинсонизме как о фенотипически обособленной форме. Считается, что случаи с мутациями в гене LRRK2 обычно представлены паркинсонизмом с поздним началом, хорошим ответом на леводопатерапию, а также диагностически значимым выявлением телец Леви в нейронах черной субстанции при патоморфологическом исследовании [25]. В то же время у носителей мутаций в гене PRKN, напротив, заболевание обычно начинается достаточно рано и имеет свои особенности течения, а на секции в данных случаях нередко не обнаруживаются характерные для синуклеинопатий нейрональные включения [1]. Таким образом, различия между моногенными формами находят свое отражение и в УЗ-характеристиках, подтверждая гетерогенность первичного паркинсонизма. Следует отметить, что низкая частота встречаемости ГЧС у лиц с мутациями в гене PRKN объективно осложняет выявление асимптомных носителей мутаций с помощью ТКС. Кроме того, подобные случаи, характеризующиеся низкой частотой ГЧС, наряду с диагностическими ошибками отчасти объясняют не 100%-ную встречаемость ГЧС при БП.

В нескольких исследованиях ТКС показала свою значимость в дифференциальной диагностике БП с фенотипически сходными нозологическими формами. Так, ГЧС достаточно редко наблюдается при эссенциальном треморе — заболевании, дифференциальная диагностика с которым наиболее затруднена на начальных стадиях дрожательной формы БП [18, 33]. В нашей работе была также подтверждена низкая частота встречаемости ГЧС при эссенциальном треморе.

Существует достаточно большое количество зарубежных публикаций, посвященных применению ТКС в диагностике синдромов атипичного паркинсонизма, так как

именно с ними наиболее часто приходится дифференцировать БП [20]. Ряд работ указывает на то, что при сочетании нормальной эхогенности черной субстанции с гиперэхогенностью лентиккулярных ядер в 90% случаев возможно говорить о мультисистемной атрофии, а при сочетании с расширением III желудочка (более 10 мм) с гиперэхогенностью лентиккулярных ядер — о прогрессирующем надъядерном параличе [6, 40, 41, 43]. На единичных случаях кортикобазальной дегенерации было показано, что для этого заболевания наиболее характерны двусторонний феномен ГЧС и нерасширенная желудочковая система [41]. Действительно, по данным нашей работы, в сборной группе атипичного паркинсонизма отсутствовал феномен ГЧС и была расширена желудочковая система, что с высокой вероятностью отличает эту группу от БП. Расширение желудочковой системы при синдромах атипичного паркинсонизма закономерно отражает более обширное мультиструктурное поражение по сравнению с достаточно локальным патологическим процессом при БП, а нормальная эхогенность черной субстанции указывает на отличные от БП патогенетические механизмы развития этих заболеваний. Однако наши данные несколько расходятся с данными литературы по такому параметру, как встречаемость гиперэхогенности лентиккулярных ядер. В проведенных зарубежными авторами исследованиях в случаях «паркинсонизма-плюс» чаще выявляется гиперэхоген-

ность лентиккулярных ядер (72—82%) по сравнению с БП (10—25%) [10]. В нашей же работе частота встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер была сопоставимой и существенно не различалась между атипичным паркинсонизмом и БП. Полученные расхождения с данными литературы можно объяснить малочисленностью обследованных нозологических подгрупп, что связано с редкостью этих заболеваний. Тем не менее, согласно нашим предварительным данным, именно комбинация нормальной эхогенности черной субстанции с расширенной желудочковой системой позволяет наиболее точно дифференцировать случаи атипичного паркинсонизма от БП.

Таким образом, ТКС является высокоинформативным инструментальным методом исследования при БП, который может иметь большое значение для ранней диагностики лиц из группы риска, дифференциальной диагностики БП с фенотипически сходными синдромами и для уточнения патогенетических механизмов болезни. Это дает основание рассчитывать, что ТКС может стать одним из ведущих рутинных методов исследования при БП в нашей стране (уже имеются европейские рекомендации по использованию ТКС при экстрапирамидных расстройствах [9, 38]).

Работа была поддержана грантом РФФИ №10-04-01818.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. Журн невропатол и психиатр 2004; 104: 8: 66—72.
2. Иллариошкин С.Н., Загоровская Т.Б., Иванова-Смоленская И.А. и др. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол журн 2002; 5: 47—51.
3. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М 2006.
4. Becker G., Seufert J., Bogdahn U. et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. Neurology 1995; 45: 182—184.
5. Behnke S., Berg D., Becker G. Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? J Neurol 2003; 250: Suppl 1: 24—27.
6. Behnke S., Berg D., Naumann M. et al. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2005; 76: 423—425.
7. Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: Implications for idiopathic and monogenetic forms. Neurochem Res 2007; 32: 1646—1654.
8. Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24: S2: 677—683.
9. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial Sonography in extrapyramidal disorder: Updated Recommendation. Ultraschall Med 2006; 27: 12—19.
10. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol 2008; 7: 1044—1055.
11. Berg D., Hochstrasser H. Iron Metabolism in parkinsonian syndromes. Mov Disord 2006; 21: 9: 1299—1310.
12. Berg D., Jabs B., Mersdorf U. et al. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. Biol Psychiatry 2001; 50: 463—467.
13. Berg D., Roggendorf W., Schroder U. et al. Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. Arch Neurol 2002; 59: 999—1005.
14. Berg D., Siefker C., Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol 2001; 248: 684—689.
15. Boesveldt S., Verbaan D., Knol D. et al. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23: 14: 1984—1990.
16. Boeve B.F., Silber M.H., Saper C.B. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 2007; 130: 2770—2788.
17. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol 2009; 8: 1150—1157.
18. Doepp F., Plotkin M., Siegel L. et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Mov Disord 2008; 23: 405—410.
19. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. Brain 1991; 114: 2283—2301.
20. Gaenslen A., Unmuth B., Godau J. et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol 2008; 7: 417—424.
21. Hagenah J.M., König I.R., Becker B. et al. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles. J Neurol 2007; 254: 1407—1413.
22. Harbo H.F., Finsterer J., Baets J. et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. Eur J Neurol 2009; 16: 777—785.
23. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2008; 79: 368—376.
24. Jellinger K., Paulus W., Grundke-Iqbal I. et al. Brain iron and ferritin in Parkinson's and Alzheimer's disease. J Neural Transm 1990; Sect 2: 327—340.
25. Klein C., Lohmann-Hedrich K., Rogaeva E. et al. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. Lancet Neurol 2007; 6: 652—662.
26. Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. Hum Mol Genet 2009; 18: R48—59.
27. Mijajlovic M., Dragasevic N., Stefanova E. et al. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 2. J Neurol 2008; 255: 1164—1167.
28. Pavese N., Brooks D.J. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. Biochim Biophys Acta 2008; doi:10.1016/j.bbdis.2008.10.003.

29. Schweitzer K., Bruessel T., Leitner P. et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254: 613—616.
30. Shadrina M.I., Semenova E.V., Slominsky P.A. et al. Effective quantitative real-time polymerase chain reaction analysis of the parkin gene (PARK2) exon 1—12 dosage. *BMC Med Genet* 2007; 8: 6.
31. Spiegel J., Hellwig D., Moellers M.-O. et al. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 1188—1193.
32. Stefanova N., Bucke P., Duerr S. et al. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1172—1178.
33. Stockner H., Sojer M., Seppi K. et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22: 414—417.
34. Stoffers D., Bosboom J.L.W., Deijen J.B. et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 2007; 130: 1847—1860.
35. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75—86.
36. Tsai C.-F., Wu R.-M., Huang Y.-W. et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2007; 254: 501—507.
37. Vaar A.M., de Nijs T., van Kroonenburgh M.JPG. et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurology* 2008; 8: 42.
38. Walter U., Behnke S., Eyding J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement Disorders: state of the art. *Ultrasound Med* 2007; 33: 15—25.
39. Walter U., Dressler D., Lindemann C. et al. Transcranial sonography findings in welding-related parkinsonism in comparison to Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1: 141—145.
40. Walter U., Dressler D., Probst T. et al. Transcranial brain sonography findings in discrimination between parkinsonism and idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 11: 1635—1640.
41. Walter U., Dressler D., Wolters A. et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; 63: 504—509.
42. Walter U., Hoepfner J., Prudente-Morrissey L. et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130: 1799—1807.
43. Walter U., Niehaus L., Probst T. et al. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60: 74—77.
44. Williams D.R., Lees A.J. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8: 270—279.

* * *

ХРОНИКА

Очередная школа молодых психиатров, общая тема которой «Актуальные вопросы психопатологии и клиники психических заболеваний», прошла в Костроме 27 сентября — 1 октября 2010 г. Выбор Костромы в качестве места проведения школы был обусловлен тем, что с этим городом связано имя выдающегося отечественного психиатра Андрея Владимировича Снежневского, который родился в этом городе и много лет возглавлял областную психиатрическую больницу.

Школа была организована Научным центром психического здоровья РАМН и Российским обществом психиатров. В работе школы приняли участие академик РАМН А.С. Тиганов, профессора В.В. Краснов, П.В. Морозов, Э.Б. Дубницкая, В.В. Калинин и другие известные отечественные специалисты. Большой вклад в организацию школы внесли главный врач костромской психиатрической больницы — засл. врач РФ А.А. Трифонов, коллектив больницы и администрация Костромской области.

Помимо традиционных для школ молодых психиатров лекций в ее рамках были организованы 5 симпозиумов. Большой интерес слушателей вызвали также просмотр и обсуждение фильма И. Бергмана «Сквозь тонкое стекло» и дискуссия на тему «Гениальность и помешательство».

Материалы школы нашли отражение в сборнике «Актуальные вопросы психопатологии и клиники психических заболеваний». Москва — Кострома 2010; 149.