

# Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса

С.Н. Иллариошкин, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва);

Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета (Сент-Луис, США)

Характерной чертой нейродегенеративных заболеваний является существование многолетней латентной стадии, тогда как манифестация симптомов происходит после гибели 40–60% клеток в ранимых нейронных популяциях. Поэтому возможности нейропротекции максимальны именно в латентной стадии процесса. В статье представлены современные технологии пресимптоматической диагностики двух наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний – болезнью Альцгеймера и Паркинсона. На основании собственных и литературных данных показано, что ведущими в выявлении лиц, имеющих высокий риск развития указанных заболеваний, являются методы нейровизуализации (идентификация бета-амилоида в головном мозге, феномена гиперэхогенности черной субстанции и др.) в комбинации с рядом нейрофизиологических и молекулярно-патобиохимических тестов. Валидация предлагаемых биомаркеров и их интеграция в единые диагностические скрининговые алгоритмы является на сегодня одним из наиболее актуальных разделов неврологии.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, латентная стадия, биомаркеры, популяционный скрининг

Нейродегенеративные заболевания представляют в настоящее время одну из острейших медицинских и социальных проблем. Это обусловлено как тяжелой физической и психической инвалидизацией, наступающей в результате неуклонного прогрессирования процесса, так и возраст-зависимым характером абсолютного большинства нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся чаще всего у лиц старше 50 лет. Последнее обстоятельство в связи с демографическими особенностями современного общества и увеличением продолжительности жизни неизбежно ведет к значительному увеличению числа таких пациентов и позволяет говорить об «эпидемии» нейродегенеративных заболеваний человека в развитых странах. Так, согласно ориентировочным оценкам, болезнью Альцгеймера (БА) и болезнью Паркинсона (БП) сегодня в мире страдают, соответственно, около 26 млн и 4,5 млн чел., причем уже к 2030 г. прогнозируется удвоение этих цифр, а к 2050 – увеличение вчетверо [21, 43].

Характерной особенностью нейродегенеративных заболеваний является существование многолетней латентной стадии, наличие которой определяется длительным развитием сложных патобиохимических каскадов в нейронах-мишенях в результате нарушений конформации ключевых белков, формирующих типичные для этих заболеваний фибриллярные структуры и включения (β-амилоидные бляшки при БА, агрегаты α-синуклеина и тельца Леви при БП, полиглутаминовые включения при хорее Гентингтона, нейрофибриллярные клубки при таупатиях и т.д.) [5, 6]. При этом в силу пластичности ЦНС трансформация латентной стадии в клиническую происходит только после гибели не менее 40–60% клеток в соответствующих нейронных популяциях (например, в гиппокампе, височной коре или компактной части черной субстанции), что с морфохимической точки зрения означает уже существование весьма серьезной патологии [28, 61]. Положение осложняется тем, что нейродегенеративный процесс носит нелинейный характер [46, 80], так что ката-

строфическая гибель основной массы нейронов и/или критическое накопление патологических субстратов в них происходит в первые 3–4 года болезни либо даже непосредственно перед ее клинической манифестацией (рис. 1). Поэтому возможности оказания помощи пациентам (от изменений режима труда и физической активности до превентивной нейропротекции и адресной патогенетической терапии) максимальны именно в латентной стадии нейродегенерации. Изучение латентной стадии позволяет детально оценить существующие компенсаторные механизмы, препятствующие до поры до времени клинической реализации болезни. В их числе можно назвать изменение активности ряда нейротрансмиттерных систем мозга,

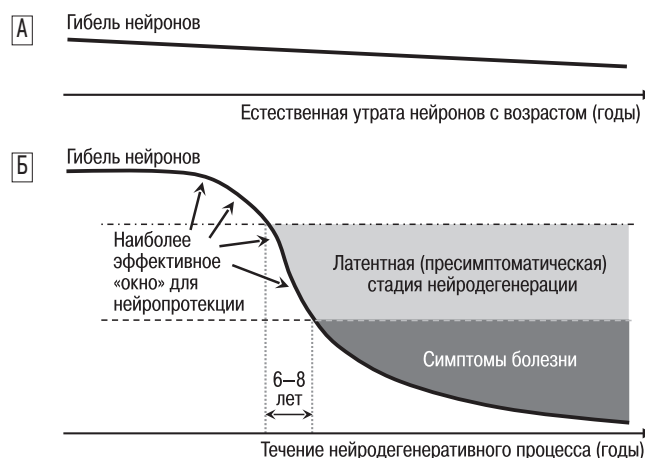


рис. 1: Сравнительная динамика гибели нейронов в компактной части черной субстанции при «нормальном» старении (А) и при БП (Б).

У лиц в общей популяции по мере старения отмечается линейная гибель нейронов *s. nigra* со скоростью 4,7% за десятилетие. При БП не менее 45–50% клеток *s. nigra* погибают за 10 лет уже в латентной и ранней клинической стадиях болезни (нелинейная динамика).

повышение экспрессии эффекторных рецепторов, разнообразные нейросетевые перестройки, действие молекулярно-генетических модификаторов [32, 44, 76].

Таким образом, идентификация латентной стадии нейродегенеративных заболеваний является чрезвычайно важной задачей, для решения которой предложено большое число новых подходов и технологий. В наши дни это один из наиболее интенсивно развивающихся разделов неврологии, в наиболее общем виде определяемый как *разработка прижизненных биомаркеров нейродегенеративного процесса* — нейровизуализационных, нейрофизиологических, молекулярно-патобиохимических (геномных, протеомных, метаболомных) и др. [10, 60]. Практически в непрерывном режиме осуществляется валидация предлагаемых биомаркеров и их интеграция в единые диагностические скрининговые алгоритмы при тех или иных формах патологии.

В статье будут представлены современные технологии идентификации латентной (пресимптоматической) стадии двух наиболее распространенных и социально значимых нейродегенеративных заболеваний человека — болезни Альцгеймера и Паркинсона.

## Болезнь Альцгеймера

Ведущей патоморфологической характеристикой БА является накопление в нейронах и паренхиме головного мозга патологического белка бета-амилоида (Аβ) в виде характерных бляшек, а также появление нейрофибрилярных включений, состоящих из фосфорилированного тау-белка — структурного компонента транспортного аппарата нейронов [71]. При БА доля нерастворимого Аβ в мозге увеличивается примерно в 100 раз [45]. Невритические бляшки состоят из Аβ-изоформ, преимущественно содержащих 40–42 аминокислоты, причем Аβ40 может препятствовать осаждению Аβ42, то есть обладает определенными защитными свойствами, в то время как изоформа Аβ42 считается наиболее агрессивным ранним патологическим субстратом БА [5].

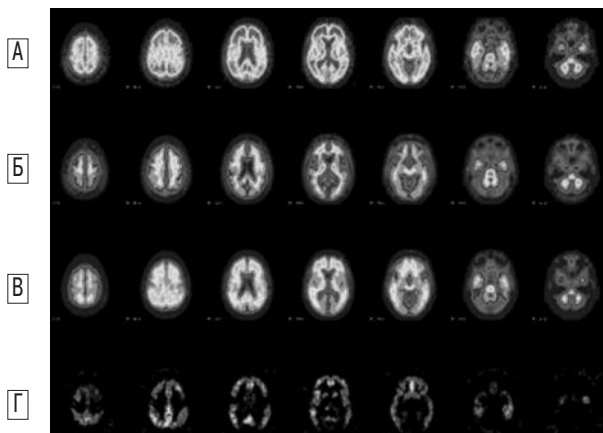


рис. 2: Регионарное накопление Аβ у лиц пожилого возраста без когнитивных расстройств и при БА (ПЭТ-исследование с радиофармпрепаратом [<sup>11</sup>C]Р1В).

А — пациент с БА; Б, В — когнитивно сохранные пожилые лица (Б — низкий уровень коркового потенциала связывания, В — высокий уровень коркового потенциала связывания, выявляемый у части пациентов); Г — разностное изображение (В–Б), позволяющее визуализировать области мозга с наиболее высоким уровнем Аβ.

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

В качестве находки у 31% пожилых людей без каких-либо когнитивных нарушений установлено наличие бляшек Аβ в церебральной коре, а дальнейшие исследования подтвердили факт критического надпорогового повышения уровня Аβ в мозге при переходе от возрастной нормы к доклинической стадии БА [30, 49]. Согласно нашим собственным данным (рис. 2), патологическое накопление Аβ в головном мозге было отмечено у 42 из 223 когнитивно сохранных пожилых лиц (18,8%) [3]. При этом, как видно на рисунке, характер накопления Аβ у бессимптомных лиц в целом совпадал с таковым при БА, однако степень накопления была существенно меньше. Показано, что высокий уровень Аβ свидетельствует о достоверно большей вероятности появления клинической симптоматики БА в течение последующих 3–4 лет [50].

Длительное накопление Аβ запускает в головном мозге комплекс метаболических, нейрохимических и патоморфологических изменений (*амилоидный каскад*), включая формирование нейрофибрилярных клубков, индукцию окислительного стресса, апоптоз, провоспалительные и гиперглиотические реакции в паренхиме мозга, формирование структурно-функциональной асинапсии и т.д. [4, 5, 67]. В процессы гибели клеток с появлением клинической симптоматики могут вносить свой вклад и многие другие факторы, важнейший из которых — носительство ε4-аллеля гена апополипротеина Е (апоЕ), способствующего более раннему развитию деменции за счет нарушения мембранного липидного транспорта [51].

Таким образом, концепция доклинической стадии БА на сегодня не вызывает сомнений. Поиск и исследование биомаркеров при развитии нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа — это не только ключ к доклинической диагностике, но и возможность объективного мониторинга заболевания, в т.ч. на фоне проводимой терапии. К настоящему времени наиболее подробно изучены и охарактеризованы нейровизуализационные и патохимические биомаркеры БА.

таблица 1: Региональные значения потенциалов связывания [<sup>11</sup>C]Р1В при БА и у лиц пожилого возраста без когнитивных расстройств.

	Когнитивно сохранные пожилые лица		Пациенты с БА
	лица с Н-СКПС	лица с В-СКПС	
Число обследованных	181	42	16
	Потенциал связывания [ <sup>11</sup> C]Р1В		
Предклинье	0,08±0,09	0,66±0,24	0,97±0,38
Префронтальная область	−0,01±0,08*	0,52±0,36*	0,96±0,46
Височная извилина	0,04±0,06*	0,41±0,22*	0,69±0,28*
Прямая извилина	−0,06±0,07*	0,37±0,23*	0,62±0,27*
Затылочная кора	0,08±0,06	0,22±0,15*	0,35±0,25*
Хвостатое ядро	−0,03±0,08*	0,33±0,22*	0,42±0,35*
СКПС	0,01±0,06*	0,49±0,22*	0,81±0,32*

Примечание: СКПС — средний корковый потенциал связывания (характеристика связывания радиофармпрепарата с Аβ, представляет собой среднюю величину потенциалов связывания для четырех областей мозга, наиболее значимых в плане накопления Аβ — предклинье, префронтальной коры головного мозга, прямой извилины и латеральных отделов височной извилины); Н-СКПС — низкий уровень СКПС (<0,18); В-СКПС — высокий уровень СКПС (≥0,18); \* — статистически значимое отличие от участка интереса в предклинье (тест Стьюдента, p<0,05).

**Визуализация Аβ в головном мозге.** Основная роль в верификации патологического процесса альцгеймеровского типа в настоящее время отводится визуальной и количественной оценке уровня Аβ в головном мозге по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратом [<sup>11</sup>C]PIB (Pittsburgh Compound B) [4, 72].

Преимущественная локализация очагов повышенного накопления Аβ на доклиническом этапе БА в значительной степени совпадает с таковой при развернутой клинической картине деменции. Избыточное накопление Аβ в латентной стадии БА бывает максимально выражено в префронтальной и в меньшей степени – в префронтальных областях коры головного мозга [11, 80]. В нашей работе первичным сайтом накопления Аβ также оказалось префронтальное (табл. 1). Затем в процесс вовлекаются прямая извилина, орбитофронтальная кора и латеральные отделы височной доли, в то время как зрительная и соматосенсорная кора накапливают Аβ значительно меньше [11, 64]. Префронтальная принадлежит к области ассоциативной коры, ответственной за процессы пространственно-ориентированного поведения и эпизодической памяти. Кроме того, префронтальная входит в состав особой группы областей головного мозга с базовой метаболической активностью в состоянии покоя – так называемой «сети по умолчанию» («default mode network»). Примечательно, что большинство регионов этой сети характеризуются наиболее высоким уровнем аэробного гликолиза по сравнению с другими областями головного мозга [3, 4]. По нашим данным, именно уровень гликолиза является важнейшим сопряженным маркером и коррелирует с уровнем накопления Аβ как в клинически манифестной, так и в доклинической (латентной) стадиях БА [79, 83].

ПЭТ-исследования способствовали подтверждению гипотезы когнитивного резерва, согласно которой лица с высоким преморбидным уровнем когнитивных функций способны переносить большую нагрузку Аβ без развития признаков деменции за счет использования компенсаторных нейропластических механизмов [75].

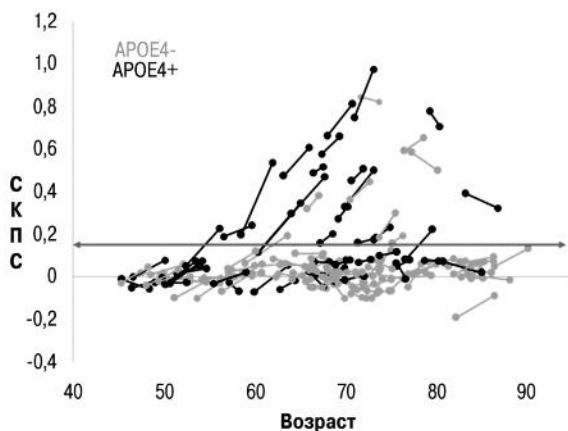


рис. 3: Динамика накопления Аβ при повторных ПЭТ-исследованиях. Красной стрелкой обозначен пороговый уровень СКПС=0,18 (средний корковый потенциал связывания), превышение которого свидетельствует о патологическом характере накопления Аβ. Черными линиями указаны носители ε4-аллеля гена апоЕ, синими – лица с отсутствием данного «аллеля риска» БА. Отчетливо видна взаимосвязь носительства апоЕ-ε4 с более высоким темпом накопления Аβ в паренхиме мозга.

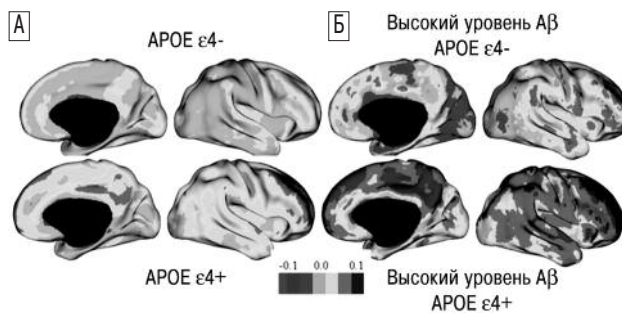


рис. 4: Характеристика темпов накопления Аβ (потенциалов связывания/год) по регионам мозга у носителей и не-носителей «аллеля риска» апоЕ-ε4 в общей группе (А, n=146) и в подгруппе с высоким уровнем коркового потенциала связывания при обоих ПЭТ-исследованиях (Б).

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

Увеличение уровня Аβ при повторном ПЭТ-исследовании (интервал между исследованиями – от 1 до 5 лет, средний интервал – 2,6±1,1 лет) было отмечено нами в 81% случаев доклинической стадии БА (рис. 3) [82]. При этом 10 из 125 обследованных лиц с исходно низким потенциалом связывания [<sup>11</sup>C]PIB продемонстрировали высокий потенциал связывания при повторном ПЭТ-исследовании. Таким образом, впервые в мире была определена частота перехода из нормы в латентную стадию БА, составившая 3,1% в год. В нашей группе пациентов наличие одного или двух аллелей ε4 отмечалось у 7 из 10 чел., перешедших из возрастной нормы (низкий уровень Аβ) в латентную стадию нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. При этом у носителей аллеля ε4 частота перехода в доклиническую стадию заболевания составила 7% в год, что более чем в два раза превысило этот показатель в общей группе обследованных. Кроме того, темпы накопления Аβ в префронтальной были значительно выше у носителей аллеля ε4 по сравнению с не-носителями данного «аллеля риска» БА [82]. Этот эффект отмечался как в общей группе обследованных (0,010±0,037 ежегодно для ε4– и 0,024±0,040 ежегодно для ε4+, p=0,0091), так и в подгруппе с высоким корковым потенциалом связывания (0,008±0,029 ежегодно для ε4– и 0,052±0,045 ежегодно для ε4+, p=0,0099), но отсутствовал в подгруппе с низким корковым потенциалом связывания (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что положительный апоЕ-ε4 статус связан не только с высоким риском раннего появления бляшек Аβ в префронтальной, но и с более высокими темпами его накопления в латентной стадии БА.

При ПЭТ-оценке уровня церебрального Аβ важным является способ реконструкции участков интереса. Как правило, они реконструируются вручную с помощью индивидуальных МР-томограмм. Таким путем выделяется для анализа лишь серое вещество коры головного мозга в участке интереса и исключается белое вещество, что важно для количественной оценки [<sup>11</sup>C]PIB, обладающего высоким уровнем неспецифического связывания в белом веществе. Однако это очень трудоемкий процесс, и получаемая информация ограничена лишь отобранными для исследования участками интереса, не говоря уже о расхождении в методике реконструкции между различными центрами и проблемах при сопоставлении получаемых данных. В последние годы все большее распространение получает программа автоматического сегментирования головного мозга FreeSurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, США) (рис. 5). Мы применили эту программу

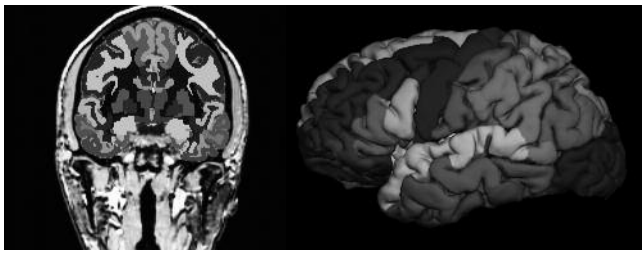


рис. 5: Программа FreeSurfer, позволяющая сегментировать головной мозг на стандартные области интереса в сером и белом веществе.

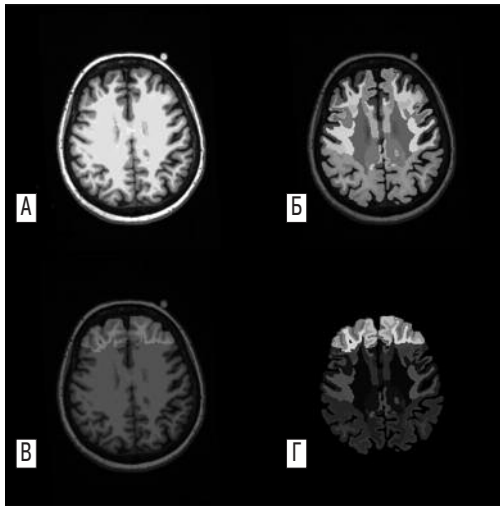


рис. 6: Участки интереса, реконструированные ручным способом и с помощью программы автоматизированной сегментации FreeSurfer (на примере одного из больных).

A – стандартная МРТ; Б – участки, полученные при сегментации с помощью FreeSurfer; В – зона интереса в префронтальной коре, реконструированная вручную; Г – сопоставление зон интереса в префронтальной коре, полученных вручную и с помощью FreeSurfer.

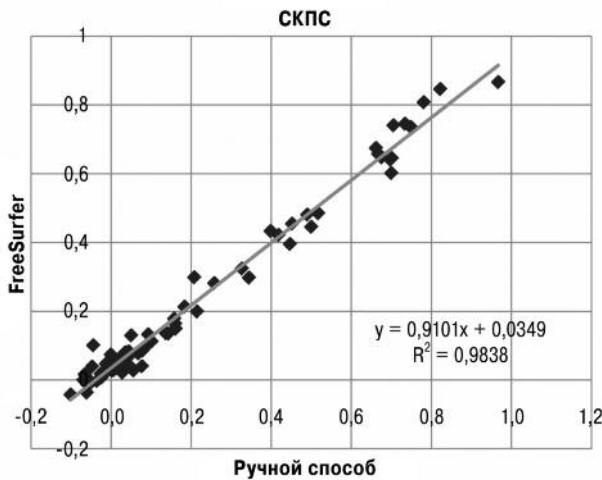


рис. 7: Корреляционный анализ между средним корковым потенциалом связывания, рассчитанным стандартным (ручным) способом и с помощью FreeSurfer.

и сопоставили данные [<sup>11</sup>C]PIВ, полученные с помощью FreeSurfer, с данными ручной реконструкции участков интереса у 77 исследуемых, включавших 10 больных с БА и 67 человек без признаков когнитивных расстройств (рис. 6). Была выявлена высокая степень корреляции между потенциалами связывания [<sup>11</sup>C]PIВ в аналогичных участках интереса, реконструированных двумя способами (внутриклассовые коэффициенты корреляции 0,89–0,97), а также при сопоставлении среднего коркового потенциала связывания (0,98) (рис. 7).

В проведенном исследовании мы подтвердили целесообразность использования предложенного нами ранее (в отделения радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета) способа идентификации лиц «высокого риска» – без когнитивных расстройств, но имеющих высокую вероятность их скорого появления и последующего развития клинической картины БА. Он базируется не на визуальной оценке [<sup>11</sup>C]PIВ-изображений ПЭТ, а на определении *пороговой величины* среднего коркового потенциала связывания радиофармпрепарата [<sup>11</sup>C]PIВ ( $\geq 0,18$ ) и предоставляет точную количественную характеристику уровня накопления Аβ в мозге. Результаты нашего исследования на большом клиническом материале свидетельствуют о возможности использования автоматического сегментирования для региональной оценки накопления бета-амиоида как при БА, так и в латентной стадии нейродегенеративного процесса. Наш опыт говорит также о необходимости многократной, повторной оценки уровня накопления Аβ в головном мозге в сопоставлении с другими валированными биомаркерами БА. Полученные данные четко демонстрируют устойчивость результатов повторных измерений и высокую корреляцию между потенциалом связывания [<sup>11</sup>C]PIВ в динамике у лиц с различным уровнем накопления Аβ.

*Другие методы нейровизуализации.* Для ранней и латентной стадии нейродегенерации альцгеймеровского типа существуют и другие нейровизуализационные биомаркеры, которые, однако, не столь специфичны и помогают в большей степени исследовать общий паттерн региональной церебральной патологии (в т.ч. в динамике) и патофизиологию данного процесса. Показано, что доклиническая стадия БА может сопровождаться развитием визуализируемой на МРТ атрофии гиппокампа, паралимбических отделов, височно-теменных отделов коры и некоторых других областей мозга [18, 54]. Уже на этой максимально ранней стадии заболевания, по данным функциональной МРТ покоя, выявляются отчетливые нарушения (перестройки) сложных взаимосвязей различных систем и уровней ЦНС [37, 69].

*Молекулярно-патобиохимические биомаркеры.* В качестве важного инструмента идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса при БА в настоящее время рассматриваются уровень Аβ42 и тау-белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). На доклиническом этапе БА уровень тау-белка в ЦСЖ коррелирует с уровнем накопления Аβ в головном мозге [27], причем высокий уровень тау-белка сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами [68]. Уровень фосфорилированного тау (p-tau) является не менее информативным показателем, чем общий уровень тау-белка. Различные эпитопы фосфорилированного тау-белка могут использоваться для дифференцирования БА и возрастной нормы [35]. Эпитоп p-tau231 позволяет дифференцировать БА и лобно-височную деменцию [22], а p-tau181 – БА и деменцию с тельцами Леви [35]. Анализ соотношения tau/Aβ42 и

p-tau/Aβ42 в ЦСЖ у пожилых людей с сохранными когнитивными функциями позволяет прогнозировать появление клинической симптоматики БА [4].

*Современная дефиниция латентной стадии БА.* Благодаря развитию учения о биомаркерах нейродегенеративного процесса в настоящее время предложено выделять несколько последовательных этапов латентной стадии БА [70, 72]:

- первая стадия характеризуется лишь наличием патологически повышенного уровня Aβ в головном мозге (по данным ПЭТ), а также низким уровнем Aβ42 в ЦСЖ — *стадия бессимптомного церебрального амилоидоза*;
- вторая стадия, помимо Aβ-ассоциированного амилоидоза, характеризуется появлением синаптических расстройств и ранних проявлений нейродегенерации, о которых судят по уровню тау-белка или p-tau в ЦСЖ, снижению уровня обмена глюкозы и атрофии коры соответствующих отделов головного мозга;
- третья стадия, помимо вышеуказанных признаков и усиления накопления Aβ в головном мозге, характеризуется появлением начальных, минимально выраженных когнитивных расстройств.

Таким образом, ведущая роль в идентификации латентной стадии БА принадлежит количественной оценке уровня Aβ в головном мозге с помощью ПЭТ. Более широкому внедрению этой технологии может способствовать появление комбинированных приборов МРТ/ПЭТ («комбайнов»), представляющих собой новое поколение компактной нейровизуализационной техники с улучшенными характеристиками и адаптированными условиями эксплуатации. Мониторинг течения церебрального амилоидоза важно дополнять оценкой ключевых метаболитов в ЦСЖ (соотношение изоформ Aβ и тау-белка), участвующих в формировании нейрональных маркеров нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. По-видимому, ближайшие годы станут началом осуществления реальных стратегий популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию БА и нуждающихся в проведении превентивной нейропротекторной терапии.

## Болезнь Паркинсона

Идентификация сложного патобиохимического каскада БП, в центре которого лежит нарушение конформации белка α-синуклеина — основного компонента телец Леви [53], внедрение в практику надежных методов его иммунохимического определения в веществе мозга и нейронах периферической нервной системы, а также параллельно развивающаяся концепция не двигательных проявлений БП — вот основные предпосылки, позволившие обосновать положение о длительной, многолетней премоторной (латентной) стадии нейродегенеративного процесса при данном заболевании [36, 57, 74, 78].

Вопреки традиционной точке зрения об «ограниченности» морфологического субстрата БП, затрагивающего главным образом дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции, имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о наличии патологических синуклеин-позитивных включений в обонятельных луковицах, клетках каудальной отделы ствола мозга, ядрах шва и ретикулярной формации уже в дебюте заболевания [19]. Более того, в еще более ранней, латентной стадии БП четкие нейродегенеративные изме-

таблица 2: Характерный перечень немоторных симптомов развернутой фазы БП и наиболее ранние премоторные симптомы в латентной стадии БП.

Вегетативная дисфункция	Сенсорные симптомы	Расстройства сна	Невро-психические симптомы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Констипация</b></li> <li>• Ортостатическая гипотензия</li> <li>• Императивные позывы и недержание мочи</li> <li>• Импотенция</li> <li>• Гипер- или ангидроз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Нарушение обоняния</b></li> <li>• <b>Нарушение контрастности и цветовосприятия (дискриминации цветов)</b></li> <li>• Боль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Нарушение движений в фазе «быстрого» сна</b></li> <li>• Синдром беспокойных ног</li> <li>• Инсомния</li> <li>• Дневная сонливость и приступы дневного сна</li> <li>• Фрагментация сна</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Депрессия</b></li> <li>• Ангедония</li> <li>• Апатия</li> <li>• Психозы</li> <li>• Деменция</li> <li>• Тревога</li> <li>• Панические атаки</li> </ul>

Примечание: жирным шрифтом указаны ведущие, наиболее значимые премоторные симптомы в латентной стадии БП.

нения «паркинсонического» типа (агрегаты α-синуклеина и тельца Леви) выявляются в периферических вегетативных нейронах — клетках мейсснера и ауэрбаха сплетений, дистальных симпатических терминалях, нейронах надпочечников, слюнных желез, кожи и т.д. [20, 36, 40]. На этой стадии, по-видимому, имеется определенная хронологическая и топическая последовательность вовлечения различных отделов нервной системы, которая требует уточнения [41].

Основные премоторные симптомы латентной фазы нейродегенеративного процесса при БП, возникающие в результате поражения структур периферической и центральной нервной системы, представлены в табл. 2. Исходя из этого перечня и современных возможностей прижизненной идентификации церебральных изменений, свойственных БП, все известные биомаркеры данного заболевания могут быть разделены на две большие группы: клинико-физиологические и нейровизуализационные.

*Клинико-физиологические биомаркеры БП.* Клинико-физиологические биомаркеры БП являются недостаточно специфичными, но при этом легко определяемыми на практике. Повышение их чувствительности и информативности происходит благодаря постепенному внедрению новых инструментальных технологий скрининга, позволяющих объективизировать и измерять количественно оцениваемые показатели [78].

Одним из наиболее ранних проявлений премоторной стадии БП, возникающим ориентировочно за 15–20 лет до постановки диагноза, является нарушение вегетативных функций, обусловленное вовлечением в патологический процесс кишечных и тазового сплетений, блуждающего нерва, симпатических ганглиев и их терминалей [20]. В целом, агрегаты α-синуклеина выявляются в периферической вегетативной нервной системе у 9–17% здоровых лиц, причем у заметной части из них регистрируются те или иные премоторные проявления либо (спустя 30 месяцев после проведенной биопсии) «мягкие» симптомы паркинсонизма [48]. Типичными являются желудочно-кишечные (констипация, гипосаливация и др.), урогенитальные, сердечно-сосудистые расстройства, себорея, нарушение симпатической иннервации кожи. В проспективных исследованиях наиболее четко прослежен риск БП у неврологически здоровых лиц, имеющих склонность к запорам:

- риск развития БП у лиц, имеющих <1 перистальтического движения кишечника в день, в 2,7–4,1 раза выше по сравнению с людьми с более активной перистальтикой [9];
- помимо доказанной связи с развитием Леви-патологии, констипация также ассоциирована со сниженной плотностью нигральных нейронов (вне зависимости от наличия или отсутствия телец Леви на секции) [55].

В качестве доступной и объективной технологии скрининга лиц, имеющих высокий риск БП, предложен малоинвазивный тест, основанный на проведении игольчатой биопсии кожи или подчелюстной слюнной железы с целью иммуногистохимического выявления депозитов  $\alpha$ -синуклеина в периферических вегетативных нейронах [13, 62]. Показано, что практически во всех исследованных случаях БП имело место накопление  $\alpha$ -синуклеина в структурах эпидермиса, дермы (особенно – в клетках жировых и потовых желез) и слюнной железы. При этом установлены четкие дифференциально-диагностические отличия первичного паркинсонизма и синдромов паркинсонизм-плюс, что позволяет считать предложенный тест весьма перспективным для ранней идентификации пациентов с БП и лиц «высокого риска» в латентной стадии нейродегенеративного процесса [13].

Весьма ранним признаком дисфункции периферической вегетативной нервной системы в латентной стадии БП является симпатическая денервация миокарда. Она возникает вследствие дегенерации дистальных участков аксонов симпатических волокон, иннервирующих сердечную мышцу, с появлением в них агрегатов  $\alpha$ -синуклеина и телец Леви [57, 78]. Эти изменения могут быть выявлены при проведении сцинтиграфии миокарда с изотопом  $^{123}\text{I}$  – аналогом нордреналина: уже в самой ранней стадии болезни имеет место снижение захвата и ускоренное «вымывание» изотоба из миокардиального компартмента [73]. Десимпатизация сердца относительно специфична именно для «болезней телец Леви» и не встречается при мультисистемной атрофии и прогрессирующем надъядерном параличе.

Более простыми, хотя и существенно менее информативными, методами диагностики вегетативной дисфункции при БП, в т.ч. в ранней и «предранней» стадиях нейродегенеративного процесса, являются специальные опросники (SCOPA-AUT и др.), ЭКГ (снижение вариабельности сердечного ритма), мониторинг артериального давления (выявление «скрытых» эпизодов ортостатической гипотензии), исследование кожных симпатических вызванных потенциалов и т.д.

С середины 1990-х гг. много внимания уделяется такому сенсорному маркеру БП, как нарушение обоняния. Оно выявляется у 90–95% пациентов с БП, связано с дегенеративными изменениями в обонятельных структурах основания мозга и появляется в среднем за 10–13 лет до манифестации двигательной симптоматики [25, 33]. Показано, что снижение обоняния характерно для БП и болезни диффузных телец Леви, но не для других паркинсонических синдромов (прогрессирующий надъядерный паралич и т.д.) [57]. У пациентов с БП степень гипосмии коррелирует с основными двигательными и недвигательными проявлениями БП, такими как нарушение поведения в фазу «быстрого» сна и др., а также с дисфункцией дофамина по данным ОФЭКТ [14]. Лица со сниженной функцией обоняния имеют более высокий риск БП либо выявления

телец Леви на аутопсии: так, по данным обширного проспективного исследования в Гонолулу, риск развития БП у неврологически здоровых людей с гипосмией возрастает в 5 раз [63]. У ближайших родственников больных БП гипосмия повышает риск развития заболевания в ближайшие 2 года на 10–20% [58]. Точность оценки степени и характера гипосмии значительно повышается при использовании специальных тестов – UPSIT (Пенсильванский тест), Sniffin Sticks и др. Несмотря на неспецифичность данного симптома, исследование обонятельных функций является одним из наиболее доступных на практике маркеров «паркинсонического» нейродегенеративного процесса. Согласно полученным нами результатам [1], у 90% пациентов с БП имеется снижение обоняния по данным применения теста Sniffin Sticks: данный тест эффективно выявляет характер гипосмии по трем параметрам – порогу, дифференциации и идентификации запахов. Нами показано, что для выявления гипосмии у пациентов с БП наиболее показателен идентификационный тест. Интересно, что обонятельная функция при эссенциальном треморе оказалась сохранной, поэтому установление четкого алгоритма ольфакторного тестирования может существенно помочь в ранней дифференциальной диагностике БП и идентификации ее латентной стадии [1, 25].

Другим недавно описанным сенсорным расстройством, выявляемым в т.ч. и в латентной стадии нейродегенеративного процесса при БП, является ухудшение цветового зрения: снижение дискриминации цветов и контрастной чувствительности [56, 78]. Это наблюдение подтверждает факт дофаминовой модуляции цветовой системы сетчатки глаза: по-видимому, недостаточность ретинального дофамина избирательно производит определенные простран-

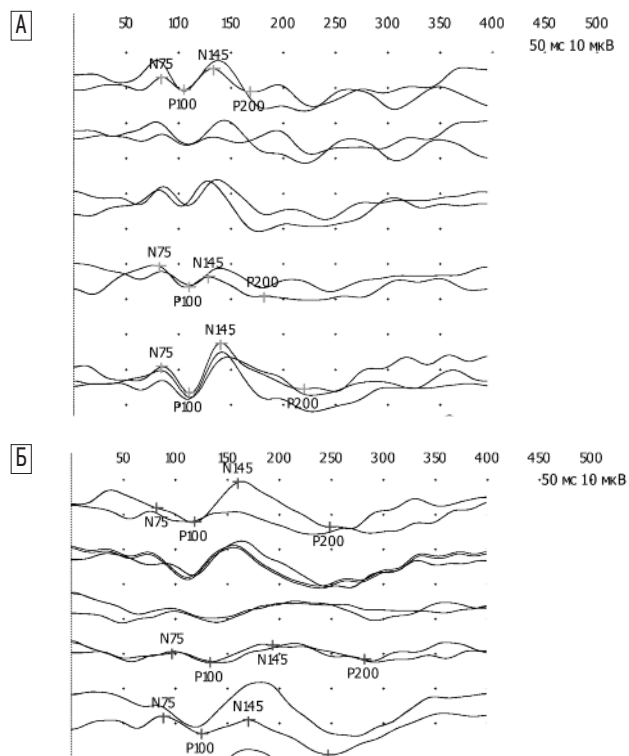


рис. 8: Регистрация нарушений дофаминергической модуляции сетчатки при БП с помощью цветовых вызванных потенциалов.

А – норма; Б – пациент с БП: отчетливо определяется дезорганизация и снижение амплитуды пика P100, а также увеличение латентности основных пиков.

ственно-временные нарушения функции ганглиозных клеток [52]. Интересно, что параллельно у пациентов с БП может наблюдаться истончение и дегенерация сетчатки, но без четких признаков снижения остроты зрения [52]. Для объективизации указанных нарушений все шире начинают применяться такие современные технологии, как оптическая когерентная томография, мультифокальная электро-ретинография, электроокулография, цветовые вызванные потенциалы. По нашим собственным данным [7], при исследовании цветовых вызванных потенциалов у больных БП (с отменой всех дофаминергических препаратов за 12 часов до тестирования) амплитуда пика P100 на разные виды цветового шахматного паттерна оказалась статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми испытуемыми, латентность пика P100 на черно-зеленый и черно-белый паттерн в группе БП была значимо удлиненной, а также наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению латентности на черно-красный и черно-синий паттерны (рис. 8).

Расстройства сна различного характера – хорошо известные немоторные проявления БП, которые могут задолго предшествовать манифестации двигательной фазы болезни [33, 36, 57]. Связаны они, главным образом, с поражением ядер ретикулярной формации мозгового ствола. Основное предиктивное значение имеет *патологическое поведение в фазе «быстрого» сна (REM)*. Эти резкие, размашистые движения, происходящие в момент быстрых движений глазных яблок (т.е. в тот момент, когда при нормальной структуре сна должна иметь место мышечная атония) в развернутой стадии БП наблюдаются у 15–33% пациентов, а с учетом субклинических форм, определяемых только при полисомнографии, – у 58% больных [47]. Следующие факты подчеркивают чрезвычайно большую роль данной парасомнии:

- патологическое поведение в REM-фазе сна у 20–48% пациентов с БП предшествует двигательной симптоматике в среднем на 3–13 лет [38], но есть и данные о появлении REM-нарушений еще за несколько десятилетий (!) до развития клиники БП или других форм синуклеинопатий [23];
- патологическое поведение в REM-фазе сна с вероятностью 38–65% предвещает последующее развитие синуклеинопатий – БП, деменции с тельцами Леви или множественной системной атрофии [57];
- у пациентов с изолированными патологическими движениями в REM-фазе сна выявляется снижение пресинаптического оборота стриатного транспортера дофамина по данным ОФЭКТ [26], что позволяет говорить о патогенетической взаимосвязи между обсуждаемой парасомнией и БП.

Таким образом, расстройства поведения в REM-фазе сна представляют собой, пожалуй, наиболее убедительный не двигательный маркер риска БП: по самым скромным оценкам, свыше трети всех лиц с наличием данного феномена заболевают БП на протяжении 12 лет наблюдения [59]. Клиническая значимость ранней диагностики феномена патологического поведения в REM-фазе сна не вызывает сомнений. Это может проводиться посредством специальных опросников либо, предпочтительнее, с помощью технологии *полисомнографии* в специализированной лаборатории.

К характерным не двигательным симптомам БП, которые могут выявляться чрезвычайно рано, относят аффектив-

ные расстройства и, в первую очередь, депрессию. В начальной стадии заболевания она встречается почти у трети пациентов [57, 78]. Считается, что депрессия и другие аффективные расстройства при БП связаны с вовлечением ряда норадреналин- и серотонинергических структур ствола головного мозга (голубого пятна, ядер шва) и дофаминовой недостаточностью в мезолимбической системе [33]. Многие наблюдения подтверждают неслучайность ассоциации аффективных расстройств и риска развития БП:

- лица с депрессией имеют повышенный в 2,2–3,2 раза риск развития БП по сравнению с людьми без аффективных расстройств (в среднем 9,2% vs 4,0%) [57];
- депрессия и чувство тревоги могут манифестировать за 10–20 лет до дебюта БП, но их частота особенно повышается за 3–6 лет до постановки клинического диагноза [39];
- частота депрессии повышена у родственников пациентов с БП [12].

Своевременное выявление и коррекция депрессии, тревожности, апатии, эмоциональной лабильности и т.п. весьма важны, поскольку аффективные нарушения существенно влияют на качество жизни, характер течения БП (более злокачественный при наличии депрессии) и прогноз (повышенная смертность в группе больных с наличием аффективных расстройств) [57]. Диагностика этих расстройств осуществляется с помощью большого числа валидированных клинических шкал и опросников.

Описан целый ряд других клинических маркеров прогрессирования патологического процесса в латентной стадии БП, которые становятся очевидными по мере распространения нейродегенерации и приближения момента манифестации основных двигательных симптомов заболевания. В их числе – скелетно-мышечные и другие болевые синдромы [31], тонкие нарушения моторики, саккадических движений глазных яблок и т.п. [36]. Многолетний опыт работы Отдела исследований мозга Научного центра неврологии РАМН показывает, что детальное нейрофизиологическое и нейрокибернетическое тестирование с помощью современных технологий не только вносит серьезный вклад в оценку патофизиологии нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа, но и позволяет уверенно идентифицировать ряд скрытых проявлений латентной стадии БП [2].

По данным E.G. Gonera et al. (1997), из-за возникающих проблем с болью, многообразными вегетативными расстройствами, эмоциональной подавленностью и т.п. пациенты за 4–6 лет до начала клинической стадии БП достоверно чаще посещают врачей различных специальностей (терапевтов, ревматологов, кардиологов, неврологов) по сравнению с контрольной группой. Все это свидетельствует о наступлении *продромальной фазы* БП, продолжительность которой составляет в среднем около 5 лет.

*Нейровизуализационные биомаркеры БП.* «Золотым стандартом» диагностики нигростриатной дисфункции и подтверждения диагноза БП остаются методы радиоизотопной нейровизуализации – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). С их помощью возможно изучение захвата/декарбокслирования дофа-препарата ( $^{18}\text{F}$ -дофа) и захвата лигандов транспортера дофамина ( $\beta$ -СИТ) пресинаптическими окончаниями, либо связывания лиганда дофамина ( $^{11}\text{C}$ -раклоприд) постсинаптическими D2-рецепторами.

Специфические для БП изменения дофаминового обмена в базальных ганглиях визуализируются за 4–6 лет до начала клинической стадии болезни [76]. Методы ПЭТ/ОФЭКТ при БП позволили продемонстрировать прогрессирующее снижение интенсивности сигнала от полосатого тела со скоростью 3–9% в год (в норме – 0–2,5%) [46]. Показана хорошая корреляция между интенсивностью сигнала, тяжестью двигательных нарушений и их сторонностью, а также установлено, что появление первых симптомов БП наблюдается при снижении дофаминергического обмена в striatum на ~40–60% [34, 76]. Чувствительность данных технологий в дифференцировании БП от эссенциального тремора и нормального возрастного контроля составляет около 90%. Именно применение ПЭТ и ОФЭКТ позволило разработать концепцию так называемого «синдрома SWEDD» (от англ.: *Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit* – «*томограммы без признаков дофаминергического дефицита*»): речь идет о заболеваниях, которые внешне проявляются типичным синдромом первичного паркинсонизма, но при этом характеризуются нормальным метаболизмом дофамина в nigrostriатной системе [29]. Такие случаи (около 4–15% клинически диагностированной БП) представляют собой проявления эссенциального тремора, дистонии или других заболеваний.

Можно заключить, что ПЭТ и ОФЭКТ позволяют достоверно диагностировать латентную и клиническую стадии БП и проводить мониторинг патологического процесса в nigrostriатной системе. Однако они сложны и дороги в эксплуатации, что пока не позволяет рассчитывать на их внедрение в широкую клиническую практику.

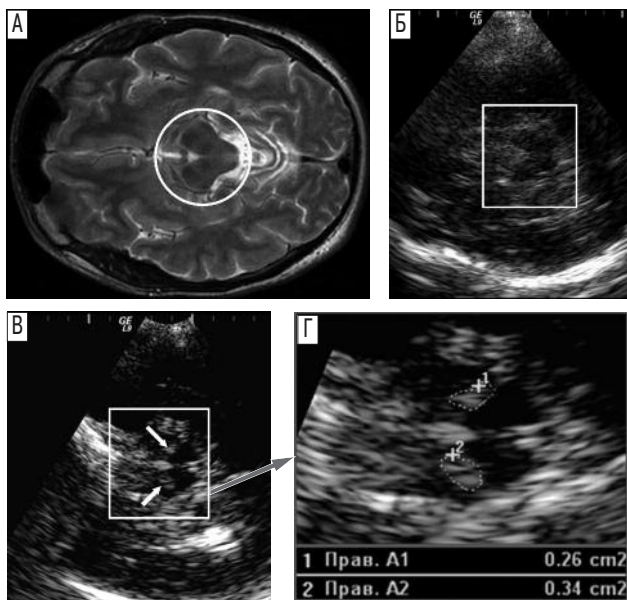


рис. 9: Гиперэхогенность черной субстанции при БП: транскраниальная сонография в плоскости сканирования среднего мозга.

А – МРТ-снимок (аксиальная проекция); Б – транскраниальная сонография (В-режим) в аналогичной плоскости и области исследования (обведена область среднего мозга – ножки мозга визуализируются в виде характерной «бабочки»); показана нормальная по эхогенности картина среднего мозга; В – двусторонняя гиперэхогенность черной субстанции (стрелки) у пациента с БП; Г – увеличенное изображение среднего мозга с планиметрическим измерением площади гиперэхогенного сигнала.

Перспективным и доступным методом прижизненной диагностики изменений в веществе мозга, характерных для БП и других экстрапирамидных заболеваний, является транскраниальная сонография [84]. Согласно результатам многочисленных исследований, ультразвуковое сканирование у пациентов с «достоверной» БП позволяет визуализировать весьма специфичный признак – *гиперэхогенность черной субстанции* как результат избыточного накопления железа (рис. 9): повышенная эхогенность в области черной субстанции среднего мозга (площадь  $\geq 0,20$  см<sup>2</sup> хотя бы с одной стороны) выявляется более чем у 95% больных БП и рассматривается в качестве ультразвукового маркера предрасположенности к развитию данного заболевания [16, 81, 84]. У здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, гиперэхогенность черной субстанции выявляется не более чем 10% случаев. Есть данные, что гиперэхогенность черной субстанции может быть визуализирована уже в ранней и латентной стадиях «паркинсонического» нейродегенеративного процесса, в т.ч. у лиц с высоким генетическим риском БП [65, 84]. В наших собственных исследованиях были четко показаны практическая применимость и высокий потенциал транскраниальной сонографии в решении сложных диагностических и прогностических вопросов БП, а также ее высокая чувствительность, специфичность и воспроизводимость [8]. Это позволяет рассматривать данную технологию и выявление характерной для БП гиперэхогенности черной субстанции в качестве одного из ключевых звеньев алгоритма, направленного на скрининг лиц «высокого риска» в популяции.

В последние годы был предложен ряд новых технологий и режимов МРТ-нейровизуализации, расширяющих возможности ранней диагностики БП (визуализация избытка железа в составе ферритина, определение площади черной субстанции, воксел-ориентированная морфометрия головного мозга, МР-трактография с определением характеристик nigrostriатного пути и др.) [66, 76, 77]. Методом функциональной МРТ уже в самой ранней стадии нейродегенеративного процесса показана динамическая реорганизация сенсомоторной коры и других отделов мозга [44]. Можно рассчитывать, что эти и другие современные технологии будут играть все более заметную роль в определении лиц с высокой вероятностью развития БП, особенно в сочетании с рядом интенсивно исследуемых сегодня биохимических и молекулярных биомаркеров «паркинсонической» нейродегенерации (уровень  $\alpha$ -синуклеина в биологических жидкостях, транскрипционный анализ периферической крови, протеомный анализ белков плазмы крови и цереброспинальной жидкости и др.) [42, 60].

*Общий алгоритм идентификации латентной стадии БП.* Комбинация представленных выше биомаркеров БП существенно повышает достоверность ранней и доклинической диагностики заболевания, о чем свидетельствует ряд наблюдений: сочетание различных не двигательных проявлений БП со снижением дофаминового обмена у неврологически здоровых людей, наличие определенной ассоциации между гиперэхогенностью черной субстанции, выявляемой в общей популяции, и снижением у соответствующих лиц уровня захвата <sup>18</sup>F-дофа по данным ПЭТ и т.д. [15, 26, 59]. Поэтому ключевым вопросом при разработке системы прогнозирования высокого риска БП и ранней диагностики нейродегенеративного процесса в его латентной стадии является определение рациональной совокупности наиболее информативных и доступных методов исследования, обладающих достаточной специфичностью и чувствительностью. Чаще всего в этих исслед-



дованиях различными группами применяется двух-трех-этапный подход:

1. Первоначально проводится скрининг простыми и воспроизводимыми методами — исследование обоняния, цветовосприятия и т.д. По данным N.J. Diederich et al. (2010), дискриминационная сила премоторных тестов при БП составляет для зрительного дефицита — 0,83, для гипосмии — 0,81, для дизавтономии — 0,80 и т.д.
2. Далее в предварительно отобранной («обогащенной») группе пациентов применяются более специфичные и сложные диагностические методики — полисомнография (выявление характерных нарушений в REM-фазе сна), транскраниальная сонография, скинтиграфия миокарда.
3. Наконец, уже в сравнительно узкой группе «высокого риска» на последнем этапе может проводиться ПЭТ/ОФЭКТ-исследование, окончательно подтверждающее наличие субклинических нарушений обмена дофамина.

В качестве скринируемых когорт могут обследоваться: а) лица из общей популяции; б) лица с уже имеющимися факторами риска (пестициды, не-курение, избыток Fe и т.п.); в) родственники больных БП; г) носители мутаций в генах паркинсонизма. Типичным примером такой стратегии является исследование PRIPS, предварительные результаты которого только что опубликованы: авторами на протяжении 3-х лет наблюдались 1847 лиц без признаков БП, у которых оценивались возраст, пол, семейный анамнез, функция обоняния, состояние двигательных функций и экзогенность черной субстанции [17]. Было установлено, что для 11 пациентов, которые в период наблюдения заболели БП, наиболее показательными были три шага — пре-скрининг по возрасту, первичный скрининг по наличию положительного семейного анамнеза и/или гипосмии, вторичный скрининг по наличию гиперэхогенности черной субстанции. Такая комбинация признаков показала чувствительность — 80,0%, специфичность — 90,6% и положительную предиктивную ценность — 6,1%, что существенно превышает аналогичные показатели для любого изолированного скринингового инструмента. В настоящее время в мире проводятся еще несколько крупных мультицентровых проспективных исследований, использующих в различных модификациях указанную стратегию выявления лиц в латентной стадии БП (ASAP, PARS, TREND и др.), результаты которых ожидаются с большим интересом [74].

На протяжении 2-х лет совместно с лабораторией эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы Научного центра неврологии РАМН (проф. Ю.Я. Варакин) нами впервые в стране реализуется комплексное проспективное обсервационное исследование, направленное на разработку оптимального алгоритма выявления в популяции лиц с высокой вероятностью развития БП — пациентов в латентной (премоторной) стадии нейродегенеративного процесса. В программу скрининга вошли 180 неврологически здоровых индивидов (мужчин — 94, женщин — 86, средний возраст — 54 года). С учетом возможностей Центра и для повышения эффективности формирования группы риска нами был использован оригинальный двухэтапный подход, отличающийся от широко принятых в мире технологий популяционного скрининга (рис. 10).



рис. 10: Используемый алгоритм выявления лиц, имеющих высокий риск развития БП (технология идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса).

1. На первом этапе в случайной выборке лиц применяются две наиболее информативные (из имеющихся в нашем распоряжении) технологии, которые позволяют выявить у обследуемых людей состояния, достоверно ассоциированные с повышенным риском БП — гиперэхогенность черной субстанции (при наличии височного УЗИ-окна) и/или носительство мутаций в основных генах паркинсонизма (*LRRK2*, *GBA*, *PRKN*). В результате формируется группа «первичного риска» БП, а общий размер соответствующей выборки, подлежащей особенно детальному наблюдению, уменьшается в 8–10 раз.
2. На втором этапе у сравнительно небольшого числа носителей факторов первичного риска оценивается вся совокупность немоторных симптомов (включая применение как специальных опросников, так и рассмотренных выше технологий — количественной ольфактометрии, цветовых вызванных потенциалов) и наличие тонких субклинических отклонений в двигательной сфере (анализ траектории движений на специальном аппаратно-программном комплексе, саккадометрия и т.д.). В результате дополнительного выявления одного или нескольких указанных «малых» (вторичных) биомаркеров формируется группа «высокого риска» БП.

Дальнейшее проспективное наблюдение позволит уточнить наиболее значимую комбинацию биомаркеров для популяционного скрининга латентной стадии нейродегенеративного процесса при БП. Именно в этих случаях при появлении в будущем соответствующих патогенетических препаратов может быть реализована стратегия превентивной нейропротекции.

## Список литературы

1. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А. и др. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2012; 1: 10–14.
2. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л. и др. Анализ траектории движений для раннего обнаружения нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (по материалам II Национального конгресса). М., 2011: 145–149.
3. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А. Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2010; 4: 10–14.
4. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А., Иллариошкин С.Н. Доклиническая стадия болезни Альцгеймера. Неврол. журн. 2012; 2: 39–44.
5. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
6. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011; 41–47.
7. Федин П.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В. и др. Новые возможности диагностики нарушений цветовосприятия у пациентов с болезнью Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (по материалам II Национального конгресса). М., 2011: 328.
8. Федотова Е.Ю., Четкин А.О., Шадрина М.И. и др. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 1: 49–55.
9. Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 2001; 57: 456–462.
10. Abdulkadir A., Ronneberger O., Wolf R.C. et al. Functional and structural MRI biomarkers to detect pre-clinical neurodegeneration. Curr Alzheimer Res. 2013; 10: 125–134.
11. Aizenstein H.J., Nebes R.D., Saxton J.A. et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch. Neurol. 2008; 65: 1509–1517.
12. Arabia G., Grossardt B.R., Geda Y.E. et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64: 1385–1392.
13. Beach T.G., Adler C.H., Dugger B.N. et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2013; 72: 130–136.
14. Berendse H.W., Roos D.S., Rajmakers P., Doty R.L. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 2011; 310: 21–24.
15. Berg D., Becker G., Zeiler B. et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. Neurology 1999; 53: 1026–1031.
16. Berg D., Behnke S., Seppi K. et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2013; 28: 216–219.
17. Berg D., Godau J., Seppi K. et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2013; 20: 102–108.
18. Bourgeat P., Chetelat G., Villemagne V. L. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. Neurology 2010; 74: 121–127.
19. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging 2003; 24: 197–211.
20. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. Neurosci. Lett. 2006; 396: 67–72.
21. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi M.H. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia 2007; 3: 186–191.
22. Buerger K., Zinlowski R., Teipel S.J. et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. Arch. Neurol. 2002; 59: 1267–1272.
23. Claassen D.O., Josephs K.A., Ahlskog J.E. et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. Neurology 2010; 75: 494–499.
24. Diederich N.J., Pieri V., Hipp G. et al. Discriminative power of different nonmotor signs in early Parkinson's disease. A case-control study. Mov. Disord. 2010; 25: 882–887.
25. Doty R.L. Neurology of olfaction. NY, 2009.
26. Eisensehr I., Linke R., Tatsch K. et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. Sleep 2003; 26: 507–512.
27. Fagan A.M., Mintun M.A., Shah A.R. et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau181 increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. EMBO Mol. Med. 2009; 1: 371–380.
28. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain 1991; 114: 2283–2301.
29. Fekete R., Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; 26: 391–398.
30. Galvin J.E., Powlishta K.K., Wilkins K. et al. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. Arch. Neurol. 2005; 62: 758–765.
31. Gonera E.G., van't Hof M., Berger H.J. et al. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1997; 12: 871–876.
32. Greenbaum L., Lorberboym M., Melamed E. et al. Perspective: identification of genetic variants associated with dopaminergic compensatory mechanisms in early Parkinson's disease. Frontiers Neurosci. 2013; 7: Article 52 (doi: 10.3389/fnins.2013.00052).
33. Grinberg L.T., Rueb U., di Lorenzo Alho A.T., Heinsen H. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. J. Neurol. Sci. 2010; 289: 81–88.
34. Guttman M., Burkholder J., Kish S.J. et al. [11C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naive Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold. Neurology 1997; 48: 1578–1583.
35. Hampel H., Buerger K., Zinkowski R. et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61: 95–102.
36. Hawkes C.H., Tredici K.D., Braak H. A timeline for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2010; 16: 79–84.
37. Hedden T., Van Dijk K. R. A., Becker J. A. et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. J. Neurosci. 2009; 29: 12686–12694.
38. Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol. 2006; 5: 572–577.
39. Ishihara L., Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. Acta Neurol. Scand. 2006; 113: 211–220.
40. Jellinger K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. J. Neurol. Sci. 2011; 310: 107–111.
41. Jellinger K.A. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. Mov. Disord. 2012; 27: 8–30.
42. Karlsson M.K., Sharma P., Aasly J. et al. Found in transcription: Accurate Parkinson's disease classification in peripheral blood. J. Park. Dis. 2013; 3: 19–29.

43. *Kasten M., Chade A., Tanner C.M.* Epidemiology of Parkinson's disease. In: Parkinson's disease and related disorders. Advances in neurology, Vol.83, Part 1 (ed. W.C.Koller, E.Melamed). Edinburgh: Elsevier, 2007: 129–151.
44. *Kojovic M., Bologna M., Kassavetis P. et al.* Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1441–1448.
45. *Kuo Y.M., Emmerling M.R., Vigo-Pelfrey C. et al.* Water-soluble Abeta (N-40, N-42) oligomers in normal and Alzheimer disease brains. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 4077–4081.
46. *Marek K., Innis R., van Dyck C. et al.* [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089–2094.
47. *Marion M.H., Qurashi M., Marshall G., Foster O.* Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J. Neurol.* 2008; 255: 192–196.
48. *Minguez-Castellanos A., Chamorro C.E., Escamilla-Sevilla F. et al.* Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology* 2007; 68: 2012–2018.
49. *Morris J.C., Price J.L.* Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 17: 101–118.
50. *Morris J.C., Roe C.M., Grant E.A. et al.* Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1469–1475.
51. *Morris J.C., Roe C.M., Xiong C. et al.* APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 122–131.
52. *Moschos M.M., Tagaris G., Markopoulos I. et al.* Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *J. Ophthalmol.* 2011; 21: 24–29.
53. *Mosharov E.V., Larsen K.E., Kanter E. et al.* Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and alpha-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron* 2009; 62: 218–229.
54. *Oh H., Mormino E.C., Madison C., Hayenga A. et al.* beta-Amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal aging. *Neuroimage* 2011; 54: 1887–1895.
55. *Petrovitch A., Abbott R.D., Ross G.W. et al.* Bowel movement frequency in late-life and substantia nigra neuron density at death. *Mov. Disord.* 2008; 24: 371–376.
56. *Pieri V., Diederich N.J., Raman R., Goetz C.G.* Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2000; 172: 7–11.
57. *Poewe W.* Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15 (Suppl.1): 14–20.
58. *Ponsen M.M., Stoffers D., Boon J. et al.* Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 173–181.
59. *Postuma R.B., Montplaisir J.* Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 (Suppl. 3): S105–109.
60. *Potter W.Z.* Mining the secrets of the CSF: developing biomarkers of neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3051–3053.
61. *Price J.L., Ko A.I., Wade M.J. et al.* Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1395–1402.
62. *Rodriguez-Levya I., Renteria-Palomo A.A., Valdes Rodriguez R. et al.* Utility of alpha-synuclein as an early diagnostic marker in skin of patients with Parkinson's disease and parkinsonism plus syndromes. In: 15th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders: Late breaking abstracts. Toronto, 2011: 6 (LB11).
63. *Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al.* Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 167–173.
64. *Rowe C.C., Ellis K.A., Rimajova M. et al.* Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol. Aging* 2010; 31: 1275–1283.
65. *Ruprecht-Dörfler P., Berg D., Tucha O. et al.* Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003; 18: 416–422.
66. *Schuff N.* Potential role of high-field MRI for studies in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24 (Suppl.2): S684–S690.
67. *Selkoe D.J.* Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav. Brain Res.* 2008; 192: 106–113.
68. *Shaw L.M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M. et al.* Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 403–413.
69. *Sheline Y.I., Raichle M.E., Snyder A.Z. et al.* Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 584–587.
70. *Shim Y.S., Morris J.C.* Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. *J. Clin. Neurol.* 2011; 7: 60–68.
71. *Small S.A., Duff K.* Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 2008; 65: 534–542.
72. *Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al.* Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 2: 280–292.
73. *Spiegel J., Möllers M.O., Jost W.H. et al.* FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 552–561.
74. *Stern M.B., Siderowf A.* Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Mov. Disord.* 2010; 25 (Suppl. 1): S89–S93.
75. *Stern Y.* Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006; 20: 112–117.
76. *Stoessl A.J., Martin W.W., McKeown M.J., Sossi V.* Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 987–1001.
77. *Tessa C., Gianelly M., Della Nave R.* A whole-brain analysis in de novo Parkinson disease. *AJNR* 2008; 29: 674–680.
78. *Uc E.Y., Tippin J., Chou K.L. et al.* Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. Neurol. Review* 2012; 7: 35–40.
79. *Vaishnavi S.N., Vlassenko A.G., Rundle M.M. et al.* Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 17757–17762.
80. *Villemagne V.L., Pike K.E., Chetelat G. et al.* Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2011; 69:181–192.
81. *Vlaar A.M.M., Bouwmans A., Mess W.H. et al.* Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. A systematic review. *J. Neurol.* 2009; 256: 530–538.
82. *Vlassenko A.G., Mintun M.A., Xiong C. et al.* Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal PIB data. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 857–861.
83. *Vlassenko A.G., Vaishnavi S.N., Couture L. et al.* Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-beta (Abeta) deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 17763–17767.
84. *Walter U., Behnke S., Eyding J. et al.* Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med. Biol.* 2007; 33: 15–25.

## Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process

S.N. Illarioshkin, A.G. Vlassenko, E.Yu. Fedotova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow);  
Department of Radiology, Washington University School of Medicine (St. Louis, MO, USA)*

**Key words:** neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, latent stage, biomarkers, population screening

A characteristic feature of neurodegenerative diseases is the presence of a long-term latent stage, while manifestation of symptoms occurs after 40–60% cells loss in vulnerable neuron populations. Therefore, potential for neuroprotection is maximal just at the latent stage of the process. In this paper, current technologies of presymptomatic diagnosis of the two most common neurodegenerative disorders, Alzheimer's and Parkinson's disease, are presented. On the basis of our own experience and

data from the literature it is shown that neuroimaging methods (identification of beta-amyloid in the brain, or phenomenon of hyperechogenicity of the s.nigra, etc) in combination with a number of neurophysiological and molecular/pathobiochemical tests are principal in revealing persons with high risk of these disorders. Validation of biomarkers under discussion and their integration into uniform diagnostic screening algorithms is at present one of the most actual fields of neurology.

**Контактный адрес:** Иллариошкин Сергей Николаевич – докт. мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. отделом исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-43, факс: +7 (495) 490-20-02; e-mail: sni@neurology.ru;

Власенко А.Г. – доц. отд. радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета;

Федотова Е.Ю. – науч. сотр. V неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.