

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	21
Предисловие	29
Введение	33
Глава 1. Нейродегенеративные заболевания. Общая характеристика (Поспелова М. П., Топузова М. П., Самочерных К. А., Николаева А. Э., Лепехина А. С.)	39
Глава 2. Молекулярные и генетические основы развития нейродегенера- ции (Чербилло К. К., Назаров В. Д., Лапин С. В.)	51
Глава 3. Болезнь Альцгеймера (Емелин А. Ю., Воробьев С. В.)	56
Глава 4. Заболевания, связанные с фокальной кортикальной дегенерацией (Воробьев С. В., Емелин А. Ю.)	77
4.1. Фронтотемпоральная дегенерация	77
4.2. Первичная прогрессирующая афазия	86
Глава 5. Болезнь Паркинсона (Муружеева З. М., Карпенко М. Н.)	94
Глава 6. Другие нейродегенеративные заболевания с поражением экстра- пирамидной системы	126
6.1. Мультисистемная атрофия (Топузова М. П., Шустова Т. А.)	126
6.2. Прогрессирующий надъядерный паралич (Топузова М. П.)	146
6.3. Кортикобазальная дегенерация (Мальшев С. М.)	160
6.4. Деменция с тельцами Леви (Малько В. А.)	167
Глава 7. Наследственные нейродегенеративные заболевания	186
7.1. Болезнь Гентингтона (Панина Е. Б., Назаров В. Д., Михеева А. Г., Шустова Т. А.)	186
7.2. Гепатолентикулярная дегенерация (Федорова Т. Ф., Карасева М. Ю., Панина Е. Б.)	221
7.3. Болезнь Фара (идиопатическая кальцификация базальных ганглиев) (Воробьев С. В., Емелин А. Ю.)	322
7.4. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (Воробьев С. В., Терновыx И. К.)	326
7.5. Болезнь Ниманна — Пика (Портик О. А., Воробьев С. В.)	330
Глава 8. Болезни двигательного нейрона	333
8.1. Боковой амиотрофический склероз (Алексеева Т. М., Демешонок В. С., Власенко А. И., Попов К. Д.)	333
8.2. Спинальные мышечные атрофии (Алексеева Т. М., Назаров В. Д., Диль А. В., Власенко А. И., Попов К. Д.)	351

Глава 9. Рассеянный склероз (Бисага Г. Н., Малько В. А.)	377
Глава 10. Нейродегенерация при сосудистых заболеваниях головного мозга и сахарном диабете (Янишевский С. Н., Топузова М. П., Шустова Т. А.)	390
Глава 11. Нейродегенеративные изменения при некоторых психических расстройствах и эпилепсии	419
11.1. Нейродегенеративные изменения у пациентов с шизофренией (Абриталин Е. Ю., Тарумов Д. А., Грачев Г. И., Маркин К. В., Пучков Н. А.)	419
11.2. Нейродегенеративные изменения при аддитивных расстройствах (Тарумов Д. А., Абриталин Е. Ю., Абдулаев Ш. К., Труфанов А. Г., Колесникова А. О.)	429
11.3. Нейродегенерация и эпилепсия (Мальшев С. М., Ситовская Д. А.)...	437
Глава 12. Новые подходы в визуализации нейродегенеративных заболеваний. Коннектом и коннектопатии (Поспелова М. Л., Ефимцев А. Ю., Труфанов Г. Е., Иванова Н. Е.)	450
Глава 13. Роль инфекционного фактора в развитии нейродегенерации (Скрипченко Е. Ю., Скрипченко Н. В., Воробьев С. В., Иванова Г. П., Лобзин В. Ю., Маркова К. В., Астапова А. В., Голубева А. В.)	473

Глава 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

4.1. Фронтотемпоральная дегенерация

Фронтотемпоральная дегенерация (ФТД) представляет собой особую группу заболеваний, основу клинической картины которых составляет сочетание неврологического симптома, когнитивных нарушений в варианте «лобной дисфункции», изменений личности и поведения. Морфологическим субстратом при данной группе заболеваний являются локальная атрофия корковых структур лобной и височной долей.

В настоящее время с учетом схожести определенных нейропатологических, гистологических, а также структурно-анатомических особенностей выделяют три основных подтипа ФТД и близких к ним форм (Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Воробьев С. В., 2019):

- 1) ФТД с поведенческими нарушениями;
- 2) семантический вариант первичной прогрессирующей афазии (ППА);
- 3)agrammaticкий вариант ППА.

Кроме того, выделены также три синдрома, ассоциированные с ФТД:

- 1) кортикобазальный синдром;
- 2) прогрессирующий надъядерный паралич;
- 3) ФТД, связанная с боковым амиотрофическим склерозом.

Как причина деменции ФТД рассматривается в 5–10 % случаев. При этом ее распространенность в человеческой популяции составляет до 33 случаев на 100 тыс. населения (Hogan D. B. [et al.], 2016). В то же время у лиц старше 70 лет распространенность снижается до 4 человек на 100 тыс. населения (Knopman D. S., Roberts R. O., 2011; Onyike C. U., Diehl-Schmid J., 2013). Первые признаки заболевания обычно проявляются достаточно рано, в возрасте 40–60 лет. На возраст старше 50 лет приходится до 13 % от всех случаев ФТД (Onyike C. U., Diehl-Schmid J., 2013). Средний возраст начала заболевания составляет 56 лет (Birkinen M. G. [et al.], 2018). Кроме того, распространенность различных вариантов ФТД также имеет определенные различия. Так, ФТД с поведенческими нарушениями встречается в 1,5–2,5 раза чаще, чем аграмматический вариант ППА и в 1,8–3 раза чаще по сравнению с семантическим вариантом ППА (Coyle-Grist I. T. [et al.], 2016).

В большинстве эпизодов этиология заболевания остается неизвестной. Однако в ряде случаев прослеживаются семейные формы. Рядом исследований установлено, что около 25 % случаев ФТД имеет связь с мутацией в генах програнулина,

а также *C9orf72*, приводящих к нарушению транспорта ряда веществ через клеточную мембрану и к патологической активации микроглии (Mizielinska S. [et al.], 2013; Paushter D. H. [et al.], 2018; Sakae N. [et al.], 2019). Помимо этого, в небольшом количестве случаев установлен аутосомно-доминантный тип наследования ФТД, сочетающейся с амиостатическим синдромом, для которого характерным является наличие дефекта 17-й хромосомы, приводящей к мутации гена *MAPT* (англ. *Microtubule Associated Protein Tau*), отвечающего за кодирование ассоциированного с микротрубочками τ -протеина (Strang K. H. [et al.], 2019).

При патоморфологическом исследовании для ФТД характерно развитие выраженной атрофии лобных и височных долей. В ткани головного мозга определяется снижение общего количества нейронов, спонгиозные изменения кортикальных структур, а также глиоз кортикальных и субкортикальных отделов (Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Воробьев С. В., 2019). Помимо этого, у части пациентов дегенеративные изменения затрагивают такие образования, как подкорковые структуры, бледные шары, таламус и ряд других (Яхно Н. Н. [и др.], 2010). В структуре ФТД выделено три основных варианта патоморфологических изменений (Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia, 1994): тип 1 характеризуется рядом неспецифических патоморфологических изменений, включающих глиоз, спонгиоз, нейрональную гибель, формирующихся в области лобных и височных долей, а также затрагивающих черную субстанцию и полосатые тела; тип 2, для которого типичным является развитие дегенеративных изменений в префронтальной коре и переднемедиальных отделах височной коры, а также наблюдаются признаки выраженного субкортикального глиоза. Кроме того, при данном типе отмечается формирование значительного количества так называемых телец Пика, которые являются измененными клетками баллонообразной формы с элементами центрального хроматолиза и эктопии ядер, а также τ -положительными включениями в цитоплазме. Такая специфичная патоморфологическая картина позволяет рассматривать данный вид заболевания как самостоятельную нозологическую форму, получившую название болезнь Пика. На их долю приходится до 45–50 % всех случаев заболевания. Для остальных вариантов характерным является наличие убиквитин-позитивных включений; тип 3 характеризуется сочетанием дегенеративных изменений лобно-височной локализации с поражением ядер подъязычного нерва, а также мотонейронов передних рогов спинного мозга, что приводит к развитию синдрома бокового амиотрофического склероза с мышечными атрофиями и фасцикуляциями. Помимо классификации, основанной на различиях клеточных изменений и топической локализации поражения, существует дополнительная градация, связанная с составом внутриклеточных цитоплазматических включений, согласно которой выделяют четыре основных типа: 1) τ -положительный и убиквитин-положительный, 2) τ -положительный, убиквитин-отрицательный, 3) τ -отрицательный и убиквитин-положительный 4) τ -отрицательный и убиквитин-отрицательный (Lovestone S. [et al.], 2002).

Течение клинической картины ФТД неуклонно прогрессирующее. При этом ее основу составляет сочетание когнитивных, поведенческих и эмоционально-волевых расстройств, являющихся превалирующими. Ядро ФТД с поведенческими

изменениями представлено проявлениями так называемой лобной дисфункции, в которых доминируют изменения личности и поведения, нарушения ориентации в пространстве, а также выраженные мнестические расстройства (Емелин А. Ю., Пыбина В. Ю., Воробьев С. В., 2019). Заболевание начинается постепенно, исподволь. В качестве первых проявлений обычно выступают медленно прогрессирующие изменения в эмоционально-волевой сфере, включающие снижение инициативы и действиям, апатию, уменьшение интереса к окружающему, качественное и количественное ухудшение эффективности социального взаимодействия (Васильев Е. Е., Левин О. С., 2014). На этом фоне пациенты теряют способность самостоятельного ведения каких-либо дел, становятся вялыми, безынициативными, утрачивают заинтересованность в результатах совершенной работы. В то же время при наличии достаточной внешней стимуляции способность совершать определенные действия сохраняется. Также отмечается снижение критики к своему состоянию, которое выражается в отсутствии какого-либо интереса к своей болезни. Возникает депрессия. Жалобы пациент не предъявляет или они в достаточной степени формализованы. В других случаях возможно начало с немотивированной тревоги, агитации, иногда появляются психические расстройства в виде бреда, галлюцинаций. У пациентов наблюдается расстройство пищевого поведения: повышается прожорливость, предпочтение сладких продуктов. Также наблюдается склонность к чрезмерному курению и злоупотреблению алкоголем. Отмечается нарушение правил личной гигиены, неряшливость, неопрятный внешний вид. В поведении наблюдается дурашливость, «плоский» юмор, сексуальная расторможенность, эйфория, отсутствие чувства такта и дистанции, нарушение принятых в обществе норм поведения (Яхно Н. Н. [и др.], 2010; Левин О. С., 2010). Кроме того, могут наблюдаться персеверации, которые имеют различные внешние эквиваленты — от простых двигательных актов до сложных действий и ритуалов. Пациент часто совершает бессмысленные действия, например, считает плитки паркета или цветы на обоях, прикасается к различным предметам. Могут наблюдаться «стоячие симптомы» — повторение определенных слов или фраз, лишенных всякого видимого смысла.

В интеллектуальной сфере отмечается снижение способности к абстрагированию, нарушается возможность обобщения понятий, распределения их на логические группы. Также нарушаются планирование своей деятельности, контроль за ее выполнением и характеристика полученных результатов. Особенно заметными являются изменения становятся при необходимости выполнения задач, требующих смены программы действия в процессе их выполнения, а также гибкости мышления и быстроты оценки меняющихся условий. Наблюдаются изменения и в сфере речи. Она становится конкретной и обедненной на синонимы и термины, снижается ее продуктивность. Часто отмечаются трудности с подбором определенных слов, застревания на определенных выражениях. Характерны повторы услышанного другими людьми (эхолоалия), а также собственных фраз и выражений (персеверации). На терминальной стадии речевые нарушения прогрессируют до степени мутизма. В когнитивном статусе отмечается явное превалирование интеллектуальных нарушений над расстройствами памяти. При этом сохраняется возможность пространственной ориентации даже на поздних стадиях заболевания.

При исследовании неврологического статуса возможно обнаружение очаговых симптомов, связанных с поражением лобных долей. В частности, выявляется симптомокомплекс астазии-абазии, проявляющийся невозможностью поддержания вертикальной позы, нарушением, неустойчивостью походки, ходьба становится шаркающая, мелкими шагами, так называемая «лисья походка». Появляются трудности инициации движений. Кроме этого, выявляются аксиальные рефлекссы, хватательные феномены, а также симптомы противодержания. Возможно нарушение функций тазовых органов.

Диагностика ФТД является комплексной и включает в себя анализ клинических а также нейровизуализационных данных. Достаточно широко в клинической практике для оценки топической локализации и выраженности очагов атрофии используется структурная магнитно-резонансная томография (МРТ). При этом обнаруживаются участки атрофии, которые затрагивают прежде всего лобную долю, в частности, орбитофронтальную и ростромедиальную префронтальную кору, а также островок (его дорсальную и вентральную части), переднюю и среднюю части поясной извилины, переднюю часть височной доли (Macfarlane M. D. [et al.], 2015; Chen Y. [et al.], 2018) (рис. 4.1).

Помимо этого, выявляется расширение передних рогов боковых желудочков а также неравномерное расширение субарахноидальных пространств лобных долей и передних отделов височных долей. На ранних этапах обычно превалирует поражение лобной и островковой долей, а также передних отделов поясной извилины (Dev S. I. [et al.], 2021). Необходимо отметить, что, несмотря на общие закономерности развития атрофического процесса, у разных пациентов наблюдается некоторая неоднородность в их степени выраженности. Так, в частности, описаны четыре МР-варианта ФДГ: 1) с преимущественным поражением лобных долей

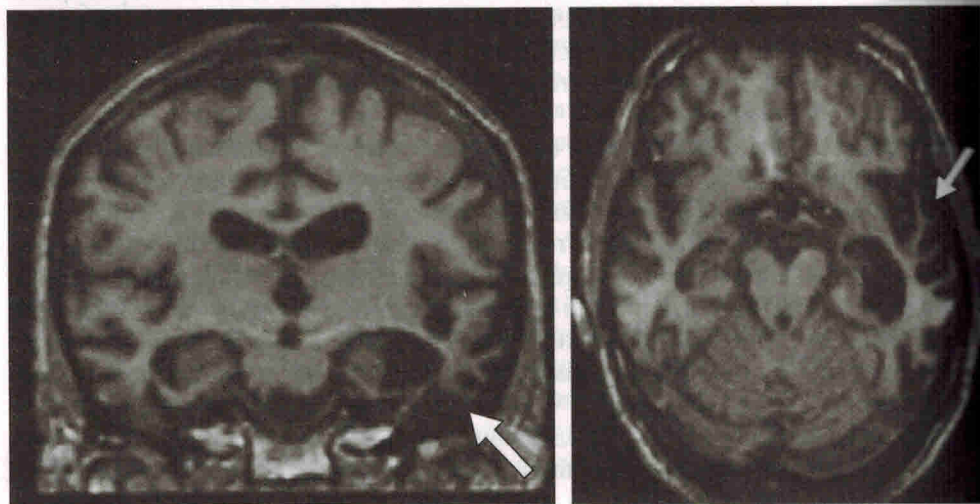


Рис. 4.1. МРТ головного мозга Т1-ВИ. Отображены атрофические изменения передних отделов височной доли (показаны стрелкой).

Цит. по: Risacher S. L., Saykin A. J., 2019

2) преимущественным поражением височных долей; 3) лобно-височный вариант; 4) вариант с поражением лобной, височной долей, а также дополнительным поражением теменной доли (Whitwell J. L. [et al.], 2009).

Также определенное значение в диагностике ФТД имеет магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позволяющая оценить *in vivo* изменения метаболизма в определенных отделах головного мозга. Проведенными исследованиями было установлено, что для ФТД характерным является снижение содержания в префронтальной коре N-ацетил аспартата и глутамата, степень изменения содержания которых коррелирует с тяжестью когнитивных и поведенческих нарушений (Murley A. G. [et al.], 2022). Изменение содержания данных метаболитов отражает степень потери нейронов, а также нарушения функции нейромедиаторной глутаматергической системы, что в целом является характерным для различных заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций (Bartuska M. [et al.], 2019). Помимо снижения уровня глутамата в лобных долях установлено также уменьшение содержания ГАМК, что говорит о развитии мультиметаболической недостаточности при ФТД (Murley A. G. [et al.], 2020).

Ряд изменений, характерных для ФТД, можно установить с помощью методов функциональной нейровизуализации, таких как ПЭТ и ОФЭКТ. К ним относятся выраженные ухудшения метаболизма, а также региональной перфузии, которые обнаруживаются в префронтальных и орбитофронтальных отделах, передней и средней частях поясной извилины и ряде других образований. При этом наблюдается отчетливая корреляция между локализацией участков атрофии и уровнем метаболизма (рис. 4.2).

При проведении МР-морфометрии основные атрофические изменения обнаруживаются в орбитофронтальной коре, средней лобной извилине, премоторной и островковой доле, передней и средней частях поясной извилины, а также в переноске отделах височной доли, базальных ганглиях и таламусе (Pan P. L. [et al.], 2012; Meeter L. H. [et al.], 2017). Эти анатомические области в целом совпадают с регионами, в которых установлено снижение метаболизма по данным ПЭТ, а также обнаружено наличие атрофических изменений при выполнении структурной МРТ.

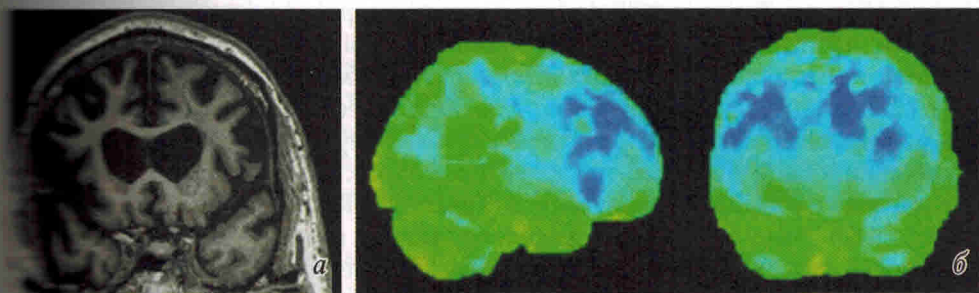


Рис. 4.2. Наличие атрофии по данным МРТ (а) и участков гипометаболизма (б) по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дорсолатеральной и дорсомедиальной префронтальной коре, а также передней и средней частях поясной извилины с двух сторон у пациента с ФТД.

Цит. по: S. I. Dev [et al.], 2021

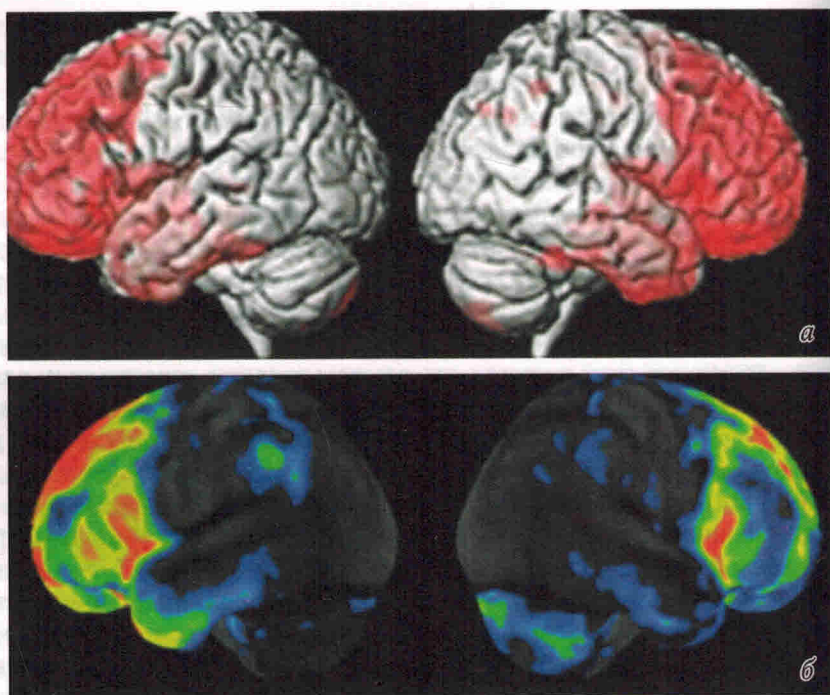


Рис. 4.3. Наличие участков атрофических изменений по данным МР-морфометрии (а) и гипометаболизма (б) по данным ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с ФТД с поведенческими нарушениями. Цит. по: J. L. Whitwell, 2019

С учетом данных в области функциональной нейроанатомии эти изменения объясняют наблюдающиеся особенности клинической картины ФТД (рис. 4.3).

При этом необходимо отметить, что в зависимости от подтипа ФТД основной акцент нейродегенеративных изменений смещен в сторону тех или иных отделов головного мозга. Так, при ФТД с поведенческими нарушениями в первую очередь страдают лобные отделы, передние части поясной извилины, височной доли и островка. Наличие выраженных атрофических изменений в области передних отделов височных долей характерно для семантического варианта с первичной прогрессирующей афазией. При прогрессировании процесса происходит большее вовлечение лобной и островковой долей. Кроме того, наблюдаются изменения теменной доли и расширение желудочков (Ranasinghe K. G. [et al.], 2016; Veronelli L. [et al.], 2017). В целом скорость атрофии при данном варианте ФТД является наибольшей (Kueger C. E. [et al.], 2010). При логопеническом и аграмматическом вариантах ППА акцент атрофических изменений приходится на левое полушарие, где затрагиваются в первую очередь нижняя лобная извилина, дорсолатеральная префронтальная кора, а также супрамаргинальная извилина. Кроме того, больше страдают теменные доли, в то время как височные области затронуты в меньшей степени, чем при других вариантах ФДГ (Rohrer J. D. [et al.], 2009).

Глава 12

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. КОННЕКТОМ И КОННЕКТОПАТИИ

Общим признаком всех НДЗ при исследовании КТ- и МРТ-томографии является суммарная и/или регионарная атрофия вещества головного мозга, в отличие от выраженного поражения белого вещества в перивентрикулярных зонах, характерного для дисциркуляторной энцефалопатии (Пономарев В. В., 2005).

Мультимодальные нейровизуализационные исследования позволили определить различные топографические модели вариантов церебральной патологии при нейродегенерации. Диагностика НДЗ особенно сложна в продромальных стадиях и при нетипичных клинических проявлениях. В частности, дифференциальная диагностика между БА и лобно-височной дегенерацией, синдромом Паркинсона может быть очень сложной из-за схожести симптомов. Для наглядности, простоты восприятия, унификации диагностических подходов и подбора терапевтических стратегий J. Gandhi было предложено схематичное представление основных нейровизуализационных паттернов НДЗ. Схематически представлены основные маркеры при БА (рис. 12.1), при БП (рис. 12.2), при хорее Гентингтона (рис. 12.3) (Gandhi J., 2019).

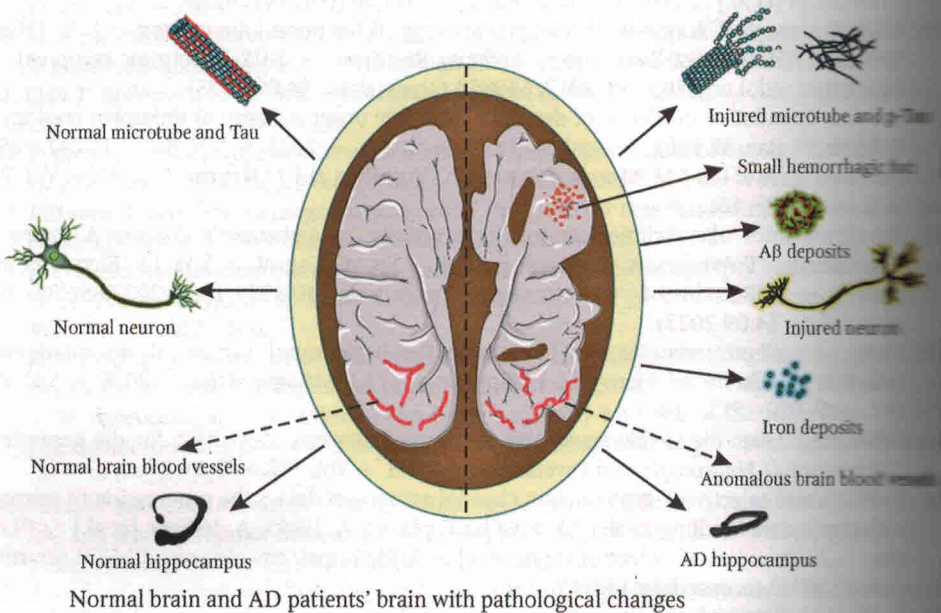
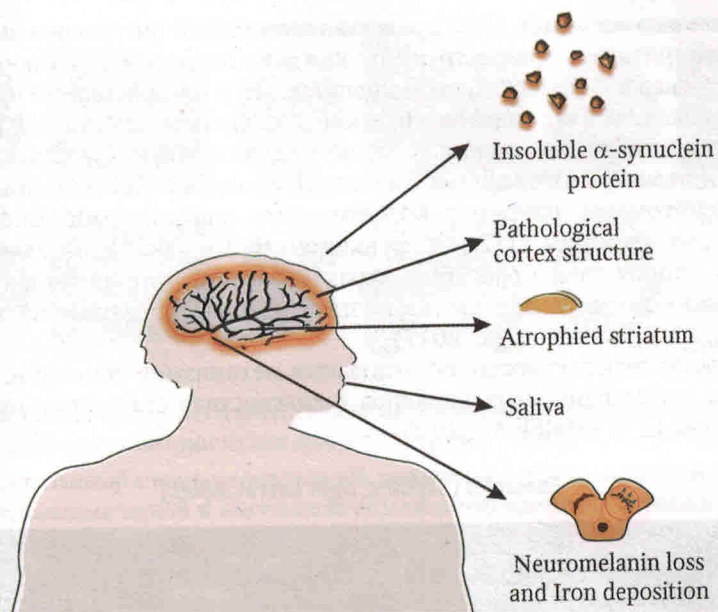
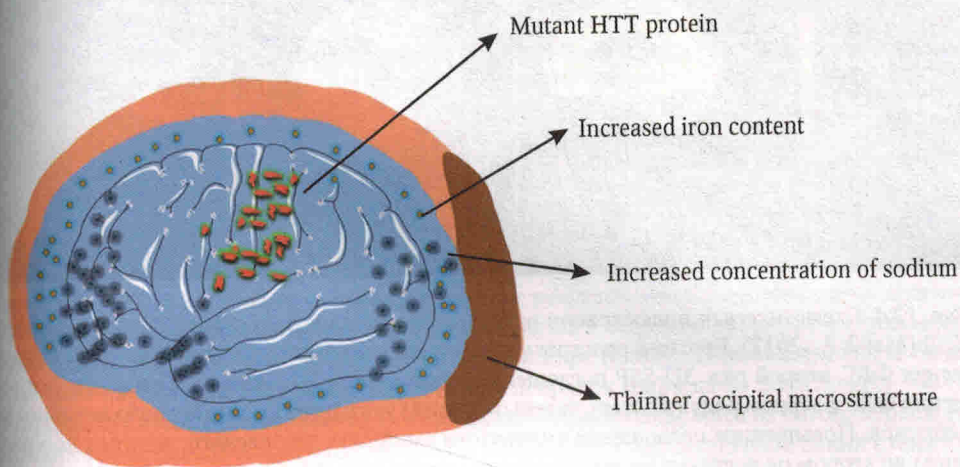


Рис. 12.1. Схематическое сравнение головного мозга в норме и при патологических изменениях, возникающих у пациентов с БА (Gandhi J., 2019)



Representative biomarkers demonstrated in brain of PD patients

Рис. 12.2. Схематическое представление патологических изменений головного мозга, возникающих у пациентов с БП (Gandhi J., 2019)



Representative biomarkers demonstrated in brain of HD patients

Рис. 12.3. Схематическое представление патологических изменений головного мозга, возникающих у пациентов с хореей Гентингтона (Gandhi J., 2019)

Специальные методики МРТ представляют особый интерес из-за их способности характеризовать микроструктуру каждого нейродегенеративного состояния и помочь как в диагностическом процессе, так и в мониторинге прогрессирования заболевания. Так, морфологические последовательности МРТ способны выявлять структурные изменения, включая модели атрофии, которые характеризуют НДЗ, и отличать их от других состояний, проявляющихся сходными клиническими симптомами, например когнитивными нарушениями. Диффузионно-тензорная визуализация (DTI) и функциональные последовательности МРТ в состоянии покоя также способны характеризовать функциональную связность и ее разобщения между зонами мозга в сравнении с патологией и без нее (Chris C. D., 2010; Chester A. M., 2017).

Существуют перспективные исследования механизмов деменции, в которых роль нейровизуализационных маркеров в диагностике становится преобладающей (рис. 12.4, 12.5) (Mallik A., 2017).

Examples (3DSSPs, right lateral aspect)

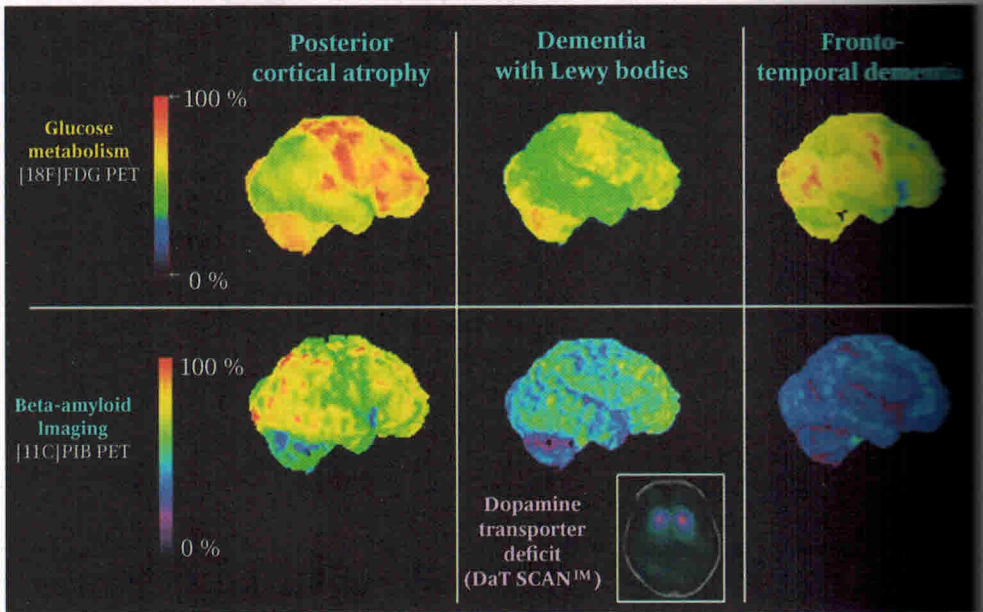


Рис. 12.4. Схематическая иллюстрация результатов визуализации при различных формах НЗД (Mallik A., 2017). Верхний ряд: трехмерные поверхностные проекции (3D-SSP) поглощения ФДГ, второй ряд: 3D-SSP поглощения амилоидного индикатора. Снижение поглощения ФДГ в первом ряду (желтый, зеленый, синий) указывает на аномальную активность нейронов. Повышенное поглощение индикатора амилоида (от зеленого, желтого до красного) во втором ряду указывает на аномальное отложение Аβ. Слева направо: задняя корковая атрофия, деменция с тельцами Леви (DLB) и лобно-височная деменция. На вставке для DLB показана ОФЭКТ с ^{123}I -иофлупаном (DaTscan) для этого пациента, демонстрирующая классический образец полосатого тела со значительно сниженным поглощением скорлупы (Mallik A., Drzeuga A., 2017)

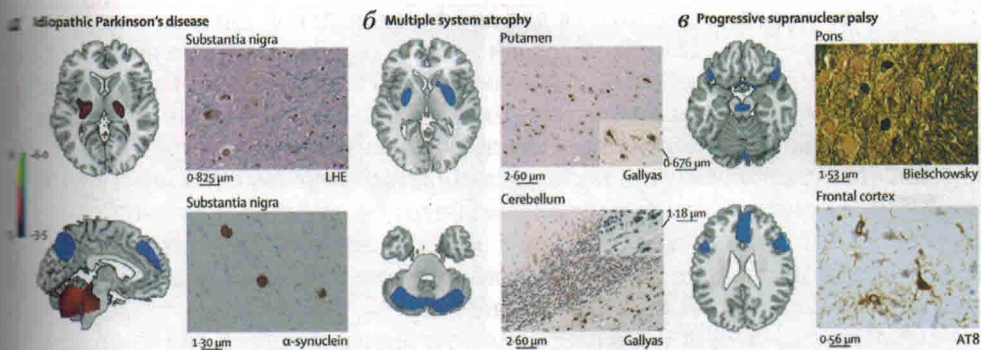


Рис. 12.5. Метаболические паттерны, связанные с нейродегенеративным заболеванием, и патологоанатомические данные (Tang C. C., Poston K. L., 2010):

- а** – паттерн, связанный с идиопатической БП, характеризуется повышенной (красные области) паллидоталамической и мостомозжечковой метаболической активностью, связанной с относительным снижением (синие области) в премоторной коре, дополнительной двигательной области и теменных ассоциативных областях. Нейропатологические находки (справа) из компактной части черной субстанции пациента, классифицированного как страдающего идиопатической БП с вероятностью 99 % на основе фтор-18-меченной фтордезоксиглюкозы (ФДГ)-ПЭТ за 5,8 года до смерти. Диагноз был подтвержден при патологоанатомическом исследовании с демонстрацией нейронов, содержащих тельца Леви, и выраженной гибелью клеток в этой области (LHE, 630X; вверху). Нейрональные включения окрашены положительно на α -синуклеин (антитела к α -синуклеину, 400X; внизу);
- б** – паттерн, связанный с множественной системной атрофией (слева), характеризуется двусторонним метаболическим снижением активности скорлупы и мозжечка. Нейропатологические данные (справа) у пациента, классифицированного как множественная системная атрофия с вероятностью 98 % на основании ФДГ-ПЭТ за три года до смерти. Вскрытие выявило характерные изменения в областях аномального гипометаболического паттерна с потерей нейронов и глиозом в скорлупе (вверху) и мозжечке (внизу). В обеих областях были обнаружены глиальные цитоплазматические включения (окраска по Галлиасу, 200 \times). Вставки: скорлупа, 400 \times ; мозжечок, 630 \times ;
- в** – паттерн, связанный с прогрессирующим надъядерным параличом (слева), характеризуется метаболическими редукциями в верхних отделах ствола мозга, медиальной лобной коре и медиальном таламусе. Нейропатологические данные (справа) у пациента, классифицированного как прогрессирующий надъядерный паралич с вероятностью 99 % на основании ФДГ-ПЭТ за 3,9 года до смерти. Посмертное исследование подтвердило этот диагноз с характерными гистопатологическими изменениями в областях аномального гипометаболического паттерна, в мосту (вверху) и лобной коре (внизу). В основании моста были отмечены клубки аргирофильных шаровидных нейронов (окраска по Bielschowsky 400 \times). Нейронный клубок с цитоплазматическими включениями выявляется из пятого коркового слоя префронтальной области (окраска AT8, 630 \times). LHE = Luxol прочный синий с гематоксилином и эозином

ПЭТ уже широко используется для дифференциальной диагностики различных НДЗ, поскольку различные модели распределения мозгового метаболизма глюкозы связаны с различными подтипами НДЗ. В последнее время новые радиофармацевтические препараты, использующие ПЭТ-трассировщики, нацеленные на атипичные белки, позволяют количественно и анатомически определять наличие или отсутствие такового, а также отслеживать изменения с течением времени. Способность измерять амилоид открывает новые перспективы с точки зрения диагностики, наблюдения и мониторинга эффекта лечения. Недавняя разработка специфических трассоров тау и α -синуклеина также открывает новые перспективы в изучении патогенеза НДЗ и их диагностике.

Нейровизуализационные маркеры, определяемые при МРТ головного мозга, имеют особые перспективы, потому что они относительно просты в использовании, экономичны и неинвазивны. Специальные методики МРТ могут точно определять изменения в корковом и подкорковом сером и белом веществе, связанные с НДЗ (Исхакова Э. В. [и др.], 2020) (рис. 12.6, 12.7).

В настоящее время в ведущих клиниках мира МРТ и ПЭТ-сканирование интегрированы в процессы диагностики и лечения пациентов с НДЗ, а также в перспективные клинические исследования. С помощью данных методов возможно улучшение понимания патофизиологии НДЗ, что имеет важное значение для оптимизации существующих и создания новых протоколов диагностики и лечения.

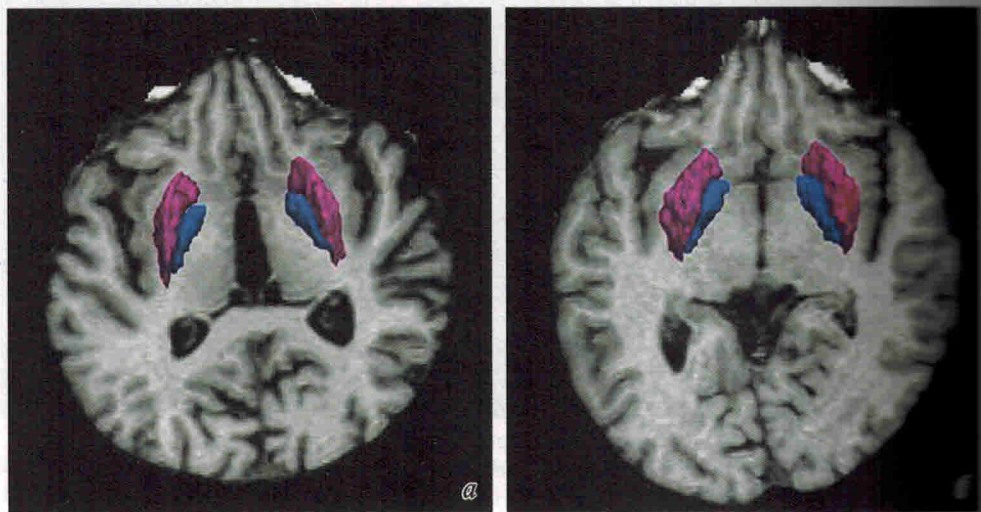


Рис. 12.6. МР-морфометрия. Билатеральная атрофия скорлупы и бледного шара при прогрессирующем надъядерном параличе:

а — результаты морфометрии пациента с прогрессирующим надъядерным параличом
 б — контроль. Визуализируется значимое уменьшение объемов скорлупы (обозначена красным цветом) и бледного шара (обозначен синим цветом) при прогрессирующем надъядерном параличе (Исхакова Э. В. [и др.], 2020)

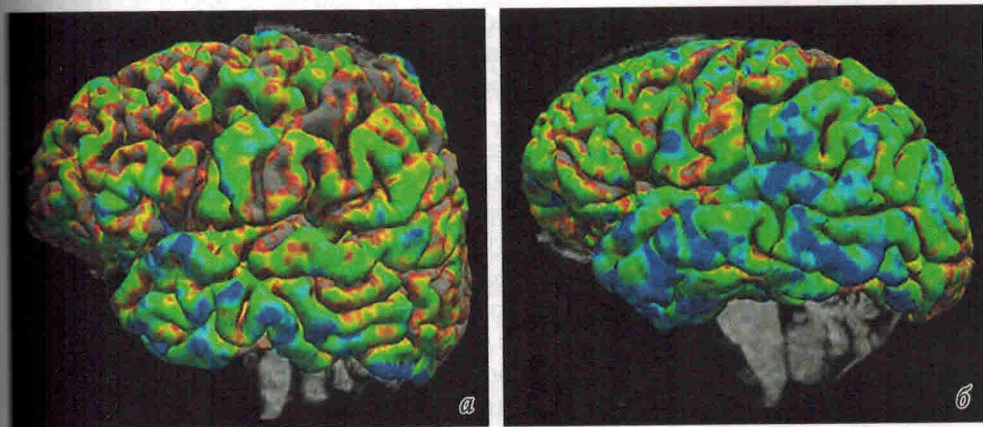


Рис. 12.7. МР-морфометрия. Графическое представление сравнения толщины коры в структурах латеральной поверхности головного мозга при прогрессирующем надъядерном параличе (а) с группой контроля (б). Более холодные цвета связаны с большей толщиной коры. Визуализируется атрофия множества регионов коры — уменьшение толщины коры в оперкулярной части нижней лобной извилины, средней лобной извилины, в области затылочной доли

КОННЕКТОМ И КОННЕКТОПАТИИ

Современные методы нейровизуализации позволяют оценить не только структурные, но и функциональные изменения головного мозга в норме и при патологии.

Согласно современным представлениям, структурно-функциональная организация ЦНС представлена совокупностью нейрональных связей, образующих «нейронные контуры» — популяции нейронов, связанных между собой синапсами для выполнения определенной функции при их активации (Biswal В., 1995). Нейронные контуры, в свою очередь, соединяются друг с другом, формируя крупные нейронные сети, отвечающие за выполнение тех или иных функций, демонстрирующие функциональную связность (коннективность, ФК) при выполнении фМРТ. Термин «коннектом», созданный по аналогии с геномом человека, обозначает комплексную динамичную матрицу всех структурно-функциональных связей головного мозга человека, объединяя все функционирующие в головном мозге нейронные сети (Van den Heuvel М. Р. [et al.], 2013). По последним данным, коннектом играет ключевую роль в реализации когнитивных, психических и характерологических особенностей личности (Raichle М. Е., 2015). Кроме динамичности, важной характеристикой коннектома является его гетерогенность: включение тормозящих, модулирующих, возбуждающих областей (Sala-Llonch R. [et al.], 2015). С начала XXI в. бурное развитие получила коннектомика — наука, исследующая головной мозг с точки зрения картирования и анализа архитектуры межнейронных связей. Утверждение о наличии коннектома дает возможность рассматривать на принципиально новом уровне понимания интегративную

деятельность головного мозга как у здоровых людей, так и у пациентов с различной неврологической патологией. Для описания функционирования коннектома при органических заболеваниях ЦНС был введен термин «коннектопатия» – нарушения межнейронных связей и функционирования нейронных сетей (Van den Heuvel M. P. [et al.], 2013; Raichle M. E., 2015; Sala-Llonch R. [et al.], 2015). С позиций коннектопатии исследователями рассматриваются такие формы патологии, как шизофрения, черепно-мозговая травма, аутизм, инсульт, деменция различной этиологии (Dennis E. L., 2014). Патологические перестройки при очаговых поражениях головного мозга практически никогда не ограничиваются зоной непосредственного воздействия этиологического фактора. За счет межнейронных связей влияние патологического очага в головном мозге распространяется на другие области ЦНС. Закономерности этого распространения обусловлены высокоорганизованной citoархитектоникой мозга, служащей основой для коннектома. Коннектом является иерархически организованной многоуровневой системой, включающей молекулярные (citoкины, нейротрофические факторы), клеточные (апоптоз, нейроногенез) и межклеточные (синаптическая пластичность) уровни. Клеточный уровень включает помимо прочего и влияние геномного окружения. Сложность понимания процессов с точки зрения коннектома усугубляется наличием множества прямых и обратных связей как внутри системного уровня, так и между разными уровнями организации коннектома. Гибкость этой системы обеспечивает реализацию нейропластичности.

Для объективной оценки коннектома и его изменений с успехом применяются такие современные методы исследования, как диффузионно-взвешенная и фМРТ, ПЭТ, ТМС (Choi S. H. [et al.], 2012). Перестройка областей головного мозга после инсульта впервые была визуализирована при помощи ПЭТ в 1991 г. (Белкин А. [и др.], 2014). фМРТ – современная методика нейровизуализации, которая позволяет оценить функциональную активность тех или иных зон головного мозга на основании изменения их метаболизма при выполнении определенных задач или в покое. Впервые методика фМРТ была открыта в 1990 г. S. Ogawa [et al.] и использовалась в оценке функциональной активности головного мозга путем определения уровня оксигенации крови в его сосудах. Основная цель фМРТ – изучение коннектома, процессов реорганизации структур головного мозга, переключения его областей, динамическая визуализация регионов активации на фоне проводимой терапии (Танащян М. М. [и др.], 2011). Картография коннектома включает следующие этапы: выделение отдельных областей головного мозга, оценку связей между ними и их подробный анализ (Abu-Omar Y. [et al.], 2004). Функциональная фМРТ в режиме BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent, визуализация, зависящая от уровня кислорода в крови) признана наиболее чувствительным методом оценки активности нейронов (Veldsman M. [et al.], 2014). В основе метода лежит измерение насыщения крови кислородом, отражающего интенсивность нейронального метаболизма, что позволяет определить активацию различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений, возникающих в ответ на предъявление того или иного стимула или в покое (Greicius M. D. [et al.], 2003). Постпроцессинговая обработка данных фМРТ позволяет выявить зоны активации головного мозга на основе определения статистических различий

МР-сигнала в период активации по сравнению с периодом покоя. В дальнейшем производится сопоставление полученных результатов с топографией зон активации и клиническими проявлениями (Buchbinder B. R., 2016). Одним из вариантов фМРТ является методика, основанная на измерении спонтанных низкочастотных ($< 0,1$ Гц) колебаний BOLD-сигнала в различных участках головного мозга в состоянии покоя, т. е. выполнение в отсутствие каких-либо внешних стимулов (фМРТ покоя, *resting state-fMRI* (фМРТп)) с последующей оценкой рабочих сетей головного мозга в состоянии покоя. При выполнении фМРТп испытуемым дается инструкция расслабиться, стараться не думать о чем-то конкретном, но при этом важно оставаться в состоянии бодрствования (Sheen-Woo L. [et al.], 2012).

Функциональная МРТ применяется для картирования зон перед нейрохирургическим вмешательством, а также для обследования пациентов с различными заболеваниями нервной системы (например, эпилепсией, рассеянным склерозом, ишемическим инсультом и др.), в том числе и с нейродегенеративными. Динамика функциональной активности головного мозга, определяемая при помощи метода фМРТ, дает возможность оценить процессы нейропластичности, что имеет значение в прогнозировании восстановления нарушенных функций, например после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (Rehme A. K. [et al.], 2015).

Другим методом, используемым для оценки структурно-функциональных изменений проводящих путей головного мозга, является диффузионно-тензорная МРТ (DTI, *diffusion tensor imaging*) (Basser J. P. [et al.], 1994; Chung J. [et al.], 2017). Эта магнитно-резонансная методика основана на явлении броуновского движения молекул воды и позволяет оценить диффузию молекул воды вдоль проводящих путей белого вещества головного мозга. Методика DTI-МРТ активно применяется для изучения структурных изменений белого вещества и геометрии проводящих путей, что играет важную роль в исследовании коннективной системы головного мозга (Basser P. J. [et al.], 2000).

НЕЙРОННЫЕ СЕТИ ПОКОЯ

Применение фМРТп позволило выявить существование нейронных сетей головного мозга — так называемых «сетей покоя» (*resting state networks*, RSNs), которые включают в себя различные участки головного мозга, демонстрирующие синхронные изменения BOLD-сигнала (колебания) в состоянии покоя. Одной из основных таких сетей является так называемая сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) (рис. 12.8, 1), объединяющая предклинье, заднюю часть поясной извилины, латеральную теменную и медиальную префронтальную кору. Особенностью данной сети является высокая плотность дендритов и организации белого вещества, выраженная метаболическая активность и потребность в энергоснабжении, стабильность и одна из главенствующих позиций в иерархии функциональных сетей головного мозга (Browndyke J. N. [et al.], 2017).

Впервые данная сеть описана E. Raichle [et al.] (2001) по результатам исследования, в котором при применении ПЭТ у здоровых добровольцев были обнаружены