

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

С.Э. Аветисов, С.Н. Иллариошкин, З.В. Сурнина,
С. Георгиев, А.Н. Москаленко

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.24

УДК 616.43, 616-06

В обзоре в обобщенном виде представлены результаты исследований, касающихся применения принципа нейровизуализации для ранней диагностики болезни Паркинсона (БП). Термин «нейровизуализация» объединяет различные методы прямого или косвенного отображения структуры, функций и биохимических характеристик компонентов нервной системы. Индикация специфических дефектов структур головного мозга стала возможной благодаря таким методам, как позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, транскраниальная сонография в В-режиме, МР-исследования головного мозга в режиме SWI, нейромеланин-чувствительная МРТ. Глазной компонент нейровизуализации при БП может быть связан с исследованием структурно-функционального состояния различных нейроэлементов глаза, в частности с оценкой состояния нервных волокон роговицы (НВР). Сложности проведения исследований в этом направлении нейровизуализации связаны не только с достоверным выявлением изменений НВР при БП, но и с оценкой специфичности этих изменений с учетом их потенциальной полиэтиологичности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровизуализация, нервные волокна роговицы.

The review summarizes the results of studies on applying the principle of neuroimaging for the early diagnosis of Parkinson's disease (PD). The term "neuroimaging" combines various methods of direct or indirect displaying the structure, functions and biochemical characteristics of the nervous system. In-dication of specific defects in brain structures has become possible due to such methods as positron emission tomography, single photon emission computed tomography, transcranial sonography in B-mode, MRI of the brain in SWI mode, and neuromelanin-sensitive MRI (NM-MRI). The ocular component of neuroimaging in PD may be associated with the study of the structural and functional state of various neuroelements of the eye, in particular, with the assessment of the state of the corneal nerve fibers (CNF). The difficulties of conducting research in this area of neuroimaging may be associated not only with the reliable detection of CNF changes in PD, but also with the assessment of the specificity of these changes, taking into account their potential polyetiologicity.

Keywords: Parkinson's disease, neuroimaging, corneal nerve fibers.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, встречающееся преимущественно у лиц старшей возрастной группы. БП является вторым по значимости и распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Заболеваемость среди населения составляет в среднем 1 случай на 1000 чел., при этом с возрастом отмечается закономерное увеличение случаев БП. Так, в возрасте до 65 лет число заболевших составляет 1-2%,

тогда как до 80 лет – уже 4% населения, при этом ежегодно регистрируют более 300 тыс. новых случаев БП [33].

Заболевание было первоначально описано Джеймсом Паркинсоном в его «Эссе о дрожательном параличе» 1817 г., в котором были обозначены основные двигательные признаки болезни [27]. В настоящее время диагноз основывается на клинических данных и пока не существует достоверного метода раннего выявления БП, за исключением генетического тестирования, ограниченного редкими случаями моногенных форм болезни. При наличии выраженной клинической симптоматики постановка диагноза БП не вызывает затруднений, однако следует учитывать, что значимый моторный дефицит появляется лишь после гибели более 50% нейронов чёрной субстанции головного мозга [7,16]. На ранних же стадиях постановка диагноза вызывает определенные трудности даже при правильном применении обновленных диагностических критериев.

Клиническая картина БП представлена синдромом паркинсонизма, который включает гипокинезию, мышечную ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения [29]. Среди различных заболеваний, клиническая картина которых представлена синдромом паркинсонизма, наиболее

распространенным, согласно данным патоморфологических и эпидемиологических исследований, является именно БП [17]. К другим заболеваниям с ведущим синдромом паркинсонизма относят так называемые паркинсонизм-плюс заболевания или атипичный паркинсонизм: мультисистемную атрофию, прогрессирующий надъядерный паралич, деменцию с тельцами Леви, кортикобазальную дегенерацию и др. Все вышеперечисленные заболевания являются следствием нарушенной функции nigrostriatной системы и относятся к группе заболеваний с дегенеративными формами паркинсонизма. Кроме этого, выделяют недегенеративные формы, например, сосудистый, лекарственный, токсический, психогенный паркинсонизм и др. Основной отличительной особенностью данной группы заболеваний является сохранность пресинаптического nigrostriatного пути [31]. Необходимость дифференциального диагноза между недегенеративным и дегенеративным паркинсонизмом обусловлена различным течением и прогнозом заболеваний, а также подходами в терапии.

Этиология и патогенез БП до сих пор остаются малоизученными, а ранняя диагностика заболевания весьма затруднительна. Как правило, генез за-

АВETISOB Сергей Эдуардович – акад. РАН, проф., д.м.н., науч. руковод. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», зав. кафедрой ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>; **ИЛЛАРИОШКИН Сергей Николаевич** – член-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, главный координатор 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; **СУРНИНА Зоя Васильевна** – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ «НИИ глазных болезней», <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>, MEDZOE@yandex.ru; **ГЕОРГИЕВ Стефан** – аспирант ФГБНУ «НИИ глазных болезней», хирург-офтальмолог ГАУ РС(Я) ЯРОКБ (г. Якутск), <https://orcid.org/0000-0002-5201-299X>; **МОСКАЛЕНКО Анна Николаевна** – врач-невролог, аспирант ФГБНУ НЦН, <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>;

болевания является идиопатическим, однако нередко на практике встречаются семейные случаи. По данным ряда исследований, основными патоморфологическими находками при БП являются тельца Леви, содержащие фосфорилированный альфа-синуклеин (p- α -syn), а также потеря дофаминергических нейронов в чёрной субстанции (ЧС), приводящая к затруднению произвольных движений [11]. Помимо центральных структур депозиты p- α -syn были обнаружены и в периферической нервной системе: кожных нервных волокнах, нервах гортани, поднижнечелюстных нервах, а также в малых слюнных железах и ганглиях пищеварительной системы [2,13,28,30]. В проведенных ретроспективных исследованиях на достаточной выборке пациентов (1376 больных с БП) изменения тонких безмиелиновых периферических нервных волокон (ТнНВ) были выявлены в 53,4% случаев, в то время как в толстых периферических нервных волокнах (ТлНВ) – в 16,3% случаев [13]. Кроме того, при БП отмечены снижение плотности малых интраэпидермальных нервных волокон и ухудшение иннервации потовых желез и m. erector pili (мышца, поднимающая волос). На основании вышеперечисленного было высказано предположение о едином механизме изменений центральной и периферической нервной системы при БП, что подтверждает наличие p- α -syn в ЧС и биоптатах поврежденных периферических нервных волокон кожи. Таким образом, в настоящее время БП принято рассматривать как мультисистемное заболевание нервной системы [2].

Следует отметить, что изменения в периферической нервной системе при БП могут быть следствием не только основного заболевания, но и результатом нейродегенеративного процесса, вызванного длительной терапией основного заболевания препаратом леводопы [20]. В одном из исследований для оценки степени нейродегенерации периферических нервных волокон при БП без нарушения чувствительности использовали конфокальную микроскопию материала, полученного с помощью кожной биопсии и окрашенного специфическими антителами у 85 пациентов [21]. Пациенты были разделены на следующие группы: 1) получающие леводопу; 2) без терапии леводопой (37 и 48 наблюдений, соответственно). Выявлено, что ТлНВ повреждаются в большей степени на фоне терапии леводопой, а дегенерация ТнНВ происходит в одинаковой

степени в обеих группах. Также было отмечено, что выраженные изменения ТнНВ присутствуют уже на ранних стадиях заболевания у большинства пациентов.

До сих пор еще не идентифицированы надежные биомаркеры, позволяющие достоверно определять наличие БП на доклинической стадии (т.е. до того, как большая часть дофаминергических нейронов будет потеряна). Исследование возможностей ранней диагностики и мониторинга заболевания проводят в нескольких направлениях. Одно из перспективных направлений предполагает использование принципа нейровизуализации. Термин «нейровизуализация» объединяет различные методы прямого или косвенного отображения структуры, функций и биохимических характеристик компонентов нервной системы. Предварительные данные свидетельствуют о перспективности современных методов нейровизуализации для разработки специфических биомаркеров БП и других экстрапирамидных заболеваний. Так, индикация специфичных дефектов структур головного мозга стала возможной благодаря таким методам, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), транскраниальная сонография в В-режиме (ТКС), МР-исследование головного мозга в режиме SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), нейромеланинчувствительная МРТ (НМ-МРТ) и др. [32].

Учитывая тот факт, что в патогенезе БП ключевую роль играет нейродегенерация дофаминергических структур, влекущая за собой развитие нейротрансмиттерного дисбаланса, ПЭТ и ОФЭКТ-сканирование, позволяющие оценить метаболизм дофамина и целостность пост- или пресинаптических дофаминергических путей, прочно рекомендовали себя как эффективные методы диагностики дегенеративного паркинсонизма. Данные исследования позволяют визуализировать функциональные процессы в головном мозге с помощью детекции радиоактивного лиганда после его поступления в системный кровоток и связывания с молекулярной мишенью. Необходимо отметить, что в обновленных критериях диагностики БП среди всех предложенных нейровизуализационных маркеров только отсутствие нарушения обмена дофамина по данным ОФЭКТ является абсолютным исключительным критерием заболевания, а скинтиграфия миокарда с метайодбензилгуани-

дином – подтверждающим критерием [11,22]. Однако, несмотря на несомненные диагностические преимущества ПЭТ и ОФЭКТ, данные методики имеют ряд ограничений, в частности, профиль безопасности, ассоциированный с контактом с радиоактивными изотопами; высокая стоимость исследования; невозможность однозначной дифференциации БП от других форм дегенеративного паркинсонизма.

Методика ТКС основана на получении гиперэхогенного сигнала от ЧС при БП. Точный механизм гиперэхогенности ЧС не совсем ясен, полагают, что гиперэхогенный сигнал возникает в результате накопления или повышенного содержания железа [4]. Результаты ТКС различаются при БП и других формах как дегенеративного, так и недегенеративного паркинсонизма, что позволяет использовать методику для дифференциальной диагностики. ТКС также имеет ряд недостатков, таких как вероятность разнообразных артефактов и высокая зависимость получаемых результатов от технических характеристик прибора и квалификации врача, проводящего сканирование. Кроме этого, в ряде случаев гиперэхогенность ЧС может иметь место и в здоровой популяции [6].

МРТ в стандартных режимах не позволяет определить патогномоничные для БП изменения и применима только для исключения другой органической патологии, способной вызвать вторичный паркинсонизм. С широким внедрением в клиническую практику высокопольных томографов стала возможной детальная оценка структурных характеристик областей головного мозга, в первую очередь вовлекающихся в патологический процесс при БП. Так, были предложены следующие потенциальные биомаркеры БП: отсутствие визуализации нигросом и уменьшение пигмента нейромеланина в ЧС. Термином нигросома обозначают скопления дофаминергических нейронов в компактной части ЧС. При визуализации нигросом с использованием стандартного протокола, включающего в себя SWI-последовательность (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), при БП отмечается потеря дорсолатеральной нигральной интенсивности вследствие выраженного вовлечения нигросом в нейродегенеративный патологический процесс. Для визуализации нейромеланина в ЧС используют НМ-МРТ (МРТ с T1-взвешенными изображениями). У больных БП отмечается уменьшение площади и коэффициента контрастно-

сти T1-высокосигнальной пигментации НМ в ЧС [19].

Вышеуказанные методики обладают высокими чувствительностью и специфичностью в диагностике ранних стадий БП. Однако следует отметить, что при использовании МРТ-маркеров для дифференциальной оценки различных вариантов дегенеративного паркинсонизма получены противоречивые результаты, в связи с чем дифференциально-диагностическая ценность структурной МРТ требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях [18].

К глазным проявлениям БП, по данным литературы, относят нарушения цветовосприятия и зрачковых реакций, увеличение латентного периода при саккадических движениях глаз, уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки, наличие скотом, а также уменьшение времени разрыва слезной пленки и толщины роговицы [9,15,20]. Принимая во внимание тот факт, что при БП нейродегенеративный процесс затрагивает как центральную, так и периферическую нервную систему, в качестве еще одного перспективного биомаркера рассматривают и структурные изменения нервных волокон роговицы [33]. Таким образом, глазной компонент нейровизуализации при БП может быть связан с исследованием структурно-функционального состояния различных нейроэлементов глаза с помощью зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), окулографии с целью регистрации саккадических движений глаз, оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва, а также конфокальной микроскопии нервных волокон роговицы.

На стадии гемипаркинсонизма отмечены увеличение латентности позитивного ответа P100, а также снижение максимальной амплитуды поздних колебаний по сравнению с «невовлеченным» полушарием, по мере прогрессирования заболевания асимметрия латентностей и амплитуд практически исчезала [34]. С тяжестью моторных проявлений и длительностью заболевания коррелируют компоненты N75 и N145 [34]. Изменения ЗВП объясняют биохимическими и электрофизиологическими изменениями в сетчатке, нейроны которой богаты дофамином, что подтверждается данными электро-ретинографии. В то же время в другом исследовании ЗВП на реверсивный шахматный паттерн у пациентов с БП не было выявлено значимой амплитудно-временной асимметрии компонен-

тов между более и менее пораженной сторонами при стимуляции соответствующего глаза [35]. Также не было выявлено и корреляций между этими показателями и клиническими проявлениями БП за исключением брадикинезии, а при анализе результатов исследования ЗВП на вспышку света отмечено отсутствие зависимости показателей от стадии заболевания.

В качестве одного из потенциальных маркеров, отражающих возрастные и патологические изменения центральной нервной системы, рассматривают и показатели саккадических движений глаз. Саккады представляют собой быстрые скачкообразные движения глазных яблок, с помощью которых меняются точки фиксации взора. Наличие саккад определяют скоординированной работой различных участков головного мозга, включая стволовые структуры, подкорковые ядра и различные отделы коры больших полушарий. При БП отмечено увеличение величины латентного периода, времени реакции и доли мультисаккад, которые преимущественно фиксируют при направлении взора в сторону конечностей с выраженными клиническими признаками заболевания [3].

Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва может быть использована в качестве дополнительного диагностического теста при БП. Так, в одном из исследований выявлено истончение ганглионарных клеток сетчатки, внутреннего плексиформного и перипапиллярного слоев нервных волокон при данном заболевании [10]. В другой работе отмечена значимая корреляция между наличием прогрессирующего надъядерного паралича и толщиной слоя нервных волокон сетчатки, однако подобных изменений в контрольной группе и группе пациентов с БП обнаружено не было. Авторы предлагают использовать методику в качестве дополнительного исследования для дифференциальной диагностики БП и прогрессирующего надъядерного паралича, однако отмечают необходимость дальнейших исследований в связи с небольшой выборкой пациентов [25].

С учетом приведенных выше данных о преимущественном изменении тонких безмиелиновых периферических нервных волокон и снижении плотности малых интраэпидермальных нервных волокон при БП [31,13] перспективным является анализ потенциальных изменений нервных волокон роговицы (НВР). Возможность

прижизненной визуализации НВР обусловлена прозрачностью роговицы и параллельным расположением нервного сплетения по отношению к поверхности роговицы. Отмечено, что наибольшая концентрация периферических безмиелиновых тонких нервных волокон находится в суббазальном роговичном нервном сплетении. При этом роговица является наиболее иннервируемой структурой человеческого тела – плотность ноцицепторов достигает 7000 на квадратный миллиметр [4,26].

В серии проведенных ранее исследований с помощью конфокальной микроскопии роговицы изучены возрастные особенности, а также изменения НВР как при глазных, так и системных заболеваниях [3,5,8,14,23,24,30]. Возрастные изменения проявляются в значительном уменьшении плотности НВР, при этом происходит резкое снижение числа центральных эпителиальных нервных терминалей, а также значительное увеличение нервных фибрилл неправильной формы, расположенных под базальным слоем роговицы. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости четкой стандартизации групп сравнения при проведении научных исследований, касающихся индуцированных какими-либо причинами изменений НВР. При отсутствии таких причин структура роговичного нервного сплетения остается без изменений как минимум в течение трех лет, при этом указанный временной интервал ограничен промежутком проводимых исследований [23]. Изменения НВР могут происходить при офтальмогипертензии, при ношении контактных линз, в результате кератозклатических заболеваний, после кераторефракционных вмешательств, факто- и антиглаукомной хирургии и даже панретинальной лазеркоагуляции сетчатки [8,14,1]. В ряде исследований показана возможность использования состояния НВР в качестве биомаркера патологических изменений периферической нервной системы при системных заболеваниях (сахарный диабет, болезнь Грейвса) [1,5,24].

В единичных исследованиях, результаты которых можно расценивать как предварительные, изучено состояние тонких немиелинизированных НВР при БП. В одном из них на основе конфокальной микроскопии с помощью авторского программного обеспечения проанализированы изменения НВР у 24 пациентов (48 глаз) с БП (в контрольную группу были включены 26

здоровых добровольцев) [30]. Одновременно проводили биопсию кожи тыльной поверхности обеих стоп с последующим гистологическим анализом состояния интраэпидермальных нервных волокон. При БП отмечено одновременное снижение и повышение плотности НВР в различных участках роговицы, а также неоднородное по выраженности ветвление НВР, что, по мнению авторов, отражает вариативную способность к регенерации НВР на разных стадиях заболевания. Степень дегенеративных изменений НВР совпадала с данными функциональной оценки парасимпатической нервной системы, однако при этом корреляция между продолжительностью терапии леводопой, тяжестью заболевания и изменениями структуры НВР отсутствовала. В то же время изменения интраэпидермальных нервных волокон, напротив, коррелировали как с тяжестью заболевания, так и с продолжительностью терапии леводопой.

В другом предварительном исследовании на малой выборке наблюдений состояние НВР при БП оценивали с помощью авторских количественных показателей [3]. Установлено значимое снижение коэффициента анизотропии направленности и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР. Наряду с этим НВР были выражены извиты, разнонаправлены, «чёткообразны», а также наблюдалось увеличенное количество ответвлений от основных нервных стволов.

Результаты представленных в данном обзоре исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения различных методов ранней диагностики БП, в основу которых заложен принцип нейровизуализации. С точки зрения предполагаемой простоты и доступности, определенный интерес представляет направление, связанное с оценкой состояния НВР при БП. Сложности проведения исследований в этом направлении нейровизуализации могут связаны не только с достоверным выявлением изменений НВР при БП, но и с оценкой специфичности этих изменений с учетом их потенциальной полиэтиологичности.

Литература

1. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы / С.Э. Аветисов, Н.А. Черненко, З.В. Сурнина [и др.] // Вестник офтальмологии. 2020; 136(5-2):155-162.
2. Евтушенко С.К. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы / С.К. Евтушенко, Ю.И. Головченко, Е.А. Труфанов // Международный неврологический журнал. ISSN 2224-0713 N1 4(66), 2014
3. Евтушенко С.К., Головченко Ю.И., Труфанов Е.А. Parkinson's disease and parkinsonian syndrome. International neurologic journal. No. 1 4(66), 2014
4. Изменения нервных волокон роговицы на ранних стадиях болезни Паркинсона по данным лазерной конфокальной микроскопии (предварительное сообщение) / С.Э. Аветисов, А.В. Карабанов, З.В. Сурнина [и др.] // Вестник офтальмологии. 2020;136(5-2):191-196. doi:10.17116/oftalma2020136052191
5. Changes in corneal nerves fibers in the early stages of Parkinson's disease according to in vivo confocal microscopy (preliminary report) [Avetisov SE, Karabanov AV, Surnina ZV [et al.] Bulletin of ophthalmology. 2020;136(5. Issue. 2):191-196. doi:10.17116/oftalma2020136052191. PMID: 33063963.
6. Катунина Е.А. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях / Е.А. Катунина, Н.В., Г.Н. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):112-118.
7. Катунина Е.А., Титова Н.В., Авакян Г.Н. Diagnostic methods of Parkinson's disease in the early stages. J Neurol and Psychiatry by S. Korsakov. 2010;110(12):112-118.
8. Сурнина З.В. Методы и клиническое значение оценки состояния нервных волокон роговицы / З.В. Сурнина // Вестник офтальмологии. 2021; 137 (2): 108-113.
9. Сурнина З.В. Methods and clinical significance of assessment of the condition of corneal nerves. Bulletin of ophthalmology. https://doi.org/10.17116/oftalma202137021108
10. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol. 2001 Aug;248(8):684-9. doi: 10.1007/s004150170114. PMID: 11569897.
11. Brooks, D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. Journal of Neurology, 2000; 247(S2), II11-II18. doi:10.1007/pl00007755.
12. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. Ocul Surf. 2014 Jan;12(1):32-45. doi: 10.1016/j.jtos.2013.09.001. Epub 2013 Oct 19. PMID: 24439045.
13. Che NN, Yang, HQ. Potential use of corneal confocal microscopy in the diagnosis of Parkinson's disease associated neuropathy. Transl Neurodegener 9, 28 2020. doi: 10.1186/s40035-020-00204-3.
14. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Jul;64:40-49. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.023.
15. Classification of degenerative parkinsonism subtypes by support-vector-machine analysis and striatal 123I-FP-CIT indices. Nicastro, N., Wegrzyk, J., Preti, M. G [et al.]. Journal of Neurology, 2019 doi:10.1007/s00415-019-09330-z
16. Corneal nerves: structure, contents and function. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F [et al.] Exp Eye Res. 2003 May;76(5):521-42. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2. Erratum in: Exp Eye Res. 2003 Aug;77(2):253. PMID: 12697417.
17. Cutaneous neuropathy in 270 Parkinson's disease: A window into brain pathology. Doppler K, Ebert S, Uceyler N, [et al.] Acta Neuropathol 2014;271(128):99-109. doi: 10.1007/s00401-014-1284-0
18. Effect of panretinal photocoagulation on corneal sensation and the corneal subbasal nerve plexus in diabetes mellitus. Misra S, Ahn HN, Craig JP, [et al.] Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jul 25;54(7):4485-90. doi: 10.1167/iov.12-10571. PMID: 23716623.(28)
19. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease. Demirci S, Gunes A, Koyuncuoglu H, Tok L [et al.] Neurol Sci. 2016;37(8):1247-1252. doi:10.1007/s10072-016-2574-1
20. Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. Int Rev Neurobiol. 2010; 90:81-92. doi: 10.1016/S0074-7742(10)90006-8. PMID: 20692495.
21. Hohler A.D., de Leon M.P. Parkinsonism. In: Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B. (eds) Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Springer, Cham, 2018. doi: 10.1007/978-3-319-57111-9_473.
22. Imaging the Substantia Nigra in Parkinson Disease and Other Parkinsonian Syndromes. Bae YJ, Kim JM, Kim E [et al.] Radiology. June, 2021 300:2, 260-278. doi.org/10.1148/radiol.2021203341
23. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. Zecca L, Gallorini M, Schünemann V [et al.] J Neurochem. 2001 Mar;76(6):1766-73. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00186.x. PMID: 11259494.
24. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, [et al.] Mov Disord Clin Pract. 2018 Nov 8;6(2):96-103. doi: 10.1002/mdc3.12688. PMID: 30838307; PMCID: PMC6384168
25. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and L-dopa-treated PD patients. Nolino M, Provitera V, Manganello F, [et al.] Neurology. 2017 Aug 22;89(8):776-784. doi: 10.1212/WNL.0000000000004274. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28747449.
26. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Postuma RB, Berg D, Stern M, [et al.] Mov Disord. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
27. Morphometric stability of the corneal subbasal nerve plexus in healthy individuals: a 3-year longitudinal study using corneal confocal microscopy. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K [et al.] Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Apr 24;55(5):1395-9. doi: 10.1167/iov.14-13959. PMID: 24764058.
28. Ocular Surface Alterations and In Vivo Confocal Microscopic Features of Corneas in Patients With Newly Diagnosed Graves' Disease. Ko-cabeyoglu S, Mocan MC, Cevik Y [et al.] Cornea. 2015 Jul;34(7):745-9. doi: 10.1097/ICO.0000000000000426. PMID: 25811727.
29. Optical coherence tomography of patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Alkabie S, Lange A, Manogaran P [et al.] Clin Neurol Neurosurg. 2020 Feb;189:105635. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105635.
30. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. Cornea. 2001 May;20(4):374-84. doi: 10.1097/00003226-200105000-00008. PMID: 11333324.
31. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222.

doi: 10.1176/jnp.14.2.223. PMID: 11983801.

28. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. Zis P, Grünewald RA, Chaudhuri RK [et al.] J Neurol Sci. 2017 Jul 15;378:204-209. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.023. Epub 2017 May 11. PMID: 28566165

29. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. Lancet. 2004 May 29; 363(9423):1783-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16305-8. PMID: 15172778.

30. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. Kass-Iliyya L, Javed S, Gosal D [et al.] Parkinsonism Relat Disord. 2015 Dec;21(12):1454-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.10.019. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26578039; PMCID: PMC4671992.

31. Submandibular gland is a suitable site for alpha synuclein pathology in Parkinson disease. Shin J, Park SH, Shin C [et al.] Parkinsonism Relat Disord. 2019 (1)58:35-39. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.019.

32. Surguchov A. Biomarkers in Parkinson's Disease. In: Peplow P.V., Mar-tinez B., Gen-narelli T.A. (eds) Neurodegenerative Diseases Biomarkers. Neuromethods, vol 173. Humana, New York, NY, 2021. doi: 10.1007/978-1-0716-1712-0_7

33. Tysnes, O.-B., & Storstein, A. Epidemiology of Parkinson's disease. Journal of Neural Transmission, 2017; 124(8), 901–905. doi:10.1007/s00702-017-1686-y

34. Visual evoked potentials (VEPs) in Parkinson's disease: correlation of pattern VEPs abnormality with dementia. Okuda B, Tachibana H, Kawa-bata K [et al.] Alzheimer Dis Assoc Disord. 1995 Summer;9(2):68-72. doi: 10.1097/00002093-199509020-00002. PMID: 7662325.

35. Visual evoked potentials in Parkinson's disease-correlation with clinical involvement. Sener HO, Akbostanci MC, Yücesan C, [et al.] Clin Neurol Neurosurg. 2001 Oct;103(3):147-50. doi: 10.1016/s0303-8467(01)00130-5. PMID: 11532553.

Л.С. Ищенко, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова,
Ю.В. Хайдукова, Е.Л. Казачков

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН. ФАКТЫ И ПРЕДПОЛОЖЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.25

УДК 618.17-06:616.98:578.834.1-07

В обзоре литературы представлены данные о возможных путях влияния вируса SARS-CoV-2 и COVID-19 на женскую репродуктивную систему и уже зафиксированных негативных последствиях. Изложены рекомендации по планированию беременности и особенностям использования методов гормональной контрацепции, а также подходы к проведению специфической профилактики новой коронавирусной инфекции с позиций безопасности и сохранения репродуктивного здоровья женщин в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, репродуктивное здоровье женщин.

Data on possible ways of influence of SARS-CoV-2 and COVID-19 virus on female reproductive system and already recorded negative consequences are presented in the literature review. The recommendations on pregnancy planning and features of the use of hormonal contraception methods are outlined as well as approaches to specific prevention of new coronavirus infection from the point of view of safety and preservation of reproductive health of women during the COVID-19 pandemic.

Keywords: new coronavirus infection, SARS - CoV -2, COVID -19, women's reproductive health.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 (CoronaVirus Diseases 2019), вызван-

ная вирусом SARS-CoV-2, продолжает наносить удары медицинского и демографического характера вне зависимости от географического положения, финансового статуса и уровня развития систем здравоохранения вовлеченных в нее стран. За двухлетний период пандемии НКИ повсеместно зафиксированы 4 основные волны инфекционного процесса на фоне многочисленных мутаций SARS-CoV-2. Согласно официальным данным интерактивных информационных панелей Всемирной организации здравоохранения, Центра системных наук и инженерии университета Джона Хопкинса о распространении COVID-19 (доступ 04.02.2022) общее число инфицированных по всему миру составляет более 380 млн чел., летальных исходов от НКИ – 5,7 млн случаев, введено более 10 млрд доз антиковидных вакцин различных производителей. В Российской Федерации число подтвержденных случаев НКИ – свыше

12 млн, смертность – около 320 тыс. чел., введено более 150 млн доз антиковидных вакцин [11].

По данным Федеральной службы государственной статистики, численность постоянного населения России на 1 августа 2021 г. составила 145,8 млн чел., естественная убыль (разница между рождаемостью и смертностью) – 421,9 тыс. чел., что на 59% больше, чем в 2020 г. Таким образом, в 2021 г. снижение численности населения России происходило в 2 раза быстрее [10]. Конечно, с учетом такой динамики демографической ситуации, в которую НКИ COVID-19 вносит свой определенный вклад, вектор всеобщего внимания направлен на выяснение возможного влияния COVID-19 на репродуктивное здоровье (РЗ) человека, так как успешное воспроизводство является обязательным для продолжения существования любого вида. Состояние РЗ населения является важнейшей составляющей социально-демографи-

ИЩЕНКО Людмила Станиславовна – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, lyudalyn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9405-0134; **ВОРОПАЕВА Екатерина Евгеньевна** – д.м.н., доцент, проф. ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, katya_voropaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9055-102X; **КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-1672-7058; **ХАЙДУКОВА Юлия Владимировна** – аспирант ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, зав. отд. ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», jumi.06@mail.ru; **КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, doctorkel@narod.ru, ORCID: 0000-0002-4512-3421