

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЛУЖДАЮЩИХ НЕРВОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

А. О. Чететкин [✉], А. Н. Москаленко, Е. Ю. Федотова, С. Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) является мультисистемным заболеванием, при котором нейродегенеративные изменения с накоплением α -синуклеина затрагивают волокна блуждающих нервов (БлН). Целью данной работы было провести ультразвуковое исследование (УЗИ) площади поперечного сечения (ППС) БлН у пациентов с БП. В исследование вошли 32 больных БП (15 мужчин и 17 женщин; средний возраст 58 ± 10 лет) и 32 человека контрольной группы, сопоставимые по полу и возрасту. Всем исследуемым проводили ультразвуковую оценку ППС БлН датчиком высокого разрешения. ППС левого БлН у пациентов с БП была меньше по сравнению с лицами контрольной группы ($1,78 \pm 0,52$ мм² против $2,11 \pm 0,41$ мм²; $p = 0,007$), для правого БлН аналогичное различие получено на уровне тенденции. ROC-анализ показал, что пороговая величина ППС для левого БлН менее $2,10$ мм² имеет низкий показатель чувствительности (59%) для диагностики атрофии нерва при БП. ППС правого БлН была достоверно выше, чем левого БлН для пациентов обеих групп ($p < 0,001$). При анализе группы больных БП не выявлено зависимости ППС БлН от возраста, продолжительности и стадии заболевания, количества баллов при оценке по моторной (UPDRS III) и немоторной (NMSQ) шкалам. При этом у пациентов с акинетико-ригидной формой ППС левого БлН была значимо меньше по сравнению с пациентами со смешанной формой БП ($p < 0,05$). Выявлена умеренная обратная корреляция ППС левого БлН с площадью гиперэхогенности черной субстанции с обеих сторон ($p < 0,04$) и на уровне тенденции — для правого БлН. УЗИ пациентов с БП показало атрофические изменения БлН при данном заболевании, а также взаимосвязь ППС БлН с клинической формой БП и ультразвуковыми изменениями черной субстанции головного мозга.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, блуждающий нерв, ультразвук, площадь поперечного сечения

Вклад авторов: А. О. Чететкин — разработка дизайна исследования, сбор ультразвуковых данных, анализ и интерпретация данных, написание рукописи; А. Н. Москаленко — сбор клинических данных, анализ и интерпретация данных; Е. Ю. Федотова, С. Н. Иллариошкин — разработка дизайна исследования, редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 2-6/20 от 18 марта 2020 г.)

✉ **Для корреспонденции:** Андрей Олегович Чететкин
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367, Россия; andreychechetkin@gmail.com

Статья получена: 25.10.2021 **Статья принята к печати:** 11.11.2021 **Опубликована онлайн:** 24.11.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.054

ULTRASOUND IMAGING OF VAGUS NERVES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Chechetkin AO [✉], Moskalenko AN, Fedotova EYu, Illarioshkin SN

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative multisystem disorder characterized by pathologic α -synuclein aggregation affecting, among other things, vagal fibers. The aim of this study was to investigate the cross-sectional area (CSA) of the vagus nerve (VN) in patients with PD using ultrasound imaging. The study was conducted in 32 patients with PD (15 men and 17 women; mean age 58 ± 10 years) and 32 healthy controls comparable with the main group in terms of sex and age. All study participants underwent ultrasound examination of the VN using a high-resolution transducer. Left VN CSA was significantly smaller in patients with PD than in the control group (1.78 ± 0.52 mm² vs 2.11 ± 0.41 mm²; $p = 0.007$). A similar result was obtained for right VN CSA at the trend level. ROC analysis demonstrated that the threshold CSA value of < 2.10 mm² for the left VN has low diagnostic sensitivity (59%) for VN atrophy in patients with PD. Right VN CSA was significantly larger than left VN CSA in both groups ($p < 0.001$). The analysis of the PD group did not reveal any associations between VN CSA and age, duration and stage of the disease, motor (UPDRS III) and non-motor (NMSQ) scores. Patients with akinetic-rigid form of PD had smaller left VN CSA than patients with the mixed form of the disease ($p < 0.05$). A moderate inverse correlation was established between left VN CSA and the area of substantia nigra hyperechogenicity on both sides ($p < 0.04$); for the right VN a similar correlation was established at the trend level. High-resolution ultrasound of patients with PD demonstrated atrophy of the VN and the association of VN CSA with the clinical form of the disease and the ultrasound features of the substantia nigra.

Keywords: Parkinson's disease, vagus nerve, ultrasound, cross-sectional area.

Author contribution: Chechetkin AO — study design, acquisition of ultrasound imaging data, data interpretation, manuscript preparation; Moskalenko AN — clinical data acquisition, analysis and interpretation; Fedotova EYu, Illarioshkin SN — study design, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 2-6/20 dated March 18, 2020)

✉ **Correspondence should be addressed:** Andrey O. Chechetkin
Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, 125367, Russia; andreychechetkin@gmail.com

Received: 25.10.2021 **Accepted:** 11.11.2021 **Published online:** 24.11.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.054

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Число новых случаев во всем мире варьирует от 5 до 35 и более на 100 000 человек в год [1]. При БП вегетативная дисфункция может за много лет предшествовать возникновению основных двигательных симптомов заболевания. В продромальном периоде БП часто присутствует дисфункция желудочно-кишечного тракта и проявляется в виде запоров, гастропареза или тошноты [2].

Существует предположение, что при БП патологический процесс с накоплением белка α -синуклеина в ЦНС может начаться в нервной системе желудочно-кишечного тракта и распространиться ретроградно через волокна блуждающего нерва (БлН) [3]. По данным патоморфологических исследований, в дорсальном двигательном ядре БлН потеря нейронов может достигать до 50% [4]. Агрегаты α -синуклеина выявляются в некоторых ядрах БлН уже на ранних стадиях БП [5]. Характерно, что субдиафрагмальная ваготомия связана с

уменьшением риска последующего развития БП [6, 7]. В моделях на животных α -синуклеин, полученный из лизата головного мозга людей с БП, а также рекомбинантные формы α -синуклеина после инъекции в стенку кишечника транспортируются через БлН в ЦНС [8]. Патологический α -синуклеин был также обнаружен в корешках языкоглоточного и блуждающих нервов, в шейном и глоточном отделах БлН у пациентов с БП [9, 10]. С помощью ПЭТ с ^{11}C -донепезилом было продемонстрировано снижение плотности ацетилхолинэстеразы желудочно-кишечного тракта у пациентов с БП [11, 12]. Считается, что это отражает парасимпатическую денервацию, в основном происходящую от БлН. Таким образом, точная оценка дегенерации БлН может служить дополнительным инструментом для диагностики БП. Однако до сих пор неизвестно, связан ли нейродегенеративный процесс при БП с измеримой атрофией БлН *in vivo*.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с использованием высокочастотных датчиков является методом выбора для визуализации периферических и черепных нервов; его наиболее часто используют в диагностике поврежденной периферических нервов и при полинейропатиях. Так, атрофия БлН легкой и средней степени была обнаружена при УЗИ у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом и диабетической невропатией [13–15]. При ультразвуковом исследовании БлН у больных с БП площадь поперечного сканирования (ППС) обоих БлН была меньше у пациентов с БП, чем в группе контроля, что подтверждало предположение о текущем атрофическом процессе нервов [16]. В настоящее время идет активное обсуждение вопроса, имеет ли УЗИ высокого разрешения потенциал в качестве метода оценки атрофии БлН как возможного биомаркера БП. Данные литературы по этому вопросу весьма ограничены и противоречивы [4, 16–23].

Целью нашей работы было с помощью УЗИ оценить БлН у пациентов с БП, сопоставить с клинической картиной заболевания и величиной гиперэхогенного сигнала в области черной субстанции ножек среднего мозга.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика обследуемых пациентов

Научно-исследовательскую работу проводили в Научном центре неврологии с марта 2020 г. по март 2021 г. В исследование вошли 32 пациента с БП (15 мужчин и 17 женщин). Средний возраст больных основной группы составил 58 ± 10 лет. Клинические характеристики больных с БП представлены в табл. 1. Продолжительность заболевания составила от 1 года до 26 лет. Преобладала смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма нарушения (78%). Степень выраженности симптоматики определяли по шкале Хен и Яра (Hoehn & Yahr). Оценку

тяжести состояния и двигательных функций проводили с учетом суммы баллов по унифицированной рейтинговой шкале БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), часть III. Немоторные симптомы оценивали с использованием опросника немоторных симптомов БП (Non-motor Symptoms Questionnaire, NMSQ). Сахарный диабет 2-го типа (компенсированный на фоне лечения) имели четверо больных без клинических проявлений полинейропатии. Критериями включения пациентов в работу были: наличие у больного любой формы БП с выраженностью симптоматики по Hoehn & Yahr 1–3 стадии. Критерии исключения: наличие тяжелой формы сахарного диабета и клинических проявлений полинейропатии; отсутствие височных акустических окон для проведения транскраниальной ультразвуковой оценки структур головного мозга.

Группу контроля составили 32 человека, сопоставимые с основной группой по полу (16 мужчин и 16 женщин) и возрасту (59 ± 6 лет), не имеющие в анамнезе сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, неврологических, в том числе нейродегенеративных, заболеваний.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование БлН у пациентов обеих групп проводили на приборе iU 22 (Philips; Нидерланды) линейным высокочастотным датчиком L17-5 в поперечной плоскости сканирования. С помощью ручной трассировки определяли площадь поперечного сечения (ППС) внутри гиперэхогенного ободка эпинеургии БлН с двух сторон на уровне дистальной части общей сонной артерии непосредственно проксимальнее области бифуркации (рис. 1). Во время обследования прикладывали минимальное давление датчиком, чтобы не допустить сдавления нерва. При необходимости активировали режим цветового доплеровского картирования, чтобы случайно не принять небольшой сосуд в этой гиперваскуляризованной области за БлН. ППС определяли с точностью до $0,1 \text{ мм}^2$. Для статистического анализа использовали среднее значение по сумме трех измерений ППС БлН с каждой стороны.

Транскраниальное УЗИ черной субстанции больным с БП выполняли на том же приборе фазированным секторным датчиком S5-1 по общепринятой методике, описанной ранее [24]. Исследование проводили через транстемпоральный доступ (височное ультразвуковое окно) с двух сторон в продольной плоскости сканирования. Получали изображение ножек среднего мозга, которые визуализируются в виде гипозоногенной структуры, по форме, напоминающей бабочку, окруженную гиперэхогенными базальными цистернами. После этого изображение «замораживали» и увеличивали в 2–3 раза. В случае обнаружения сигнала повышенной эхогенности

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с БП

Характеристика заболевания	Больные с БП
Длительность (Ме [Q ₁ ;Q ₃])	3 [2; 8] года
Форма	Акинетико-ригидная — 7 (22%) смешанная — 25 (78%)
Стадия заболевания по Hoehn & Yahr	1 — 8 (25%) 2 — 10 (31%) 3 — 14 (44%)
Тяжесть состояния по UPDRS-III	$37,0 \pm 16,1$ балла
Тяжесть немоторных симптомов по NMSQ	$8,2 \pm 3,8$ балла

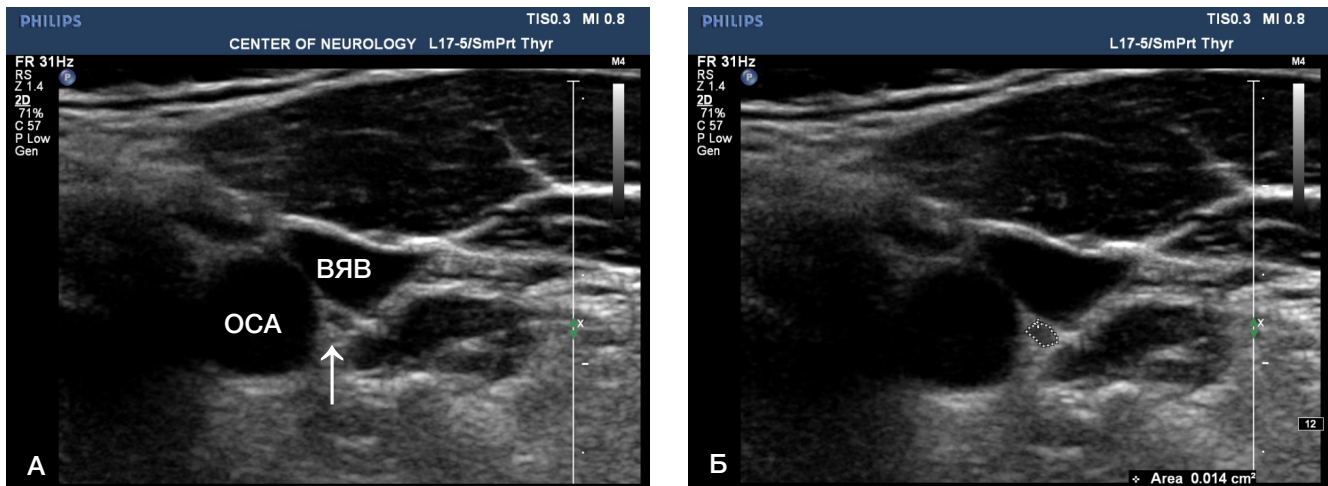


Рис. 1. Ультразвуковое изображение блуждающего нерва (поперечная плоскость сканирования). **А.** Левый блуждающий нерв (указан белой стрелкой) расположен между общей сонной артерией (ОСА) и внутренней яремной веной (ВЯВ). **Б.** Это же изображение с трассировкой блуждающего нерва по внутреннему контуру гиперэхогенного эпиневрия. Area (площадь поперечного сечения) = 0,014 см² или 1,4 мм²

в области анатомического расположения черной субстанции (гиперэхогенность черной субстанции, или ГЧС) эту область обводили вручную курсором с последующим автоматическим расчетом площади (см²).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.3.0 («Статтех»; Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁; Q₃). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по

наивысшему значению индекса Юдена. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение размеров БлН с двух сторон в группе больных с БП и лиц контрольной группы показало, что ППС правого БлН была достоверно выше, чем левого БлН в обеих группах ($p < 0,001$) (табл. 2).

В группе больных БП не выявлено статистически значимых различий при сравнении ППС правого БлН с ППС левого БлН в зависимости от пола ($p = 0,16$ и $p = 0,19$ соответственно), хотя отмечена тенденция к уменьшению рассматриваемой величины у женщин для обеих сторон (табл. 2). Для лиц контрольной группы ППС БлН слева у женщин была меньше, чем у мужчин ($p = 0,03$), а для аналогичного показателя правого БлН таких различий не наблюдали ($p = 0,08$) (табл. 2).

Анализ результатов ультразвукового измерения ППС БлН у больных с БП и в контрольной группе (табл. 2) показал, что ППС левого БлН у больных с БП была ниже чем у лиц контрольной группы ($p = 0,007$), в то время как статистически значимых различий для правого БлН получить не удалось ($p = 0,13$), хотя была отмечена тенденция к уменьшению площади нерва в группе БП. У мужчин в группе больных с БП слева ППС БлН была ниже, чем у мужчин группы контроля, в то время как для правого БлН достоверной разницы в величине ППС выявлено не было ($p = 0,09$). У женщин разницы в величине ППС правого и левого БлН не выявлено ($p = 0,61$ и $p = 0,39$ соответственно).

Таблица 2. Показатели ППС блуждающих нервов у больных с БП и лиц контрольной группы

Группа пациентов	ППС правого БлН (мм ²)	ППС левого БлН (мм ²)
БП ($n = 32$)	2,03 ± 0,50	1,78 ± 0,52 *
мужчины ($n = 15$)	2,20 ± 0,44	2,03 ± 0,46 *
женщины ($n = 17$)	2,04 ± 0,46	1,87 ± 0,52
Контроль ($n = 32$)	2,21 ± 0,39	2,11 ± 0,41
мужчины ($n = 16$)	2,33 ± 0,37	2,26 ± 0,37
женщины ($n = 16$)	2,09 ± 0,38	1,96 ± 0,39

Примечание: ППС БлН — площадь поперечного сечения блуждающего нерва; БП — болезнь Паркинсона; * — $p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем контрольной группы.

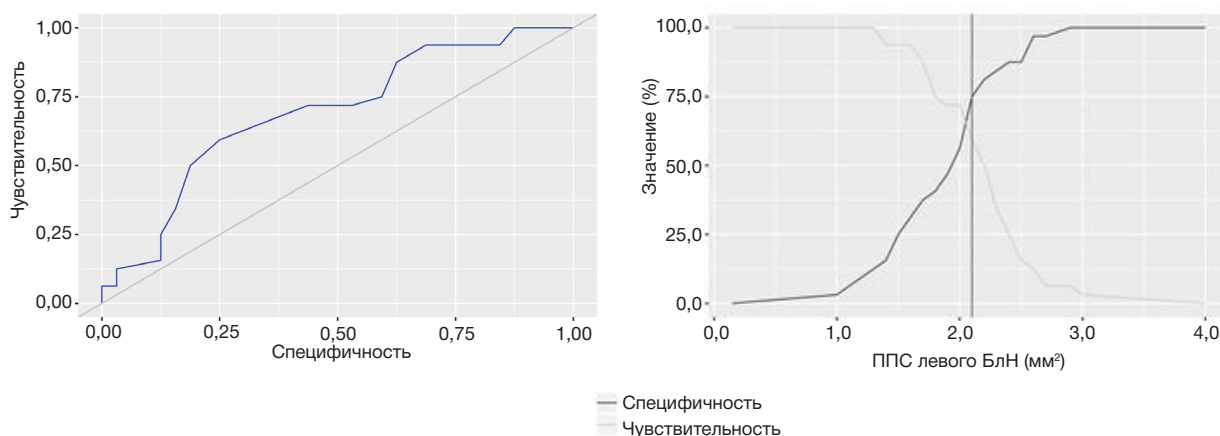


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ППС левого БлН. ППС — площадь поперечного сечения; БлН — блуждающий нерв

В связи с выявленными различиями ППС левого БлН между группой БП и контрольной группой мы провели ROC-анализ для выявления порогового значения ППС левого БлН с определением чувствительности и специфичности (рис. 2). Пороговое значение показателя «ППС левого БлН» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,10 мм² с чувствительностью и специфичностью модели, равными 59,4 и 75,0% соответственно.

При анализе группы больных с БП не выявлено зависимости ППС БлН от возраста, продолжительности и стадии заболевания, количества баллов по моторной (UPDRS-III) и немоторной (NMSQ) шкалам ($p > 0,05$). При анализе группы БП в зависимости от формы заболевания были установлены различия для ППС левого БлН: его величина была меньше при акинетико-ригидной форме ($p = 0,043$), в то время как для ППС правого БлН отмечена лишь тенденция к его снижению ($p = 0,064$) (табл. 3).

При транскраниальном УЗИ ГЧС была выявлена у 27 (84%) пациентов. Площадь гиперэхогенного сигнала с правой стороны составила 0,23 (0,15; 0,26) см², с левой стороны — 0,22 (0,15; 0,27) см². Анализ взаимосвязи ППС БлН с двух сторон и площади ГЧС с двух сторон показал умеренную обратную корреляционную зависимость ППС левого БлН с величиной площади ГЧС как с левой стороны ($R = -0,38$; $p = 0,03$), так и с правой стороны ($R = -0,36$; $p = 0,04$) (рис. 3). Аналогичная взаимосвязь для ППС правого БлН выявлена на уровне тенденции: корреляция для площади ГЧС справа: $R = -0,352$, $p = 0,05$; слева: $R = -0,28$, $p = 0,12$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании ППС правого БлН была достоверно больше, чем левого как в группе БП, так и в группе контроля. Эта же закономерность отмечена у мужчин и женщин в обеих группах. Схожие данные были получены в работах, где представлены референтные значения ППС

БлН у здоровых лиц в популяции [25] и практически во всех работах, посвященных ультразвуковой оценке БлН при БП [4, 17–20, 22]. Это соответствует разнице между правым и левым БлН, определяемой при морфологическом исследовании [26]. Правый БлН содержит приблизительно на 20% больше нервных волокон, чем левый [27]. Эта асимметрия, вероятно, может быть обусловлена разной иннервацией непарных органов брюшной полости [28]. Правый БлН преимущественно иннервирует части тонкой кишки, толстой кишки, а также переднее сплетение желудка, левый БлН заканчивается в переднем сплетении желудка с дальнейшими ответвлениями в желудок, печень и верхнюю часть двенадцатиперстной кишки.

Что касается гендерных различий, то в нашем исследовании ППС БлН была меньше у женщин, причем как у больных с БП, так и у здоровых испытуемых ($p < 0,001$). Такие же данные были получены и в самом крупном исследовании [4], в котором УЗИ БлН было проведено 63 больным с БП и 56 лицам контрольной группы. Однако по другим данным, ППС БлН была больше у женщин, чем у мужчин [19].

По нашим результатам, ППС левого БлН у больных БП была ниже, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,05$), в то время как достоверных различий для правого БлН получено не было, хотя отмечена тенденция к уменьшению площади нерва в группе БП. Анализ литературы (нами найдено восемь исследований, посвященных ультразвуковой оценке БлН при БП) дает противоречивые данные, несмотря на то, что при обследовании использовались высокочастотные датчики высокого разрешения (частота линейных датчиков от 12 до 19 МГц) (табл. 4). В четырех исследованиях была выявлена значительная атрофия как левого, так и правого БлН у пациентов с БП [16, 19, 20, 23]. Напротив, в других четырех работах сообщалось об отсутствии различий между пациентами с БП и здоровыми лицами в контрольных группах [4, 18, 21, 22]. Однако в работе, где исходно не было найдено различий в ППС БлН между больными БП и контрольной группой [4], при введении поправки на пол

Таблица 3. Зависимость площади БлН от формы заболевания у больных с БП

Показатели	Форма заболевания	
	Акинетико-ригидная форма	Смешанная форма
ППС правого БлН (мм ²)	1,70 ± 0,47	2,13 ± 0,48
ППС левого БлН (мм ²)	1,46 ± 0,35 *	1,87 ± 0,53

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

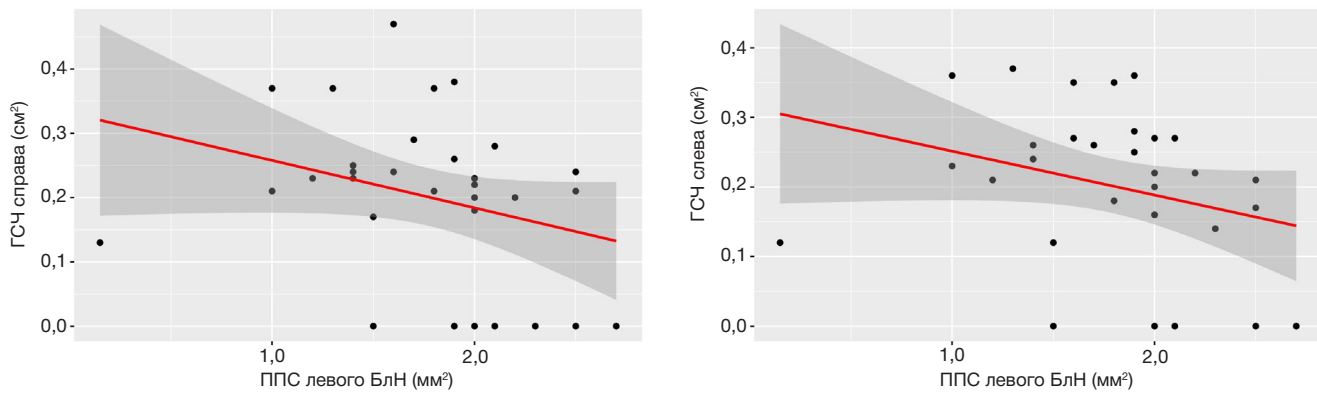


Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя ППС левого БлН с площадью ГЧС справа (А) и слева (Б). ППС — площадь поперечного сечения; БлН — блуждающий нерв; ГЧС — гиперэхогенность черной субстанции (величина площади)

оказалось, что в группе БП у женщин площадь нерва была значительно меньше для правого БлН ($p = 0,041$), а не для левого. В нашей работе наоборот, только у мужчин в группе БП площадь БлН слева была достоверно ниже, чем у мужчин группы контроля, в то время как для правого БлН достоверной разницы в величине ППС выявлено не было.

Среднее значение ППС БлН в нашей работе было снижено у больных БП примерно на 8% справа и на 15% слева по сравнению с контролем. В других исследованиях, в которых сообщалось о статистически значимом снижении площади БлН, этот разброс колебался в пределах 10–30% [16, 17, 19, 20, 23]. Мы провели ROC-анализ для выявления порогового значения ППС для левого БлН, который, по нашим данным, был достоверно ниже в группе БП. Величина $< 2,10 \text{ мм}^2$ прогнозируется как показатель, указывающий на признаки атрофии БлН у больных с БП с чувствительностью 59% и специфичностью 75%. На 60 здоровых добровольцах показано, что ППС БлН составила справа $3,0 \pm 0,7$ (1,7–4,3) мм^2 и слева $2,3 \pm 0,6$ (1,1–3,5) мм^2 [25]. Зная, что нормальная величина ППС БлН колеблется от 1 до 4 мм^2 , и учитывая низкую чувствительность данного показателя, мы считаем, что полученная нами пороговая величина не может быть использована в клинической практике для такой небольшой по калибру анатомической структуры. Следует отметить, что в анализируемых нами работах авторы использовали разные уровни для измерения площади нерва, что могло повлиять на результаты в

связи с определенной анатомической вариабельностью толщины нерва на протяжении участка, идущего на шею. Так, одни исследователи проводили измерение на уровне дистального конца общей сонной артерии (как и мы в своей работе) [16, 21], другие — на уровне щитовидного хряща [4, 19], некоторые вообще не указывали уровень измерения [18]. Однако только данное различие в методологии, вероятно, не может полностью объяснить тот факт, что в некоторых исследованиях была обнаружена значительная атрофия БлН у пациентов с БП, тогда как в других этого не наблюдалось. Противоречивость результатов разных работ можно объяснить и тем, что разница в измерении ППС БлН при УЗИ невелика, зависит от технических характеристик прибора, частоты датчика и опыта врача.

В нашем исследовании не получено взаимосвязи с большинством клинических характеристик заболевания. Практически во всех анализируемых нами аналогичных работах не было обнаружено связи между ППС БлН и возрастом пациентов, стадией по Hoehn & Yahr, продолжительностью заболевания, суммой баллов по шкале UPDRS-III, когнитивной оценкой, желудочно-кишечными и другими немоторными симптомами [4, 17, 18, 20–23]. Отсутствие корреляций может быть объяснено прогрессирующей дегенерацией дорсального двигательного ядра БлН уже на ранних клинических стадиях заболевания [29]. Однако есть публикации, указывающие на взаимосвязь калибра БлН с клиническими проявлениями БП. Так, сообщалось, что ППС левого БлН

Таблица 4. Результаты УЗИ по оценке БлН у пациентов с БП

Ссылка на первый источник	Число пациентов БП / контроль	Число мужчин и женщин в группе БП	Частота датчика	УЗИ ППС БлН, (мм^2) БП / контроль		Значимые различия БП с контролем
				Правый БлН	Левый БлН	
[16, 17]	19 / 21	6 / 13	12 МГц	1,58 / 2,35	1,45 / 1,91	да
[18]	32 / 15	20 / 12	15 МГц	$2,9 \pm 0,7 / 2,7 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,7 / 2,4 \pm 0,7$	нет
[19]	20 / 61	13 / 7	15 МГц	$0,64 \pm 0,17 / 1,04 \pm 0,20$	$0,69 \pm 0,18 / 0,87 \pm 0,15$	да
[20]	35 / 35	19 / 16	15 МГц	$2,1 \pm 0,4 / 2,3 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4 / 1,8 \pm 0,4$	да
[21]	20 / 20	10 / 10	12 МГц	1,17 / 1,13 [#]		нет
[22] [*]	31 / 51	16 / 15	нет данных	2,54 / 2,24	2,10 / 1,90	нет
[23]	20 / 20	12 / 8	19 МГц	$2,37 \pm 0,91 / 6,0 \pm 1,33$	$1,87 \pm 1,35 / 5,6 \pm 1,26$	да
[4]	63 / 56	43 / 20	12 МГц	2,23 / 2,37	1,89 / 1,97	нет / да [¥]
Наши данные	32 / 32	14 / 16	17 МГц	$2,03 \pm 0,50 / 2,21 \pm 0,39$	$1,78 \pm 0,52 / 2,11 \pm 0,41$	да

Примечание: БП — болезнь Паркинсона; УЗИ — ультразвуковое исследование; ППС — площадь поперечного сечения; БлН — блуждающий нерв; ^{*} статья находится в препринте и не рецензирована; [#] — средний диаметр (мм); [¥] — уменьшение ППС правого БлН в группе с БП с поправкой на пол.

коррелировала с тяжестью симптомов по шкале UPDRS-III ($r = 0,58$; $p = 0,007$), в отличие от ППС правого БЛН ($p = 0,53$) [19]. Кроме того, ППС правого БЛН коррелировало с брадикинезией, оцененной с помощью UPDRS-III ($r = 0,53$; $p = 0,003$) [18]. Свои находки авторы объясняют тем, что подтипы БП с превалирующей брадикинезией, по-видимому, связаны с более широко распространенной патологией телец Леви в ЦНС. Наши данные подтверждают это, поскольку величина калибра нерва была связана с формой заболевания: ППС левого БЛН оказалась меньше при акинетико-ригидной форме ($p = 0,05$), в то время как для правого БЛН была отмечена только тенденция к его снижению ($p = 0,06$).

Что касается немоторных проявлений БП, то имеется единственное сообщение о значительной обратной корреляции между ППС правого и левого БЛН с тяжестью вегетативных симптомов по опроснику немоторных симптомов NMSQ ($r = -0,46$; $p = 0,003$) у больных БП [19]. Кроме того, ППС правого, но не левого БЛН прямо коррелировала с парасимпатической областью вариабельности сердечного ритма ($r = 0,58$; $p = 0,001$), в то время как ППС левого БЛН коррелировала с тяжестью симптомов по шкале UPDRS-III ($r = 0,58$; $p = 0,007$). Одним из возможных объяснений этого несоответствия результатам других работ является тщательный отбор пациентов в данной работе — в ней были исключены все сопутствующие заболевания, которые могут быть связаны с невротацией БЛН.

В нашей работе была изучена взаимосвязь ППС БЛН с таким биомаркером БП, как ГЧС в ножках среднего мозга, который оценивали при проведении транскраниального УЗИ. Проведенный анализ показал умеренную обратную корреляцию ППС левого БЛН с величиной площади ГЧС с обеих сторон ($p < 0,04$). На уровне тенденции была отмечена аналогичная корреляция для правого БЛН. Полученные данные, по-видимому, отражают общий нейродегенеративный процесс, происходящий в БЛН и дофаминергических нейронах черной субстанции при БП. Ранее проведенные нами исследования показали, что величина площади ГЧС, так же, как и величина ППС БЛН в настоящей работе, не коррелирует ни длительностью, ни с тяжестью заболевания. Такая стабильность маркеров позволяет предполагать, что данные изменения могут иметь место уже на самых ранних стадиях заболевания [23, 30].

Выводы

УЗИ пациентов с БП показало атрофические изменения БЛН при данном заболевании, а также взаимосвязь ППС БЛН с клинической формой БП и ультразвуковыми изменениями черной субстанции головного мозга. Однако небольшая чувствительность метода оценки БЛН для диагностики случаев БП не позволяет на настоящий момент предлагать ультразвук в качестве диагностического метода в широкой клинической практике, а величина ППС не может быть убедительным маркером поражения БЛН.

Литература

- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3 (1): 1–21. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.
- Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease—the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11: 625–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.197.
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007; 33: 599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x.
- Horsager J, Walter U, Fedorova TD, Andersen KB, Skjærbæk C, Knudsen K, et al. Vagus Nerve Cross-Sectional Area in Patients With Parkinson's Disease—An Ultrasound Case-Control Study. *Front Neurol*. 2021; 12: 681413. DOI: 10.3389/fneur.2021.681413.
- Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016; 42: 33–50. DOI: 10.1111/nan.12298.
- Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2015; 78: 522–29. DOI: 10.1002/ana.24448.
- Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekbohm A, et al. Vagotomy and Parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology*. 2017; 88: 1996–2002. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003961.
- Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*. 2014; 128: 805–20. DOI: 10.1007/s00401-014-1343-6.
- Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler C, et al. α -Synuclein pathology and axonal degeneration of the peripheral motor nerves innervating pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013; 72: 119–29. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182801cde.
- Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, et al. α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology*. 2016; 36: 262–69. DOI: 10.1111/neup.12269.
- Gjerloff T, Fedorova T, Knudsen K, Munk O, Nahimi A, Jacobsen S, et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with ¹¹C-donepezil PET. *Brain*. 2015; 138 (Pt 3): 653–63. DOI: 10.1093/brain/awu369.
- Fedorova T, Seidelin L, Knudsen K, Schacht A, Geday J, Pavese N, et al. Decreased intestinal acetylcholinesterase in early Parkinson disease: An (¹¹C)-donepezil PET study. *Neurology*. 2017; 88: 775–81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003633.
- Grimm K, Décard B, Athanasopoulou I, Schweikert K, Sinnreich M, Axer H. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol*. 2015; 262: 870–80. DOI: 10.1007/s00415-015-7648-0.
- Hong M, Baek J, Kim D, Ha E, Choi W, Choi Y, et al. Spinal accessory nerve: ultrasound findings and correlations with neck lymph node levels. *Ultraschall Med*. 2016; 37: 487–91. DOI: 10.1055/s-0034-1385673.
- Tawfik E, Walker F, Cartwright M, El-Hilaly R. Diagnostic ultrasound of the vagus nerve in patients with diabetes. *J Neuroimaging*. 2017; 27: 589–93. DOI: 10.1111/jon.12452.
- Tsukita K, Taguchi T, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T. Vagus nerve atrophy in Parkinson's disease detected by ultrasonography. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017; 365, 129. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.391.
- Tsukita K, Taguchi T, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T. The vagus nerve becomes smaller in patients with Parkinson's disease: a preliminary cross-sectional study using ultrasonography. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 55: 148–49. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.002.
- Fedtko N, Witte O, Prell T. Ultrasonography of the vagus nerve in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2018; 9: 525. DOI: 10.3389/fneur.2018.00525.

19. Walter U, Tsiberidou P, Kersten M, Storch A, Lohle M. Atrophy of the vagus nerve in Parkinson's Disease revealed by high-resolution ultrasonography. *Front Neurol.* 2018; 9: 805. DOI: 10.3389/fneur.2018.00805.
20. Pelz J, Belau E, Fricke C, Classen J, Weise D. Axonal degeneration of the vagus nerve in Parkinson's disease—a high-resolution ultrasound study. *Front Neurol.* 2018; 9: 951. DOI: 10.3389/fneur.2018.00951.
21. Laucius O, Balnyte R, Petrikonis K, Matijosaitis V, Juceviciute N, Vanagas T, et al. Ultrasonography of the vagus nerve in the diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 2627471. DOI: 10.1155/2020/2627471.
22. Sijben L, Mess W, Walter U, Janssen A, Kuijff M, Oosterloo M. The cross-sectional area of the vagus nerve is not reduced in Parkinson's Disease patients. *medRxiv [Preprint].* 2020. DOI: 10.1101/2020.10.19.20214973.
23. Sartucci F, Bocci T, Santin M, Bongioanni P, Orlandi G. High-resolution ultrasound changes of the vagus nerve in idiopathic Parkinson's disease (IPD): a possible additional index of disease. *Neurol Sci.* 2021. DOI: 10.1007/s10072-021-05183-5.
24. Fedotova EYu, Chechetkin AO, Shadrina MI, Slominsky PA, Ivanova-Smolenskaya IA, Illarioshkin SN. Transcranial sonography in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2011; 1: 49–55.
25. Pelz J, Belau E, Henn P, Hammer N, Classen J, Weise D. Sonographic evaluation of the vagus nerves: protocol, reference values, and side-to-side differences. *Muscle Nerve.* 2018; 57 (5): 766–71. DOI: 10.1002/mus.25993.
26. Verlinden T, Rijkers K, Hoogland G, Herrler A. Morphology of the human cervical vagus nerve: implications for vagus nerve stimulation treatment. *Acta Neurol Scand.* 2016; 133: 173–82. DOI: 10.1111/ane.12462.
27. Hoffman H, Schnitzlein H. The numbers of nerve fibers in the vagus nerve of man. *Anat Rec.* 1961; 139: 429–35. DOI: 10.1002/ar.1091390312.
28. Cheng Z, Powley T, Schwaber J, Doyle F. Projections of the dorsal motor nucleus of the vagus to cardiac ganglia of rat atria: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol.* 1999; 410: 320–41.
29. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos R, Steur J, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24: 197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
30. Fedotova EYu, Chechetkin AO, Abramycheva NYu, Chigaleychik LA, Baziyan BK, Ponomareva TA, et al. Identification of people at the latent stage of Parkinson's disease (the PARKINLAR study): first results and an optimization of the algorithm. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2015; 115 (6): 4–11. DOI: 10.17116/jnevro2015115614-11.

References

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3 (1): 1–21. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.
2. Klingelhöfer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease—the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11: 625–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.197.
3. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007; 33: 599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x.
4. Horsager J, Walter U, Fedorova TD, Andersen KB, Skjærbaek C, Knudsen K, et al. Vagus Nerve Cross-Sectional Area in Patients With Parkinson's Disease—An Ultrasound Case-Control Study. *Front Neurol.* 2021; 12: 681413. DOI: 10.3389/fneur.2021.681413.
5. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016; 42: 33–50. DOI: 10.1111/nan.12298.
6. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015; 78: 522–29. DOI: 10.1002/ana.24448.
7. Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekblom A, et al. Vagotomy and Parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology.* 2017; 88: 1996–2002. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003961.
8. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.* 2014; 128: 805–20. DOI: 10.1007/s00401-014-1343-6.
9. Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler C, et al. Alphasynuclein pathology and axonal degeneration of the peripheral motor nerves innervating pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013; 72: 119–29. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182801cde.
10. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, et al. α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology.* 2016; 36: 262–69. DOI: 10.1111/neup.12269.
11. Gjerloff T, Fedorova T, Knudsen K, Munk O, Nahimi A, Jacobsen S, et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with ¹¹C-donepezil PET. *Brain.* 2015; 138 (Pt 3): 653–63. DOI: 10.1093/brain/awu369.
12. Fedorova T, Seidelin L, Knudsen K, Schacht A, Geday J, Pavese N, et al. Decreased intestinal acetylcholinesterase in early Parkinson disease: An (¹¹C)-donepezil PET study. *Neurology.* 2017; 88: 775–81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003633.
13. Grimm A, Décard B, Athanasopoulou I, Schweikert K, Sinnreich M, Axer H. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol.* 2015; 262: 870–80. DOI: 10.1007/s00415-015-7648-0.
14. Hong M, Baek J, Kim D, Ha E, Choi W, Choi Y, et al. Spinal accessory nerve: ultrasound findings and correlations with neck lymph node levels. *Ultraschall Med.* 2016; 37: 487–91. DOI: 10.1055/s-0034-1385673.
15. Tawfik E, Walker F, Cartwright M, El-Hilaly R. Diagnostic ultrasound of the vagus nerve in patients with diabetes. *J Neuroimaging.* 2017; 27: 589–93. DOI: 10.1111/jon.12452.
16. Tsukita K, Taguchi T, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T. Vagus nerve atrophy in Parkinson's disease detected by ultrasonography. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017; 365, 129. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.391.
17. Tsukita K, Taguchi T, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T. The vagus nerve becomes smaller in patients with Parkinson's disease: a preliminary cross-sectional study using ultrasonography. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 55: 148–49. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.002.
18. Fedtke N, Witte O, Prell T. Ultrasonography of the vagus nerve in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2018; 9: 525. DOI: 10.3389/fneur.2018.00525.
19. Walter U, Tsiberidou P, Kersten M, Storch A, Lohle M. Atrophy of the vagus nerve in Parkinson's Disease revealed by high-resolution ultrasonography. *Front Neurol.* 2018; 9: 805. DOI: 10.3389/fneur.2018.00805.
20. Pelz J, Belau E, Fricke C, Classen J, Weise D. Axonal degeneration of the vagus nerve in Parkinson's disease—a high-resolution ultrasound study. *Front Neurol.* 2018; 9: 951. DOI: 10.3389/fneur.2018.00951.
21. Laucius O, Balnyte R, Petrikonis K, Matijosaitis V, Juceviciute N, Vanagas T, et al. Ultrasonography of the vagus nerve in the diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2020; 2020: 2627471. DOI: 10.1155/2020/2627471.
22. Sijben L, Mess W, Walter U, Janssen A, Kuijff M, Oosterloo M. The cross-sectional area of the vagus nerve is not reduced in Parkinson's Disease patients. *medRxiv [Preprint].* 2020. DOI: 10.1101/2020.10.19.20214973.
23. Sartucci F, Bocci T, Santin M, Bongioanni P, Orlandi G. High-resolution ultrasound changes of the vagus nerve in idiopathic

- Parkinson's disease (IPD): a possible additional index of disease. *Neurol Sci.* 2021. DOI: 10.1007/s10072-021-05183-5.
24. Fedotova EYu, Chechetkin AO, Shadrina MI, Slominsky PA, Ivanova-Smolenskaya IA, Illarioshkin SN. Transcranial sonography in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2011; 1: 49–55.
 25. Pelz J, Belau E, Henn P, Hammer N, Classen J, Weise D. Sonographic evaluation of the vagus nerves: protocol, reference values, and side-to-side differences. *Muscle Nerve.* 2018; 57 (5): 766–71. DOI: 10.1002/mus.25993.
 26. Verlinden T, Rijkers K, Hoogland G, Herrler A. Morphology of the human cervical vagus nerve: implications for vagus nerve stimulation treatment. *Acta Neurol Scand.* 2016; 133: 173–82. DOI: 10.1111/ane.12462.
 27. Hoffman H, Schnitzlein H. The numbers of nerve fibers in the vagus nerve of man. *Anat Rec.* 1961; 139: 429–35. DOI: 10.1002/ar.1091390312.
 28. Cheng Z, Powley T, Schwaber J, Doyle F. Projections of the dorsal motor nucleus of the vagus to cardiac ganglia of rat atria: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol.* 1999; 410: 320–41.
 29. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos R, Steur J, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24: 197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
 30. Fedotova EYu, Chechetkin AO, Abramychyeva NYu, Chigaleychik LA, Baziyan BKh, Ponomareva TA, et al. Identification of people at the latent stage of Parkinson's disease (the PARKINLAR study): first results and an optimization of the algorithm. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2015; 115 (6): 4–11. DOI: 10.17116/jnevro2015115614-11.