



ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ

Аскарар Элёржон Садиралиевич

Alfraganus university, г Ташкент

Email:el_doc.0311@mail.ru

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10468094>

ARTICLE INFO

Received: 02nd January 2024

Accepted: 07th January 2024

Online: 08th January 2024

KEY WORDS

Болезнь Паркинсона;
нейродегенерация; тело
Левы; окислительный
стресс; клинические
критерии.

ABSTRACT

Болезнь Паркинсона (БП) - сложное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием двигательных и недвигательных симптомов, не имеющих четко определенных диагностических клинических маркеров. Первичные двигательные признаки, такие как брадикинезия, тремор покоя, ригидность и потеря постуральных рефлексов, являются основными признаками, используемыми в современной клинической практике для идентификации пациентов с БП. Успешное внедрение лечения леводопой подчеркнуло значение немоторных признаков как основных факторов инвалидизации пациентов при БП, причем их появление потенциально предшествует появлению моторных симптомов в процессе прогрессирования заболевания. Целенаправленное выявление продромальных симптомов БП открывает возможности для раннего распознавания пациентов с БП и определения потенциальных популяций для разработки инновационных нейропротективных методов лечения. В данном обзоре рассматривается эволюция критических признаков в диагностике БП, особое внимание уделяется немоторным симптомам и их потенциалу для раннего выявления.

Введение.

Идентификация болезни Паркинсона (БП) восходит к Джеймсу Паркинсону, который в 1817 году назвал это состояние "paralysis agitans" [1]. БП характеризуется как сложное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся различными симптомами, возникающими в результате гибели дофаминергических нейронов в substantia nigra (SN) [2]. Будучи вторым по распространенности невропатологическим расстройством после болезни Альцгеймера, БП ассоциируется со значительной



инвалидизацией и снижением качества жизни [3]. Распространенность этого заболевания выше в промышленно развитых странах, а его увеличение связано со старением населения [4]. Хотя БП редко встречается у людей моложе 40 лет, она поражает 1-2 % населения мира старше 65 лет и 4-5 % старше 85 лет [5], у мужчин она встречается чаще, что отчасти объясняется защитным эффектом эстрогена у женщин [6]. Интересно, что курильщики [7] и потребители кофе [8] подвергаются меньшему риску, что, возможно, связано с эффектом моноаминоксидазы-B (MAO-B) никотина и антагониста рецепторов аденозина A2a кофеина, обеспечивающих нейропротекторные свойства.

Ежегодно в Узбекистане диагноз БП ставится 900-1000 людям, что приводит к значительным социально-экономическим затратам, составляющим около 2 миллионов долларов в год [9]. Большая часть этих затрат приходится на стационарное лечение на поздних стадиях заболевания, превышая расходы на медикаментозную терапию. Следовательно, существует острая необходимость в раннем выявлении заболевания [10]. При отсутствии точных диагностических тестов БП опирается на клинические критерии классификации, основанные на наличии моторных и немоторных симптомов [11]. Поскольку симптомы часто прогрессируют, мониторинг этих кардинальных признаков становится решающим для идентификации заболевания в современной клинической практике [12]. Примечательно, что положительный ответ на дофаминергическую терапию остается основным подтверждением диагноза БП [13]. Основная проблема диагностики БП заключается в индивидуальной вариабельности симптомов, тяжести и прогрессирования заболевания у разных пациентов. Каждый человек представляет свой уникальный вариант БП, при этом такие кардинальные признаки, как брадиканезия и ригидность, могут быть следствием нормального старения или других сложных медицинских состояний [14]. Более того, общие симптомы могут пересекаться с симптомами других нейродегенеративных заболеваний, таких как множественная системная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПСП) и деменция с тельцами Леви (ДЛБ) [15]. Проблема усугубляется тем, что существующие методы лечения носят преимущественно симптоматический характер и не предлагают стратегий, способных препятствовать нейродегенеративному процессу. В данном обзоре представлен обзор критических признаков БП, подчеркивается их роль в клинической диагностике, в частности, уделяется внимание ранним симптомам и их выявлению.

2. Патогенез

Начало болезни Паркинсона (БП) остается не до конца изученным, однако с ее развитием связано несколько факторов. Экологические факторы риска включают в себя воздействие токсинов, таких как паракват, ротенон [16], метанол [17], угарный газ [18] и травмы головы [19]. Генетические мутации, включая SNCA (ген α -синуклеина), LRRK2 (ген киназы 2 с богатыми лейциновыми повторами) и GBA (ген глюкоцереброзидазы) [20], также могут способствовать развитию нейродегенерации. Эти факторы в сочетании с процессом старения могут вызывать дисфункцию митохондрий и повышенный окислительный стресс, что приводит к энергетической недостаточности нейронов и последующей нейродегенерации [21].



БП классифицируется как синуклеопатия из-за аномального накопления α -синуклеина, приводящего к внутриклеточной агрегации и формированию телец Леви (ТЛ) [22]. α -синуклеин, пресинаптический белок нервных окончаний, кодируемый геном SNCA, играет роль в модуляции рециркуляции синаптических везикул и высвобождении нейротрансмиттеров [23]. Его первичная локализация происходит в митохондриях нейронных клеток, особенно в обонятельной луковице, гиппокампе, стриатуме и таламусе [24]. Мутации в гене SNCA могут влиять на инициацию внутриклеточных агрегатов [25]. Хотя основным компонентом ЛБ является α -синуклеин, эти структуры состоят из более чем 90 различных молекул, включающих не только продукты генов, связанных с БП (SNCA и LRRK2), но и белки, связанные с митохондриями, убиквитин-протеасомой и аутофагией [26].

Мутации, затрагивающие кодирующую область митохондрий, связаны с нарушением активности α -кетоглутаратдегидрогеназы [27] и дефектами в комплексе I [28], усиливая митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс. Измененный протеолиз рассматривается как потенциальная молекулярная особенность, способствующая нейродегенерации из-за дисфункции убиквитин-протеасомной и лизосомной систем [29]. БП характеризуется снижением экспрессии белка теплового шока 70 [30] и лизосомно-ассоциированного мембранного белка типа 2A [31], что указывает на нарушение протеасомной и лизосомной активности. Примечательно, что болезнь Гоше, признанная расстройством лизосомного хранения, связана с 20-30-кратным повышением риска развития БП из-за мутаций в гене GBA, что подчеркивает критическую роль протеолиза в инициации нейродегенерации [32].

3. Выявление первичных моторных симптомов при болезни Паркинсона

Кардинальными двигательными симптомами при выявлении болезни Паркинсона (БП) являются брадикинезия, тремор покоя, ригидность и потеря постуральных рефлексов. Хотя в процессе прогрессирования заболевания могут появляться и другие клинические признаки, такие как бульбарная дисфункция, нейроофтальмологические аномалии и нарушения дыхания, эти первичные двигательные симптомы наблюдаются наиболее часто. Ключевой характеристикой, позволяющей отличить БП от других паркинсонических расстройств, является реакция большинства двигательных симптомов на дофаминергическую терапию.

3.1. Брадикинезия

Брадикинезия - наиболее характерный первичный двигательный симптом БП, характеризующийся замедленными движениями, уменьшением амплитуды и нарушением контроля над мелкой моторикой из-за снижения плотности нейронов в substantia nigra. Люди с брадикинезией с трудом генерируют достаточное количество энергии для быстрых движений, что приводит к задержке реакции и трудностям при выполнении одновременных задач. К дополнительным проявлениям относятся нарушение глотания, потеря жестикуляции и снижение моргания. Эмоциональное состояние пациентов с БП может влиять на брадикинезию, требуя более сильных внешних триггеров для доступа к двигательным программам. Степень дефицита дофамина обычно коррелирует с выраженностью брадикинезии.

3.2. Тремор



Тремор покоя - один из легко узнаваемых признаков БП, включающий ритмичное сокращение и расслабление мышц, главным образом конечностей, но потенциально распространяющийся на губы, подбородок и челюсть. Характерными признаками тремора рук в состоянии покоя являются супинация и пронация, которые могут уменьшаться во время движения или сна. Пациенты с БП могут также испытывать постуральный тремор - вытянутое горизонтальное положение против силы тяжести, который часто более выражен, чем тремор покоя, и может быть ранним признаком БП. Оба вида тремора имеют общий частотный диапазон 4-6 Гц и реагируют на дофаминергическую терапию, что отличает их от эссенциального тремора. Эссенциальный тремор, затрагивающий голову и голос с относительно более высокой частотой (5-10 Гц), положительно реагирует на алкоголь, бета-блокаторы и ботулотоксин. Эссенциальный тремор в раннем возрасте считается потенциальным фактором риска развития БП.

3.3. Ригидность

Ригидность, второй по распространенности первичный двигательный симптом БП, характеризуется негибкостью конечностей, шеи или туловища. В отличие от брадикинезии, при которой скорость движений снижается, ригидность предполагает ограничение движений в ограниченном диапазоне из-за ригидности мышц и отсутствия способности к расслаблению. Боли в плечах, часто ошибочно диагностируемые как артрит, являются типичными симптомами, возникающими при ригидности. Сообщается, что дофаминергические агонисты эффективны для снижения ригидности.

3.4. Постуральная нестабильность

Постуральная неустойчивость - основной симптом утраты постуральных рефлексов - обычно проявляется на поздних стадиях заболевания. Она является основной причиной большинства падений и последующих переломов бедра у пациентов с БП. В отличие от других двигательных симптомов, постуральная нестабильность не поддается дофаминергической терапии, хотя глубокая стимуляция мозга показала перспективность в решении этого аспекта БП.

4. Распознавание немоторных признаков при болезни Паркинсона

Первый прорыв в лечении болезни Паркинсона (БП) можно приписать Карлсону и коллегам, которые наблюдали симптомы БП у кроликов, леченных ресерпином, из-за ингибирования поглощения дофамина, что пролило свет на центральную проблему, лежащую в основе этого заболевания [40]. Поскольку дофамин не может проникать через гематоэнцефалический барьер, его предшественник, леводопа, был исследован для лечения БП. Однако периферическое накопление дофамина приводило к значительным побочным эффектам, включая тошноту и рвоту [41]. Эта проблема была решена путем сочетания леводопы с ингибитором дофаминкарбоксилазы периферического действия (карбидопой), что облегчило поступление леводопы в мозг до ее деградации [42].

Несмотря на успех дофаминергической терапии, длительное лечение леводопой стало ассоциироваться с колебаниями двигательных реакций и непроизвольными движениями, известными как дискинезии [43]. Молекулярное объяснение этого



побочного эффекта заключается в прерывистом присутствии дофамина, поскольку период полураспада леводопы составляет 60-90 минут, что приводит к прерывистой активации дофаминовых рецепторов стриаты. Введение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (для сохранения дофамина) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) (для сохранения леводопы) в лечение БП увеличило доступность леводопы в мозге и уменьшило дискинезии, вызванные леводопой, за счет более контролируемого уровня дофамина [44]. Комбинация ингибиторов МАО и КОМТ с карбидопой и леводопой в последние годы стала наиболее эффективной лекарственной стратегией для лечения БП [45].

Улучшение двигательных симптомов при использовании леводопы привело к признанию немоторных симптомов (НМС) при БП и заставило пересмотреть общепринятую причину БП, которая первоначально фокусировалась на потере дофаминергических нейронов в substantia nigra вследствие агрегации цитоплазматического α -синуклеина и образования тел Леви. Последние исследования показали, что нейродегенерация тел Леви может поражать не только центральную, но и периферическую и энтеральную нервные системы, затрагивая не только дофаминергические, но и глутаматергические, ГАМК-ергические, норадренергические, серотонинергические, гистаминергические и холинергические нервы. Особенно уязвимы нервы с плохой миелинизацией и длинными тонкими аксонами, включая серотонинергические нейроны средней рапы, холинергические нейроны nucleus basalis, эпинефриновые нейроны locus coeruleus Meynert, а также нейроны обонятельной системы, коры головного мозга, спинного мозга и периферической вегетативной нервной системы [46].

Дисфункция этих нервов проявляется широким спектром НМС, включающим сенсорные нарушения, вегетативную дисфункцию, нарушения сна и когнитивные расстройства, а также нейропсихиатрические симптомы (рис. 1). Эта сложность подчеркивает, что БП является расстройством, выражающим как двигательные, так и недвигательные симптомы на протяжении всего периода прогрессирования. Почти все пациенты с БП испытывают те или иные НМС, причем их частота увеличивается по мере прогрессирования заболевания. Однако НМС представляют собой значительную проблему в выявлении и лечении заболевания из-за их ограниченной клинической диагностики в современной практике [48]. С точки зрения клинической диагностики НМС играют решающую роль. Патология тела Леви и отложение α -синуклеина прослеживаются в обонятельной луковице и нижней части ствола мозга, распространяясь на средний мозг и кору [49]. Эта распространяющаяся патология может проявляться раньше, чем двигательные симптомы в процессе прогрессирования заболевания. Понимание паттерна распространения патологии БП может также прояснить некоторые недостатки, наблюдаемые в животных моделях, где субстанция нигра была непосредственно мишенью, но выраженные симптомы не соответствовали полному спектру симптомов БП [50].

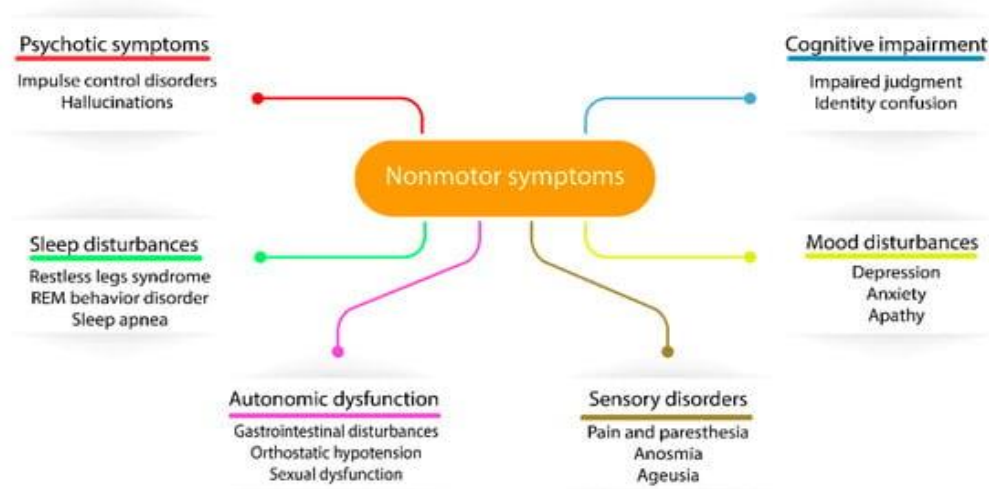


Рисунок 1. Разнообразие немоторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона (БП)

5. Значение продромальных симптомов

Предполагаемые сроки развития симптомов болезни Паркинсона (БП) указывают на то, что клиническое проявление первичных двигательных симптомов может произойти спустя годы после начала заболевания [51]. Распространение патологии БП указывает на то, что это мультисистемное заболевание, затрагивающее как периферическую, так и центральную нервную систему, причем двигательные симптомы проявляются значительно позже начала нейродегенерации [49]. По появлению симптомов БП можно разделить на доклиническую, продромальную и клиническую стадии [52]. На доклинической стадии нейродегенерация начинается в substantia nigra и не сопровождается заметными клиническими признаками. Затем следует продромальная стадия, длящаяся более 10 лет и характеризующаяся непрерывной потерей нейронов и проявлением некоторых немоторных симптомов, как показано на рис. 2. После этой стадии, когда теряется 40-60 % дофаминергических клеток, появляются первые двигательные симптомы (брадикинезия, ригидность и тремор), знаменующие начало ранней стадии БП [53]. Отсутствие ранних маркеров приводит к непрерывной нейродегенерации в течение десятилетия, пока появление двигательных симптомов не позволит идентифицировать заболевание.

Более раннее появление некоторых немоторных симптомов при продромальной БП повышает их значимость в диагностическом процессе. К таким симптомам относятся расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз (RBD), запоры, потеря обоняния и депрессия. Распознавание продромальной БП путем выявления ранних немоторных симптомов может открыть путь к разработке новых нейропротекторных методов лечения, которые будут воздействовать на прогрессирование БП. Такой подход может оказаться полезным для смягчения проявления более тяжелых немоторных и моторных симптомов.

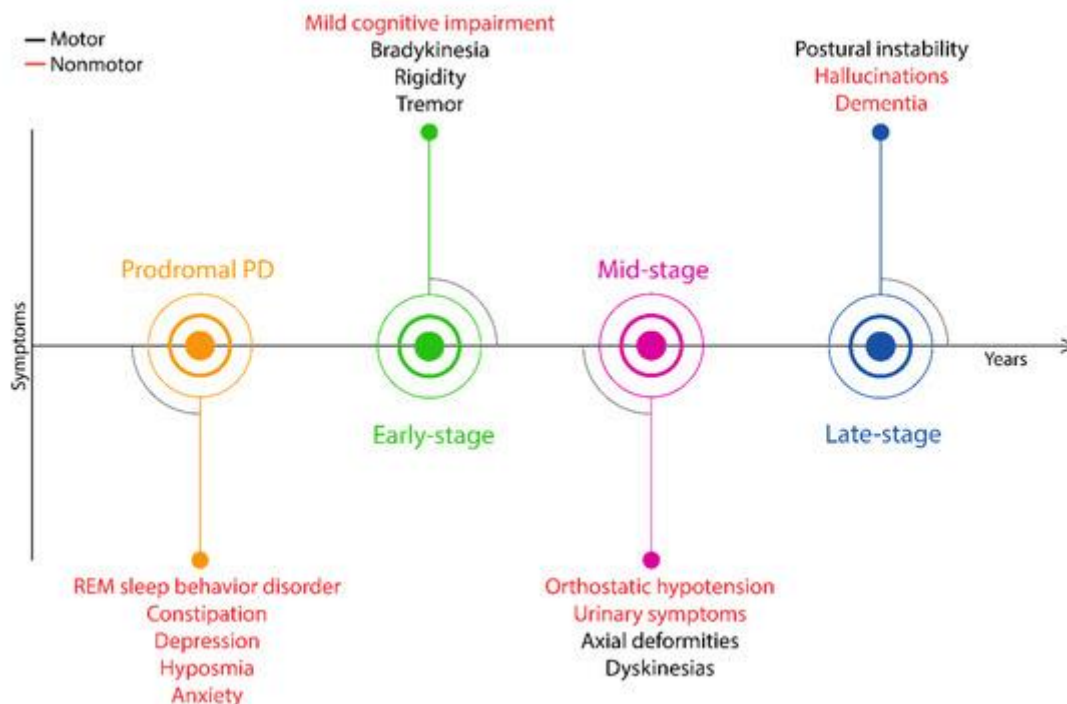


Рисунок 2. Временная шкала клинических признаков, выраженных на протяжении БП.

5.1. Расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз

Нарушения сна, включая расстройство поведения во сне с быстрым движением глаз (REM), синдром беспокойных ног и апноэ во сне, являются яркими немоторными симптомами болезни Паркинсона (БП). У людей с расстройствами сна повышается вероятность развития БП, при этом РБД демонстрируют наиболее сильную корреляцию с прогрессированием БП. РБД включает в себя повторяющееся поведение в виде сновидений во время REM-сна, характеризующееся потерей атонии. Хотя его часто сравнивают с лунатизмом, он отличается от него тем, что лунатизм обычно происходит во время не-REM-сна без сновидений. Для диагностики РБД используется полисомнография, выявляющая мышечную активность на каналах электромиограммы. Это расстройство ассоциируется с различными синуклеопатиями, включая атрофию множественной системы, деменцию с тельцами Леви и БП. Риск развития БП значительно выше у лиц с РБД по сравнению с общей популяцией, а после начала БП двигательное прогрессирование у лиц с РБД происходит быстрее. Несмотря на самую высокую специфичность и прогностическую ценность среди ранних симптомов, клиническое использование РБД затруднено необходимостью проведения полисомнографии, что требует времени и затрат.

5.2. Запор

Запор, характеризующийся нечастым и/или затрудненным опорожнением кишечника, является распространенным и инвалидизирующим продромальным симптомом, поражающим более 60 % пациентов с БП. Запорам способствуют многочисленные причины, включая нарушение вегетативной нервной системы, физическую слабость, снижение потребления жидкости и побочные эффекты лекарств (например, тригексифенидила). Отложение α -синуклеина также ассоциируется с



запорами. В отличие от РБД, запоры имеют преимущество при обследовании населения в целом, поскольку для их выявления достаточно одного вопроса.

5.3. Обонятельная дисфункция

Обонятельная дисфункция - снижение чувствительности к запахам, связанное с БП, - была признана ранним симптомом с 1975 года. Более 80 % пациентов с БП испытывают гипосмию, что делает ее чувствительным продромальным маркером заболевания. Нейроны обонятельных рецепторов, экспрессирующие рецепторы запахов, передают обнаруженные запахи в нервную систему через длинные немиелинизированные аксоны, что делает их уязвимыми для нейродегенерации. Согласно классификации Браака, включение α -синуклеина и патология тел Леви начинаются в обонятельной луковице на первой стадии, что позволяет предположить, что потеря обоняния является не только продромальным симптомом, но и потенциальным первым маркером нейродегенерации, предшествующим двигательным симптомам на годы. Преимуществом потери обоняния является наличие нескольких доступных наборов для тестирования, что делает его доступным, не требующим участия специалиста.

5.4. Депрессия

Депрессия, расстройство настроения, характеризующееся изменением эмоционального состояния и влияющее на поведение человека, является значимым немоторным симптомом БП, прогрессивно проявляющимся примерно у 50 % пациентов с БП. Постоянная усталость и апатия являются предварительными симптомами, которые могут привести к депрессии. Для выявления депрессии существуют различные инструменты, такие как гериатрическая шкала депрессии (GDS-15) и шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), но они требуют экспертной оценки.

6. Эволюция основных симптомов в диагностических процедурах болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) - это прогрессирующее заболевание, характеризующееся спектром симптомов, которые проявляются с годами, но при этом не имеющее определенного признака для непосредственной идентификации заболевания. В ответ на эту проблему в последние десятилетия были разработаны руководящие принципы, в основном ориентированные на наличие или отсутствие специфических симптомов и реакцию на терапию. Главные цели этих критериев - предложить систематический подход, позволяющий ориентироваться в сложности симптомов, выявлять и классифицировать больных, тем самым уменьшая инвалидность и повышая качество их жизни.

Первые попытки выяснить начало и прогрессирование БП были предприняты Hoehn и Yahr в 1967 году [66]. В своем комплексном исследовании, длившемся два года, они зафиксировали 77 особенностей, включая историю болезни, сопутствующие заболевания, неврологические признаки, развитие болезни и уровень инвалидизации обследованных пациентов. Удивительно, но возраст и пол не оказывали существенного влияния на частоту возникновения БП. Наиболее характерными начальными симптомами были тремор и ригидность, также отмечались задержка начала и



медлительность движений. Авторы подчеркнули необходимость более точного описания отдельных кардинальных симптомов, чтобы соотнести их с развитием заболевания и классифицировать паркинсонизм на определенный, вероятный и возможный. Они ввели шкалу Hoehn and Yahr, состоящую из пяти стадий, коррелирующих с двигательными нарушениями и инвалидностью, чтобы классифицировать пациентов по мере прогрессирования заболевания. Хотя Общество по изучению расстройств движений (MDS) позже модифицировало эту шкалу, она остается одной из наиболее широко используемых рейтинговых шкал для мониторинга прогрессирования БП [67]. Двумя годами позже, в 1969 году, Шваб и Англия представили шкалу повседневной жизнедеятельности (ADL), предназначенную для оценки нарушения мобильности пациентов с БП при выполнении повседневных действий [68]. Эта шкала дает процентное соотношение, отражающее возможности пациента в повседневной жизни на основе симптомов, выраженных при этом заболевании.

В 1988 году Мозговой банк Общества болезни Паркинсона Великобритании (UKPDSBB) внес свой вклад в развитие клинко-диагностических критериев БП, изложенных Гиббом и другими [69]. В этом руководстве были представлены три различных уровня процесса классификации: диагностические, исключаящие и поддерживающие критерии. Клинко-диагностические критерии БП UKPDSBB заложили основу для систематической оценки и выявления лиц с этим заболеванием:

1. Диагностические критерии: наличие брадикинезии и хотя бы одного из следующих симптомов: мышечная ригидность, тремор покоя 4-6 Гц и постуральная неустойчивость (не вызванная другими нарушениями).
2. Критерии исключения: повторные инсульты или травмы головы, энцефалит, раннее тяжелое вегетативное поражение или деменция, знак Бабинского, отрицательный ответ на лечение леводопой и воздействие МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина).
3. Вспомогательные критерии (требуется не менее трех): одностороннее начало, тремор покоя, прогрессирующее течение, стойкая асимметрия, отличный ответ на дофаминергическую терапию, леводопа-индуцированная дискинезия, положительный ответ на леводопу в течение пяти или более лет и клиническое течение в течение десяти или более лет.

Некоторые ключевые изменения в руководстве UKPDSBB включают определение брадикинезии как основного двигательного симптома и включение ответа на дофаминергическую терапию в диагностические критерии. Частота тремора и причина постуральной неустойчивости были определены для исключения других неврологических расстройств. Примечательно, что были установлены подробные критерии исключения, включающие такие факторы, как отсутствие ответа на лечение леводопой. Хотя за последние два десятилетия появились различные критерии, рекомендации UKPDSBB остаются одними из наиболее широко используемых в клинических В 1999 году Гельб и его коллеги предложили уточненные критерии, позволяющие отличить БП от сопутствующих заболеваний. Как и в предыдущих исследованиях, критерии Гельба классифицировали БП на три уровня: определенный,



вероятный и возможный. Заметным отклонением было ограничение диагноза определенного БП невропатологическим подтверждением, утверждая, что только вероятный и возможный БП может быть идентифицирован по классификационным критериям. В отличие от рекомендаций UKPDSBB, где одностороннее начало было вспомогательным критерием, критерии Гельба рассматривали асимметричное начало как кардинальный признак наряду с тремором покоя, брадикинезией и ригидностью. Пациенты с вероятной БП должны были демонстрировать эти признаки в течение как минимум трех лет без развития атипичных симптомов, а также требовался положительный ответ на дофаминергическую терапию. Критерии возможной БП были более гибкими и допускали наличие менее типичных симптомов в течение более короткого периода времени без необходимости надежного ответа на лечение леводопой.

Успешное применение леводопы и последующее улучшение двигательной активности привлекло внимание к немоторным признакам у пациентов с БП, выявив ограничения в критериях UKPDSBB и Gelb. Признавая значимость немоторных признаков и их влияние на качество жизни, в 2009 году Lees и коллеги представили модифицированную версию клинко-диагностических критериев Банка мозга Квин Сквер (QSBB). Это руководство, основанное в первую очередь на критериях UKPDSBB, было впервые расширено за счет включения немоторных признаков, таких как гипосмия и галлюцинации, в качестве вспомогательных критериев при диагностике БП. Это ознаменовало значительное улучшение, особенно в связи с тем, что галлюцинации в критериях Гельба считались подтверждающими альтернативный диагноз.

В 2015 году целевая группа Международного общества паркинсонизма и расстройств движений (MDS) представила новые клинко-диагностические критерии БП для исследований и клинической практики под названием MDS-PD. Опираясь на основы критериев UKPDSBB и Gelb, MDS-PD включил несколько немоторных симптомов в качестве дополнительных диагностических признаков. Сон, вегетативная, психическая и обонятельная дисфункции были признаны общими немоторными признаками БП. Их отсутствие служило "красным флажком" при МДС-ПД, позволяя предположить наличие альтернативных заболеваний, имитирующих паркинсонизм. Эта разработка была крайне важна, поскольку она охватывала все значимые продромальные симптомы (БДР, запор, обонятельная дисфункция и депрессия) в критериях MDS-PD.

7. Потенциальные перспективы на будущее

Несмотря на то, что существующие рекомендации носят всеобъемлющий характер, их основным недостатком является зависимость от специалистов-неврологов. Учитывая, что демографическая группа пациентов обычно старше и часто страдает от множества заболеваний, применение строгих клинко-диагностических критериев становится затруднительным. Для более точной идентификации заболевания при болезни Паркинсона (БП) растет потребность в дополнительных данных, которые могут быть адаптированы специально для БП. Это может быть



изучение молекулярных изменений или использование интеллектуальных устройств, способных выявлять продромальные симптомы БП.

7.1. Молекулярные маркеры для идентификации БП

Ключевым направлением будущих исследований является выявление молекулярных изменений, которые могут улучшить идентификацию пациентов с БП. Проведение тщательного мета-анализа наборов данных микрочипов широко признано, поскольку позволяет получить представление об изменениях экспрессии генов, связанных с патологическими состояниями. Цзян и коллеги, используя этот подход, а также модели отбора и классификации признаков, выявили 1229 генов с измененной экспрессией у пациентов с БП, особенно связанных с циркадным циклом, сном и сигнальным путем гонадотропин-рилизинг-гормона, продемонстрировав значительный диагностический потенциал [75]. Sakharkar et al., используя подход системной биологии, обнаружили 316 пониженных и 98 повышенных генов в мозге пациентов с БП, причем 20 из них демонстрировали дифференциальную экспрессию в клетках периферической крови. Взаимодействие между тремя наиболее измененными генами - APP, EGFR и PARK2 - указывает на потенциальные причины гибели клеток дофаминергических нейронов. исследованиях и практике. Хотя всесторонние мета-анализы тканей и образцов крови пациентов с БП считаются полезными, более целенаправленный подход, сфокусированный на продромальных симптомах и связанных с ними молекулярных изменениях, может быть более эффективным для ранней диагностики БП. Например, недавние результаты исследования Wen et al. продемонстрировали измененную микроструктурную сеть, связанную с обонятельной дисфункцией у пациентов с недавно диагностированной БП, и предположили, что нарушения в двусторонней обонятельной схеме могут служить биомаркером ранней БП [77]. Анализ микробиоты кишечника пациентов с БП, проведенный Ли и коллегами, выявил снижение видового разнообразия и изменение относительной численности, в частности Akkermansia и Lactobacillus [78]. Wang et al. выявили снижение связывания рецептора серотонина-1A у пациентов с депрессией, что указывает на серотонинергическую дисфункцию в различных областях мозга, которая также наблюдается у пациентов с БП [79]. Кроме того, дегенерация ГАМК-ергических и глицинергических нейронов, наблюдаемая при расстройстве сна с быстрым движением глаз (РБД), может способствовать утрате атонии [81]. Хотя эти молекулярные изменения открывают перспективные возможности для раннего выявления БП, такие проблемы, как необходимость в специализированном оборудовании и опыте, препятствуют их рутинному клиническому применению.

7.2. Умные устройства

Одним из новых путей раннего выявления болезни Паркинсона (БП) является использование "умных" устройств и носимых датчиков для выявления продромальных симптомов. В настоящее время "умные" устройства играют важную роль в мониторинге повседневной активности, сна и физических упражнений. К часто используемым устройствам, связанным со здоровьем человека, относятся браслеты, часы и весы. Однако последние исследования позволили расширить сферу их применения, чтобы решить более важные проблемы со здоровьем.



Сон - фактор, влияющий на повседневную активность, настроение и общее качество жизни, - подчеркивает важность домашнего мониторинга сна для выявления хронических расстройств сна. В 2017 году Тал и коллеги представили бесконтактную систему мониторинга сна, способную определять стадии сна, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания, демонстрируя сильную корреляцию с полисомнографией [82]. Учитывая, что полисомнография является основным инструментом для выявления расстройства сна с быстрыми движениями глаз (БДГ), эта технология обладает значительным потенциалом не только для выявления расстройств сна, но и для распознавания продромальной БП.

Новая концепция, представленная Парком и др., включает в себя умные туалеты, предназначенные для выявления инфекций, рака толстой кишки и запоров путем анализа кала и выявления опухолевой ДНК или вирусной РНК [83]. Поскольку запор является продромальным симптомом БП, "умные" туалеты могут потенциально улучшить раннее выявление БП. Кроме того, расширение технологии для обнаружения α -синуклеина в стуле - вещества, которое, как сообщается, накапливается в кишечнике пациентов с БП, - может еще больше улучшить диагностические возможности [84].

Депрессия, известная как один из сложных для измерения продромальных симптомов, часто требует проведения обширных клинических интервью и анкетирования. Чтобы решить эту проблему, Макгиннис и коллеги разработали инновационную стратегию выявления депрессии с помощью носимых датчиков и машинного обучения. Используя 90-секундную задачу по внушению страха с помощью коммерчески доступного носимого датчика, они проанализировали полученные данные с помощью машинного обучения, чтобы предсказать диагноз тревоги и депрессии у маленьких детей. Эта технология также перспективна для раннего выявления пациентов с БП путем облегчения обнаружения депрессии [85].

8. Заключение

Отсутствие точных клинических маркеров для диагностики болезни Паркинсона (БП) послужило толчком к созданию основанных на симптомах рекомендаций по распознаванию и классификации пациентов с БП. Хотя общепринятые клинические критерии в основном ориентированы на двигательные симптомы, эффективное применение дофаминергической терапии подчеркивает значимость немоторных признаков. Немоторные симптомы существенно влияют на качество жизни и уровень инвалидизации пациентов, и, что примечательно, они могут проявляться за годы до появления моторных симптомов.

Первоначальные диагностические критерии БП не придавали НМС статуса значимых признаков и не рассматривали их как свидетельствующие об альтернативных критериях. Однако в современных руководствах подчеркивается обязательность немоторных симптомов в диагностике БП. Включение различных немоторных симптомов в новые руководства повысило точность и чувствительность диагностики, хотя выявление на ранних стадиях остается сложной задачей. Одна из потенциальных стратегий заключается в выявлении молекулярных изменений, характерных для продромальных симптомов БП.



Использование интеллектуальных устройств и носимых датчиков становится ценным способом сбора данных, необходимых для выявления продромальных симптомов БП. Изучая такие аспекты, как сон (БДР), характер дефекации (запор) и психическое здоровье (депрессия), эти технологии могут способствовать более раннему распознаванию начала заболевания. Это, в свою очередь, может проложить путь к разработке инновационных нейропротекторных терапий, направленных на улучшение ремиссии БП.

References:

1. Parkinson, J. An essay on the Shaking Palsy. *Arch. Neurol.* **1969**, *20*, 441–445.
2. Kalia, L.V.; Lang, A.E. Parkinson's disease. *Lancet* **2015**, *386*, 896–912.
3. Mhyre, T.R.; Boyd, J.T.; Hamill, R.W.; Maguire-Zeiss, K.A. Parkinson's disease. *Subcell Biochem.* **2012**, *65*, 389–455.
4. Hirsch, L.; Jette, N.; Frolkis, A.; Steeves, T.; Pringsheim, T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* **2016**, *46*, 292–300.
5. Driver, J.A.; Logroscino, G.; Gaziano, J.M.; Kurth, T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* **2009**, *72*, 432–438.
6. Lee, Y.H.; Cha, J.; Chung, S.J.; Yoo, H.S.; Sohn, Y.H.; Ye, B.S.; Lee, P.H. Beneficial effect of estrogen on nigrostriatal dopaminergic neurons in drug-naïve postmenopausal Parkinson's disease. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 10531.
7. Wirdefeldt, K.; Gatz, M.; Pawitan, Y.; Pedersen, N.L. Risk and protective factors for Parkinson's disease: A study in Swedish twins. *Ann. Neurol.* **2005**, *57*, 27–33
8. Prediger, R.D. Effects of caffeine in Parkinson's disease: From neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *J. Alzheimer's Dis. JAD* **2010**, *20*, S205–S220.
9. Huse, D.M.; Schulman, K.; Orsini, L.; Castelli-Haley, J.; Kennedy, S.; Lenhart, G. Burden of illness in Parkinson's disease. *Mov. Disord.: Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2005**, *20*, 1449–1454.
10. Findley, L.J. The economic impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2007**, *13*, S8–S12
11. Jankovic, J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2008**, *79*, 368–376
12. Rizek, P.; Kumar, N.; Jog, M.S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ: Can. Med. Assoc. J. J. l'Assoc. Med. Can.* **2016**, *188*, 1157–1165.
13. D'Costa, D.F.; Sheehan, L.J.; Phillips, P.A.; Moore-Smith, B. The levodopa test in Parkinson's disease. *Age Ageing* **1995**, *24*, 210–212.
14. Massano, J.; Bhatia, K.P. Clinical approach to Parkinson's disease: Features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, *2*, a008870.
15. Meara, J.; Bhowmick, B.K.; Hobson, P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* **1999**, *28*, 99–102
16. Nandipati, S.; Litvan, I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13*, 881.
17. Lock, E.A.; Zhang, J.; Checkoway, H. Solvents and Parkinson disease: A systematic review of toxicological and epidemiological evidence. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2013**, *266*, 345–355.



18. Lai, C.-Y.; Chou, M.-C.; Lin, C.-L.; Kao, C.-H. Increased risk of Parkinson disease in patients with carbon monoxide intoxication: A population-based cohort study. *Medicine* **2015**, *94*, e869.
19. Kenborg, L.; Rugbjerg, K.; Lee, P.-C.; Ravnskjaer, L.; Christensen, J.; Ritz, B.; Lassen, C.F. Head injury and risk for Parkinson disease: Results from a Danish case-control study. *Neurology* **2015**, *84*, 1098–1103
20. Selvaraj, S.; Piramanayagam, S. Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease. *Genes Dis.* **2019**, *6*, 120–128.
21. Hauser, D.N.; Hastings, T.G. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol. Dis.* **2013**, *51*, 35–42.
22. McCann, H.; Stevens, C.H.; Cartwright, H.; Halliday, G.M. alpha-Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2014**, *20*, S62–S67.
23. Burré, J. The Synaptic Function of α -Synuclein. *J. Parkinson's Dis.* **2015**, *5*, 699–713.
24. Guardia-Laguarta, C.; Area-Gomez, E.; Schon, E.A.; Przedborski, S. Novel subcellular localization for α -synuclein: Possible functional consequences. *Front. Neuroanat.* **2015**, *9*, 17.
25. Siddiqui, I.J.; Pervaiz, N.; Abbasi, A.A. The Parkinson Disease gene SNCA: Evolutionary and structural insights with pathological implication. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 24475.
26. Wakabayashi, K.; Tanji, K.; Mori, F.; Takahashi, H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.* **2007**, *27*, 494–506
27. Gibson, G.E.; Park, L.C.; Sheu, K.F.; Blass, J.P.; Calingasan, N.Y. The alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration. *Neurochem. Int.* **2000**, *36*, 97–112.
28. Schapira, A.H.V.; Cooper, J.M.; Dexter, D.; Clark, J.B.; Jenner, P.; Marsden, C.D. Mitochondrial Complex I Deficiency in Parkinson's Disease. *J. Neurochem.* **1990**, *54*, 823–827.
29. McNaught, K.; Olanow, C. Proteolytic stress: A unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **2003**, *53*, S73–S84.
30. Ebrahimi-Fakhari, D.; Wahlster, L.; McLean, P.J. Molecular chaperones in Parkinson's disease--present and future. *J. Parkinson's Dis.* **2011**, *1*, 299–320.
31. Murphy, K.E.; Gysbers, A.M.; Abbott, S.K.; Spiro, A.S.; Furuta, A.; Cooper, A.; Garner, B.; Kabuta, T.; Halliday, G.M. Lysosomal-associated membrane protein 2 isoforms are differentially affected in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2015**, *30*, 1639–1647.
32. Riboldi, G.M.; Di Fonzo, A.B. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells* **2019**, *8*, 364.
33. Berardelli, A.; Rothwell, J.C.; Thompson, P.D.; Hallett, M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* **2001**, *124*, 2131–2146.
34. Vingerhoets, F.J.; Schulzer, M.; Calne, D.B.; Snow, B.J. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann. Neurol.* **1997**, *41*, 58–64.
35. Jankovic, J.; Schwartz, K.S.; Ondo, W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1999**, *67*, 646–650
36. Shahed, J.; Jankovic, J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2007**, *13*, 67–76



37. Riley, D.; Lang, A.E.; Blair, R.D.; Birnbaum, A.; Reid, B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1989**, *52*, 63–66.
38. Williams, D.R.; Watt, H.C.; Lees, A.J. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2006**, *77*, 468–473.
39. Shivitz, N.; Koop, M.M.; Fahimi, J.; Heit, G.; Bronte-Stewart, H.M. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord.* **2006**, *21*, 1088–1097.
40. Carlsson, A.; Lindqvist, M.; Magnusson, T.O.R. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonists. *Nature* **1957**, *180*, 1200.
41. Goldenberg, M.M. Medical management of Parkinson's disease. *Pharm. Ther.* **2008**, *33*, 590–606.
42. Papavasiliou, P.S.; Cotzias, G.C.; Duby, S.E.; Steck, A.J.; Fehling, C.; Bell, M.A. Levodopa in Parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. *N. Engl. J. Med.* **1972**, *286*, 8–14.
43. Fox, S.H.; Lang, A.E. Levodopa-related motor complications—Phenomenology. *Mov. Disord.* **2008**, *23*, S509–S514
44. Schapira, A.; Olanow, C.W. *Principles Of Treatment In Parkinson's Disease*; Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2005.
45. Jankovic, J.; Aguilar, L.G. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2008**, *4*, 743–757.