

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А.Б. УТЕГЕНОВА, А.П. УТЕПКАЛИЕВА, Г.Б. КАБДРАХМАНОВА

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

А.Б. Утегенова – <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>А.П. Утепкалиева – <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>Г.Б. Кабдрахманова – <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>For citing/
библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Utegenova AB, Utepkaliev AP, Kabdrakhmanova GB. Modern aspects of diagnosis and treatment of Parkinson's disease. West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(4):219–228.

Утегенова АБ, Утепкалиева АП, Кабдрахманова ГБ. Паркинсон ауруының диагностикасы мен емнің заманауи аспектілері (шолу). West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(4): 219–228.

Утегенова АБ, Утепкалиева АП, Кабдрахманова ГБ. К вопросу о диагностике и лечении болезни Паркинсона. West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(4): 219–228.

Modern aspects of diagnosis and treatment of Parkinson's diseaseA.B. Utegenova, A.P. Utepkaliev, G.B. Kabdrakhmanova
West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

According to forecasts of the World Health Organization in the future an increase in the incidence of Parkinson's disease is expected, which is explained by the increase in life expectancy as one of the main risk factors for the development of the disease. This article reflects the current views on the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. The role of alpha synuclein protein in the development of degenerative changes in various brain structures, such as olfactory bulb, hippocampus, and the substantia nigra is discussed in detail. The authors presented the results of studies explaining the non-motor and motor symptoms of Parkinson's disease in accordance with the stages of the pathogenesis of the disease.

Also, the article highlights the modern methods of diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Currently, the diagnosis of Parkinson's disease presents significant difficulties, especially in the early stages of the disease, and is based on a thorough clinical examination. Along with this, radionuclide diagnostic methods are currently used: positron emission tomography, single photon emission computed tomography, proton magnetic resonance spectroscopy. However, these additional research methods are not widely used in practical health care due to their high cost and, in general, are used in scientific research. It is known that there are no specific signs of Parkinson's disease with computed and magnetic resonance imaging, these methods are used for the differential diagnosis of Parkinson's disease with other diseases with similar symptoms.

To date, for the diagnosis of Parkinson's disease, an immunohistochemical method for determining alpha synuclein in body tissues is of great interest: salivary glands, sigmoid colon, skin, cerebrospinal fluid. At the same time, the authors note that the most reliable diagnostic method is a comprehensive immunohistochemical analysis with the study of biopsy material from various tissues. The article also addresses the issues of conservative therapy and surgical treatment.

Keywords: *Parkinson's disease, protein alpha-synuclein, extrapyramidal system, substantia nigra, dopamine, treatment of Parkinson's disease.*

Паркинсон ауруының диагностикасы мен емнің заманауи аспектілеріА.Б. Утегенова, А.П. Утепкалиева, Г.Б. Кабдрахманова
Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Болашақта Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының болжамдарына сәйкес, Паркинсон ауруына шалдығудың өсуі күтілуде. Бұл жағдайдың себебі өмір сүру ұзақтығының артуы аурулардың дамуының негізгі қауіп факторларының бірі ретінде түсіндіріледі. Бұл мақалада Паркинсон ауруының этиологиясы мен патогенезі туралы қазіргі пікірлер көрсетілген. Әр түрлі ми құрылымдарында, мысалы, иіс сезу жуашықтары, гиппокамп және кара заттың дегенеративті өзгерістерінің дамуында альфа-синуклеин ақуызының рөлі талқыланады. Авторлар аурудың патогенезінің кезеңдеріне сәйкес Паркинсон ауруының моторлы емес және моторлы симптомдарын түсіндіретін зерттеулер нәтижелерін ұсынды.

Сондай-ақ, мақалада Паркинсон ауруы диагностикасы мен емдеудің заманауи

Утегенова А.Б.
e-mail: 87012226598@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
10.09.2019Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
12.12.2019ISSN 1814-5620 (Print)
© 2019 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

әдістері көрсетілген. Қазіргі уақытта Паркинсон ауруының диагнозы, әсіресе аурудың ерте кезеңдерінде елеулі қиындықтар тудырады және толық клиникалық зерттеулерге негізделген. Сонымен қатар, қазіргі кезде радионуклидті диагностикалық әдістер қолданылады: позитрондық эмиссиялық томография, бірфотонды эмиссиялық есептегіш томография, протон магниттік-резонанстық спектроскопия. Дегенмен, бұл қосымша зерттеу әдістері тәжірибелік денсаулық сақтауда кеңінен пайдаланылмайды, себебі олардың құны жоғары, сондықтан олар тек қана ғылыми зерттеулер барысында қолданылады. Паркинсон ауруының компьютерлік және магниттік-резонанстық көріністері бар нақты белгілері жоқ, бұл әдістер Паркинсон ауруын ұқсас белгілері бар басқа аурулардан ажырату, диагностикалау үшін қолданылады.

Бүгінгі күні Паркинсон ауруын диагностикалау үшін дене тіндерінде альфа-синуклеинін анықтауға арналған иммуногистохимиялық әдіс үлкен қызығушылық тудырады: сілекей бездері, сигма тәрізді ішек, тері, ликвор.

Сонымен қатар, авторлар ең сенімді диагностикалық әдіс – әртүрлі ұлпалардың биопсиялық материалдарын зерттеу арқылы кешенді иммуногистохимиялық талдау болып табылады. Мақалада консервативті терапия және хирургиялық емдеу мәселелері қарастырылады.

Негізгі сөздер: Паркинсон ауруы, альфа-синуклеин белогы, экстрапирамидті жүйе, қара субстанция, дофамин, Паркинсона ауруын емдеу.

К вопросу о диагностике и лечении болезни Паркинсона

А.Б. Утегенова, А.П. Утепкалиева, Г.Б. Кабдрахманова

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения в будущем ожидается рост заболеваемости болезни Паркинсона, что объясняется увеличением продолжительности жизни как одного из главных факторов риска развития заболевания. В данной статье отражены современные взгляды на этиологию и патогенез болезни Паркинсона. Подробно рассмотрена роль белка альфа-синуклеина в развитии дегенеративных изменений различных структур головного мозга, таких как обонятельная луковица, гиппокамп, черная субстанция. Авторами представлены результаты исследований, объясняющих немоторные и моторные симптомы болезни Паркинсона в соответствии со стадиями патогенеза заболевания. Также в статье освещены современные методы диагностики и лечения болезни Паркинсона.

В настоящее время диагностика болезни Паркинсона представляет значительные трудности, особенно на ранних стадиях заболевания, и основывается на тщательном клиническом осмотре. Наряду с этим, в настоящее время используются радионуклидные методы диагностики: позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, протонная магнитно-резонансная спектроскопия. Однако, данные дополнительные методы исследования не нашли широкого применения в практическом здравоохранении ввиду их дороговизны и, в основном, применяются в научных исследованиях. Известно, что специфических признаков болезни Паркинсона при компьютерной и магнитно-резонансной томографии не существует, данные методы используются для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона с другими заболеваниями со схожей симптоматикой.

На сегодняшний день для диагностики болезни Паркинсона большой интерес представляет иммуногистохимический метод определения альфа-синуклеина в тканях организма: слюнные железы, сигмовидная кишка, кожа, спинномозговая жидкость. При этом, авторы отмечают, что наиболее достоверным методом диагностики является комплексный иммуногистохимический анализ с изучением биопсийного материала из различных тканей. В статье также рассмотрены вопросы консервативной терапии и хирургических методов лечения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, белок альфа-синуклеин, экстрапирамидная система, черная субстанция, дофамин, лечение болезни Паркинсона.

Болезнь Паркинсона является дегенеративным заболеванием (ДЗ) нервной системы прогрессирующего характера, чаще встречается у лиц пожилого возраста и по частоте встречаемости среди ДЗ стоит на втором месте после болезни Альцгеймера.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время болезнью Паркинсона (БП) страдают более 4-х миллионов человек в мире, а к 2030 году ожидается увеличение заболеваемости БП до 8,7-9,3 млн. человек. Рост

числа лиц, страдающих БП, объясняется увеличением продолжительности жизни, которая является одним из главных факторов риска развития заболевания [1-3]. Результаты систематического обзора, 14 эпидемиологических исследований за период 1968-2011 гг., показали, что в странах с высоким уровнем дохода частота встречаемости БП составляет 14 человек на 100 000 населения среди лиц до 65 лет и 160 человек на 100 000 населения среди лиц старше 65 лет [3, 4]. Преваленс БП в промышленно развитых странах составляет 0,3% среди общей популяции, 1% среди лиц старше 60 лет, 3% – среди лиц старше 80 лет. Инцидент БП составляет от 8 до 18 человек на 100 тысяч населения. Средний возраст больных БП – 60 лет. Средняя продолжительность жизни от момента выставления диагноза до летального исхода – 15 лет [5, 6]. Исследования, проводившиеся в США показали этнические различия при развитии БП. При этом у испанцев были выявлены наиболее высокие показатели инцидента БП – 16 на 100 тысяч, у азиатов данный показатель составил 13 на 100 тысяч, у афроамериканцев – 10 на 100 тысяч человек [5, 7, 8]. У лиц мужского пола преваленс и инцидент составил 1,5 и 2,0 соответственно. Половые различия в возникновении БП объясняются нейропротективными свойствами эстрогенов против гибели клеток черной субстанции в исследованиях на лабораторных животных [9].

Согласно российским эпидемиологическим исследованиям, опубликованным в период 2005-2015 гг., распространенность БП в России соответствует данному показателю в западных странах [10, 11]. По данным работы других российских исследователей распространенность БП среди всех возрастных групп составила 139,9 на 100 тысяч населения, а среди лиц старше 40 лет – 268,2 на 100 тысяч населения [12, 13].

Распространенность БП в Казахстане на примере г. Алматы была изучена А.А. Акановой. По результатам исследования, преваленс БП по обращаемости при этом составил 62 случая на 100 тысяч населения [14].

В настоящее время, этиология БП остается до конца невыясненной. Болезнь Паркинсона считается полиэтиологическим, многофакторным заболеванием. Факторы риска БП подразделяются на модифицируемые, которые включают воздействие окружающей среды, питание, вредные привычки и немодифицируемые – генетические факторы. В частности, в возникновении БП обнаружена взаимосвязь пестицида 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-гидропиридина, оказывающего токсическое действие на дофаминергические нейроны головного мозга [4, 5, 7]. Мета-анализ 4-х когортных исследований показал существование связи между потреблением молочных продуктов и развитием БП, исследователи отмечают, что для глубокого изучения механизмов взаимосвязи необходимы дальнейшие исследования [9]. Согласно данным 2-х больших когортных исследований обнаружена обратная связь между потреблением кофеинсодержащих напитков и возникновением БП.

Однако, рекомендовать кофеинсодержащие напитки пациентам с БП, нецелесообразно в связи с усилением тремора.

Кофеин ингибирует аденозиновые рецепторы на молекулярном уровне. В настоящее время разрабатываются препараты для лечения БП – ингибиторы аденозина (истрадефилин), которые проходят клинические испытания в Соединенных Штатах Америки. Известно, что в Японии данный препарат одобрен для применения в комплексной терапии БП [6].

Лабораторные исследования предполагают, что нейровоспаление является причиной гибели нейронов при БП. Таким образом, предполагается что противовоспалительная терапия может иметь нейропротективную роль при БП. По данным Cochrane Database Systematic Review, нестероидные противовоспалительные средства, в частности, ибупрофен, возможно, снижает риск развития БП [15].

В настоящее время проводятся генетические исследования при БП. Согласно данным зарубежных исследователей, мутации генов LRRK2, SNCA, VPS35, Parkin, PINK1, и DJ1 лежат в основе возникновения БП от 5 до 10% случаев. В большинстве исследований была выявлена связь мутации гена SNCA, кодирующего белок альфа-синуклеин, в возникновении БП [10, 12, 13, 16]. Считается, что агрегация альфа-синуклеина является основной причиной дегенерации дофаминергических нейронов при БП [17-20]. Ряд исследований в лаборатории *invitro* и на лабораторных животных показал, что увеличение экспрессии гена SNCA вызывает образование нейротоксических олигомерных форм альфа-синуклеина. Примечательно, что дупликация и трипликация гена приводит к развитию наследственных форм БП [21, 22].

В настоящее время в патогенезе БП ведущая роль отводится белку альфа-синуклеину. БП характеризуется прогрессирующим разрушением и гибелью нейронов черной субстанции и других отделов центральной нервной системы (ЦНС), в них образуются эозинофильные цитоплазматические включения, называемые тельцами Леви, образование которых связано с накоплением, агрегацией белка альфа-синуклеина. Значения белка альфа-синуклеина в развитии БП было показано в многочисленных исследованиях на лабораторных животных путем экспериментальной модели паркинсонизма. Авторы доказали, что чрезмерное накопление нерастворимых агрегатов альфа-синуклеина нарушает функцию клеток черной субстанции и в конечном итоге приводит к их гибели вследствие активации процессов апоптоза. По данным мета-анализа выявлено, что альфа-синуклеин в большем количестве содержится в черной субстанции и гиппокампе, однако его физиологическая роль до конца не изучена. Предполагается что альфа-синуклеин в норме участвует в гомеостазе нейронов. Также авторы отмечают, что агрегированный

альфа-синуклеин ведет к нейродегенерации как при наследственных формах БП, так и при идиопатическом варианте в 90% случаев [23].

Альфа-синуклеин – это небольшой пресинаптический нейрональный протеин, который был выявлен в различных структурах головного мозга – неокортексе, гиппокампе, черной субстанции. Количество его составляет около 1% среди остальных нейрональных белков головного мозга. Впервые альфа-синуклеин был выделен в 1997 году как основной компонент телец Леви [24-26].

Braak H., Del Tredici K., Rüb U., и др. [27, 28] выдвинули гипотезу о том, что патологический процесс при БП начинается с обонятельного тракта, при этом альфа-синуклеин образуется в эпителии обонятельных луковиц, а затем трансневроно мигрирует в близлежащие структуры головного мозга, связанные с обонятельными луковицами. Braak H. отмечает, что большое количество агрегатов альфа-синуклеина было выявлено в мейсснеровом и ауэрбаховом сплетениях, это положило начало гипотезе об алиментарной концепции развития БП, при этом патологический агент может распространяться по волокнам блуждающего нерва в ЦНС [29, 30]. Согласно гипотезе Braak H., нейродегенеративный процесс в головном мозге проходит шесть этапов. Первая стадия характеризуется поражением обонятельной луковицы, переднего обонятельного ядра и моторного ядра вагуса. В это время возможна манифестация БП в виде запоров и гипосмии. При второй стадии происходит дегенерация супрахиазматического ядра передней гипоталамической области. Клинически отмечаются нарушение сна, эмоциональные расстройства, болевые ощущения. Третья стадия сопровождается нейродегенерацией черной субстанции, в клинической картине присоединяются симптомы депрессии, психические и аффективные расстройства. Для четвертой стадии характерно снижение количества нейронов в черной субстанции, при этом развиваются классические двигательные расстройства БП. На данном этапе кроме черной субстанции дегенерация затрагивает переднемедиальные отделы височной доли и область гиппокампа. У пациентов наблюдаются снижение памяти, утрата личностной инициативы. Пятая и шестая стадии характеризуются появлением телец Леви в нейронах черной субстанции, коры головного мозга и лимбических отделов мозга [31-33].

Многими исследователями выявлено, что в стриатуме, кроме, дофамина еще выделяются такие трансммиттеры как: ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), норадреналин, серотонин, глутаминовая кислота и нейропептиды. В развитии экстрапирамидной моторной патологии лежит нарушение взаимодействия различных трансммиттеров с дофаминергическими системами головного мозга. Известно, что основную часть полосатого тела составляют шиповидные интернейроны. С шипами дендритов

интернейронов полосатого тела осуществляется связь с дофаминергическим нигростриарным трактом, глутаматергическим кортикостриарным и холинергическим таламостриарным трактами. Основным трансммиттером между интернейронами является ацетилхолин, а в синапсах между коллатеральными аксонами проекционных клеток внутри стриатума – ГАМК. Таким образом, дофамин оказывает подавляющее, глутамат – возбуждающее действие на интернейроны стриатума, в то время как эффекты ацетилхолина зависят от его концентрации и адаптируют импульсы к нужному в данный момент моторному акту. Стриатум осуществляет интегративную функцию при помощи установления обратной связи между черной субстанцией и полосатым телом. При нарушении баланса между ними возникают патологические клинические синдромы [25]. «Золотым» стандартом верификации БП является патоморфологическое исследование головного мозга, где обнаруживается повреждение черной субстанции. Патоморфологический субстрат БП впервые открыл К.Н. Третьяков в 1919 г. По результатам аутопсийного морфологического исследования он выявил, что у больных, умерших от БП наблюдалось поражение черной субстанции. Впоследствии это предположение было подтверждено другими учеными. Значительные повреждения были выявлены в компактной части черной субстанции. Также дегенерации подвержены голубое пятно и покрывка ствола мозга. В поврежденных зонах разрастается глия и уменьшаются пигментные нейроны. Непогибшие нейроны депигментированы. При потере пигментных нейронов нарушаются связи черной субстанции со скорлупой. Часто потеря пигментных нейронов сочетается с атрофией коры головного мозга. В поврежденных и депигментированных структурах у больных паркинсонизмом встречаются клеточные включения, получившие название телец Леви. Основным белковым компонентом телец Леви является альфа-синуклеин. Тельца Леви обнаружены и при других НДЗ, поэтому они не считаются специфическим гистологическим маркером БП [34-37].

Кардинальными симптомами БП являются брадикинезия в сочетании с одним или более следующих симптомов: тремор покоя, мышечная ригидность и постуральная неустойчивость. При БП также развиваются вегетативные нарушения в виде сухости лица, гиперсаливации, запоров, себореи. Часто больные жалуются на чувство жжения, покалывания и похолодания в конечностях. Задолго до проявления моторных симптомов БП, на ранней стадии заболевания выражены «немоторные» проявления, такие как: гипосмия, бессонница, депрессия, когнитивные расстройства. Установлено, что моторные и немоторные симптомы БП проявляются при гибели 80% нейронов черной субстанции [38, 39]. Предполагается, что отсутствие моторных симптомов на ранней

стадии БП объясняется наличием «нейронального резерва» и компенсаторных механизмов, которые выражаются в наличие аксональных «наростов» коллатералей, берущих начало от сохранившихся дофаминергических нейронов [40].

В настоящее время общепринятой классификации БП не существует. Широкое распространение получила шкала Хен и Яра, в которой выделено 5 степеней тяжести БП – стадии болезни по Хен-Яру: 1 стадия – односторонние симптомы паркинсонизма (гемипаркинсонизм); 2 стадия – двусторонние симптомы паркинсонизма без постуральных нарушений; 3 стадия – присоединяется умеренная постуральная неустойчивость; 4 стадия – значительное ограничение двигательной активности, но еще возможно самостоятельное передвижение; 5 стадия – больной прикован к постели или инвалидному креслу. По клиническим проявлениям БП выделяют следующие формы: смешанная гипокинетико-ригидно-дрожательная форма (60-70%), акинетико-ригидная форма (15-20%) и дрожательная форма (5-10%) [41, 42].

В зависимости от генеза БП можно разделить на первичный идиопатический паркинсонизм – самостоятельное заболевание в виде болезни Паркинсона и вторичный симптоматический паркинсонизм, который развивается при различных поражениях головного мозга инфекционного, сосудистого, травматического, токсического и лекарственного генеза. Отдельного внимания заслуживает синдром паркинсонизма, возникающий при таких НДЗ, как стрио-нигральная дегенерация, оливопонтocerebellарная дегенерация, прогрессирующий супрануклеарный паралич, юношеская форма хорей Гентингтона. Кроме того, выделяют три варианта темпа прогрессирования БП: 1) быстрый темп прогрессирования, при котором смена стадий заболевания (первая-вторая или вторая-третья), происходит в течение 2-х или менее лет; 2) умеренный темп прогрессирования, при котором смена стадий происходит более чем за 2 года, но не более чем за 5 лет; 3) медленный темп прогрессирования со сменой стадий более чем через 5 лет [1, 43].

В настоящее время не существует достоверных лабораторных и инструментальных методов диагностики БП, диагноз выставляется преимущественно клинически.

Клиническими критериями, подтверждающими диагноз БП являются:

1. Начало болезни с односторонних проявлений;
2. Наличие тремора покоя;
3. Хорошая реакция (70-100%) на леводопу;
4. Прогрессирующее течение заболевания;
5. Наличие выраженной дискинезии, индуцированной леводопой;
6. Сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более;
7. Течение заболевания в течение 10 лет и более.

БП исключается при остром начале и спонтанном регрессе симптомов, быстром прогрессировании или длительной ремиссии. Для БП не характерно раннее развитие постуральных расстройств (1-4-й год заболевания), тяжелых бульбарных, вегетативных и когнитивных расстройств (2-3-й год заболевания). Также симптомами, исключаящими БП, являются мозжечковые и пирамидные знаки, повторные инсульты в анамнезе, повторные ЧМТ или достоверный энцефалит, лечение нейролептиками до начала возникновения паркинсонизма. Для клинической картины БП не характерны односторонние проявления в течение более 3 лет. Проявление ранней деменции также исключает диагноз БП. Основным признаком, исключаящим БП является отсутствие лечебного эффекта препаратов леводопы [1].

В 2015 г. членами международного общества расстройств движения были разработаны новые клинические критерии болезни Паркинсона. Клинически «вероятная» БП диагностируется в случае, если в клинической картине: 1) отсутствуют абсолютные критерии исключения; 2) присутствуют «красные флаги» (не более двух), компенсированные подтверждающими критериями. Подтверждающие критерии БП: 1) положительный ответ на дофаминергическую терапию; 2) наличие леводопиндуцированных дискинезий; 3) тремор покоя в конечностях; 4) гипосмия или сердечная симпатическая денервация по данным сцинтиграфии сердца. Абсолютные критерии исключения: 1) выраженные мозжечковые симптомы; 2) паралич вертикального зрения или замедление вертикальных саккад; 3) признаки лобно-височной деменции или первичной прогрессирующей афазии в первые 5 лет заболевания; 4) проявления паркинсонизма ограничиваются нижними конечностями в течение более трех лет; 5) терапия блокаторами дофаминовых рецепторов или препаратами, истощающими запасы дофамина; 6) отсутствие ответа на высокие дозы леводопы; 7) нарушение высших корковых форм расстройств чувствительности (графестезия, стереогноз), апраксия конечностей, первичная прогрессирующая афазия.

К симптомам, исключаящим БП, относятся: 1) быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее использования инвалидной коляски в течение 5 лет от начала заболевания; 2) отсутствие прогрессирования двигательных симптомов в течение 5 или более лет; 3) ранние выраженные бульбарные нарушения в первые 5 лет болезни; 4) дыхательные нарушения (дневной или ночной инспираторный стридор или частые вздохи на вдохе); 5) тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет болезни: а) ортостатическая гипотензия; б) недержание или задержка мочи в первые 5 лет болезни; в) периодические падения (более одного за год), связанные с нарушением равновесия в первые три года болезни; 7) дистонический антеколлиз или контрактуры в руках или ногах в первые 10 лет заболевания; 8) отсутствие

любого из характерных немоторных проявлений, несмотря на длительность заболевания: нарушения сна, вегетативные нарушения, гипосмия, психиатрические расстройства; 9) наличие пирамидных знаков; 10) двусторонний симметричный паркинсонизм [44].

Поскольку анатомическим субстратом БП является черная субстанция, то нейровизуализация может прижизненно выявить наличие патологического процесса, даже на ранних, доклинических стадиях. К ним относят позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), протонную магнитно-резонансную спектроскопию. При проведении ПЭТ с ¹⁸F-флюородопой, последний накапливается пресинаптических дофаминергических терминалах, количество которых при БП прогрессирующе уменьшается [16, 45]. При БП снижается захват ¹⁸F-флюородопы нейронами скорлупы на противоположной стороне моторным симптомам. Критерием БП является снижение захвата этого радиолиганда на 30% и более [41, 43].

Специфических признаков БП при компьютерной и магнитно-резонансной томографии не существует. Данные методы могут проводиться лишь для исключения причин синдрома паркинсонизма. Недостатками нейровизуализационных методов исследования головного мозга является их дороговизна. Транскраниальное ультразвуковое сканирование головного мозга выявляет гиперэхогенный сигнал от черной субстанции в 90% больных БП с 3-4 стадией заболевания [45].

Как было упомянуто выше, достоверный диагноз БП возможно установить на аутопсийном материале, путем определения альфа-синуклеина в составе телец Леви. Большой интерес для последователей теории Н. Braak представляет иммуногистохимический метод определения альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов с БП. По данным систематического обзора, биопсия кожи для выявления альфа-синуклеина в коже пациентов с нейродегенеративными заболеваниями иммуногистохимическим методом показала высокую специфичность и чувствительность в 75% у пациентов с REM (rapid eye movement) Disorders, который данные авторы рассматривают как продромальный признак БП [46].

На сегодняшний день прогрессивным исследованием считается прижизненная диагностика с применением иммуногистохимических методов биоптата из периферических тканей (сигмовидная кишка, кожа, подчелюстные слюнные железы) для определения альфа-синуклеина. По мнению ряда исследователей, выявленный альфа-синуклеин из вышеуказанных периферических тканей может выступать в качестве биомаркера БП. Наряду с этим в зарубежной литературе имеются данные о сложности анализа при проведении гистологической дифференцировки патологического и нормального периферического альфа-синуклеина, объяснить кото-

рую возможно рядом факторов: разница в методологии исследования (вид исследования, критерии включения и исключения), использование разных методик биопсии (локализация места биопсии, глубина среза, разные среды для хранения материала), применение разных антител для проведения иммуногистохимических исследований, проведение исследований в отдельных центрах без независимой слепой репликации [46-51].

Для решения этих вопросов Фонд Майкла Джей Фокса (Fox Foundation for Parkinson's Research) оказал спонсорскую помощь для организации продолжающегося крупного мультицентрового исследования (начато в 2013 г.), интеграции ряда исследовательских групп ученых и дальнейшей разработки унифицированных методов выявления альфа-синуклеина в биоптате периферических тканей [23-25].

Исследования по выявлению альфа-синуклеина в толстом кишечнике впервые были проведены учеными из лаборатории, возглавляемой Паскалем Деркиндереном и Франком Летурнелем в Нанте (Франция) в 2008 г. Результаты исследований выявили наличие фосфорилированного альфа-синуклеина в тирозин-гидроксилаза-положительных нейрональных волокнах, обнаруженных в мейсснеровом сплетении и расположенных в ростокаудальном направлении. Расположение указанных волокон совпадало с результатами аутопсии. Корреляционный анализ не выявил связи уровня содержания альфа-синуклеина с длительностью заболевания. Однако, была выявлена значимая положительная связь с результатом оценки по шкале UPDRS (III) [23, 46, 47].

Последующие исследования, проведенные другими группами исследователей, были выполнены на образцах тканей, полностью фиксированных формалином и внедренных в парафин (FFPE). Данная методика фиксации и хранения материала доступна и удобна для большинства больничных лабораторий. Наряду с преимуществами FFPE имеет и недостаток в виде возможности применения данной методики для хранения биоптатов малых размеров, которые имеют меньшую чувствительность к иммуногистохимическому методу [23, 46-48].

Аналогичные результаты получены Shannon и Kordower, в исследованиях которых был обнаружен альфа-синуклеин в биоптатах сигмовидной кишки у пациентов с ранними немоторными проявлениями БП. Одной из причин подобных противоречивых результатов может быть то, что антитела для выявления альфа-синуклеина оказались неспецифичными для патологических форм белка альфа-синуклеина. Результаты исследований Stokholmetal свидетельствовали о выявлении альфа-синуклеина у 26% здоровых лиц контрольной группы [48-53].

Группа исследователей, возглавляемая Роем Фрименом из университета Гарварда, была первой, кто сообщил о возможности исследований по выявлению альфа-синуклеина в коже больных БП. При проведении

биопсии из кожи латеральной дистальной части бедра и голени, проксимальной части бедра и средней части предплечья у пациентов с ранней стадией БП, меньшей продолжительностью заболевания, без вегетативной дисфункции альфа-синуклеин был выявлен больше, чем в 90% случаев по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Результаты других биопсийных исследований из других анатомических зон (кожа задней поверхности шеи, груди, живота и спины) показали противоречивые результаты по выявлению альфа-синуклеина. Данные расхождения результатов исследований возможно связаны с неравнозначной утратой кожных вегетативных нервов, в которых кумулируется альфа-синуклеин, в течение заболевания. Особенно интересно, что недавнее исследование продемонстрировало отложение патологического альфа-синуклеина в кожных нервах у 75% пациентов с идиопатическим расстройством поведения REM-сна, предполагая, что биопсия кожи может считаться безопасной и чувствительной процедурой для диагностики в продромальной стадии синуклеинопатий [53-62].

Наиболее важной задачей ранней диагностики БП является идентификация биомаркера заболевания. Согласно определению международной рабочей группы по определению биомаркеров, они должны объективно измеряться и оцениваться как индикатор естественных и патологических процессов, а также должны реагировать на фармакологическое воздействие [58-63].

Таким образом, все исследования направленные на выявления патологического белка альфа-синуклеина в прижизненной диагностике, обобщили следующие результаты: количественно патологический альфа-синуклеин определяемый в образцах биопсии кожи показал высокую специфичность и хорошую чувствительность теста. Высокая специфичность важна для диагностической ценности биомаркера, особенно на ранних стадиях заболевания, до манифестации моторных симптомов БП. Биопсия кожи, выполняемая для обнаружения альфа-синуклеина, является относительно легким, воспроизводимым и минимально инвазивным методом по сравнению с получением образцов из других органов.

Подход к лечению БП должно быть дифференцированным в зависимости от тяжести состояния и клинической формы БП. Классическим препаратом симптоматического лечения БП остается леводопа. Эффективность препаратов леводопы подтверждена в течении 40 лет использования в лечении БП. Леводопа (L-ДОФА) – аминокислота, метаболический предшественник дофамина, которая с помощью переносчика проникает через гематоэнцефалический барьер, компенсирует дефицит дофамина в головном мозге. Леводопа захватывается окончаниями сохранившихся дофаминергических нигростриарных нейронов, подвергаясь в них

декарбоксилированию, превращается в дофамин, который выделяется в синаптическую щель, поддерживая адекватное функциональное состояние нейронов полосатого тела и других базальных ганглиев [1]. Недостатком препаратов леводопы является развитие осложнений в виде флюктуаций и дискинезий. Дискинезия при приеме леводопы обусловлена уменьшением нигростриарных терминалей в полосатом теле, сохранные нейроны ускоряют кругооборот экзогенного дофамина, утрачивается способность нейронов кумулировать и плавно освобождать дофамин. По данным мета-анализа проведенным Stowe et al., показано, что низкие дозы леводопы (меньше 400 мг/сут) не влияют на повышение риска развития дискинезий. Однако раннее назначение препаратов леводопы не рекомендовано пациентам молодого и среднего возраста из-за раннего начала флюктуации и дискинезии [25, 30, 64].

Следующими препаратами в лечении БП являются агонисты рецепторов дофамина. Существуют два типа агонистов дофаминовых рецепторов: эрготаминовые (бромокриптин, перголид, дигидроэргокриптин, каберголин и лизурид) и неэргаминовые (прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротигодин и апоморфин). Результаты систематического обзора (Pubmed, Cochrane Library, Embase) выявили, что апоморфин показал лучшую эффективность в терапии моторных симптомов в сравнении с группой-плацебо в 90%, в то время как прамипексол показал наименьшую эффективность – 8,7% (корреляции проводились со шкалой UPDRS 3) (Comparison of the Efficacy of Different Drugs on Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: a Network MetaAnalysis). Препаратами первой линии рекомендованы неэргаминовые агонисты дофаминовых рецепторов на ранних стадиях БП. При назначении данных препаратов не развиваются двигательные расстройства, что объясняется отсутствием импульсного воздействия на постсинаптическую мембрану полосатого тела. По данным мировой литературы, препараты эрготамина не рекомендуется назначать из-за возможности развития тяжелых побочных реакций, таких как нарушение функций клапанов сердца и фиброза легочной плевры [65, 66].

Широко применяются в терапии БП ингибиторы моноаминоксидазы-B(МАО-B) – селегилин и разагилин. Данные препараты рекомендованы к применению как на ранних, так и на поздних стадиях БП, в особенности, при впервые выявленном заболевании [67]. По данным мета-анализа и систематического обзора (Pubmed, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials), выявлено, что при монотерапии селегилин и разагилин не отличались по эффективности в лечении моторных и немоторных симптомов БП. Однако в комбинированной терапии с препаратами леводопы большую эффективность показал разагилин. Авторы также отметили что ингибиторы МАО-B не влияли

на прогрессирование моторных симптомов БП [65]. При возникновении моторных осложнений терапии БП, возможно назначение ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), которые обеспечивают более стабильную стимуляцию дофаминовых рецепторов по сравнению с другими препаратами [25]. У молодых пациентов с ранним дебютом БП предпочтительнее назначение антихолинергических препаратов, которые доказали свою эффективность при дрожательной форме. Противопоказаниями к применению являются закрытоугольная глаукома и гипертрофия простаты [68].

На сегодняшний день одним из новых лекарственных препаратов, применяемых в лечении БП, является истрадефиллин, который является антагонистом аденозиновых рецепторов (химически схож с кофеином). Он одобрен FDA в Японии, мета-анализ эффективности истрадефиллина проведен японскими учеными. По результатам данного исследования, выявлено, что истрадефиллин в дозе 20 мг/сут. достоверно улучшал моторные симптомы БП и леводопа-индуцированные симптомы «выключения». Также были выявлены статистически значимые улучшения немоторных симптомов на ранней стадии БП [69].

В настоящее время в терапии БП используется хирургическое лечение, которое показано при отсутствии эффективности консервативной терапии, а также при развитии выраженных двигательных флуктуаций или дискинезий. Основными хирургическими вмешательствами при БП являются разрушение ядер (таламотомия и паллидотомия) и глубокая стимуляция мозга [70, 71]. Основоположником функциональной нейрохирургии в терапии БП является Vemabid, который в 1987 году провел стимуляцию электродами ядер таламуса. «Мишенями» оперативного вмешательства при глубокой стимуляции мозга являются бледный шар, субталамическое ядро и вентроинтермедиальные ядра таламуса. Стимуляция данных структур головного

мозга уменьшает проявления БП, позволяет снизить дозы лекарственных препаратов и улучшить эффективность медикаментозной терапии. Главными целями хирургического лечения являются коррекция выраженного инвалидирующего тремора, моторных флуктуаций, леводопоиндуцированных дискинезий [71].

Показаниями к проведению глубокой стимуляции мозга при БП являются: идиопатическая БП более 5 лет, поздние стадии заболевания по шкале Хен и Яра, возраст до 75-ти лет, появление выраженных двигательных флуктуаций или дискинезий, отсутствие деменции, а также тяжелых психических расстройств [68].

Таким образом, болезнь Паркинсона остается одним из тяжелых и инвалидирующих заболеваний нервной системы. С каждым годом фармацевтический арсенал противопаркинсонических препаратов увеличивается, но вместе с тем, возрастает сложность подбора лекарственных средств пациентам с БП. Вопросы патогенеза и диагностики БП также требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Трудности диагностики БП на ранней стадии обусловлены неспецифичностью симптомов, отсутствием достоверных лабораторных и инструментальных методов исследования, что может служить основанием для разработки клинического алгоритма диагностики БП на ранней стадии заболевания до развития моторных симптомов.
2. Необходима ранняя диагностика БП с помощью иммуногистохимических методов исследования для профилактики прогрессирования заболевания с развитием моторных и немоторных осложнений.
3. Определение белка альфа-синуклеина позволяет проводить дифференциальную диагностику между идиопатической БП и синдромом паркинсонизма.

Список литературы / References:

1. Levin OS, Fedorova NV. Bolezn' Parkinsona. M.: MEDPress-inform. 2012;352.
2. Neumann R, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions. J. Neurochem. 2014;130(4):472–489.
3. Pahwa R, Lyons KE. Handbook of Parkinson's Disease. NY: Informa Healthcare. 2007;557.
4. Achey M, Aldred JL, Aljehani N, et al. The past, present and future of telemedicine for Parkinson's disease. MovDisord. 2014;871(29):83.
5. Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, et al. Sex differences in Parkinson's disease 2014. Front Neuroendocrinol. 2014;370(35):84.
6. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. Neurologic Clinics. 2016;34(4):955–965.
7. Berg D, Postume RB, Adler CH, et al. MDS reasear chcriteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;1600(3):9.
8. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. Am J Epidemiol. 2003;(157):1015–22.
9. Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol. 2007;(165):998–1006.
10. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. Hum Mol Genet. 2009;18(1):48–59.
11. Раздорская ИИ, Воскресенская ОН, Юдина ГК. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;(3):379–384.
Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. Bolezn' Parkinsona v Rossii: rasprostranennost' i zaboлеваemost' (obzor). Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2016;(3):379–384. [In Russian]
12. Rosenbusch KE, Kortholt A. Activation mechanism of LRRK2 and its cellular functions in Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2016;(2016):735–1985.
13. Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ, Шнайдер НА, Петрова ММ. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и в России.

- ЕНИ Забайкальский медицинский вестник. 2016;(4). Таррахов АА, Порова ТЕ, Николаева Тиа, ШHnajder NA, Petrova MM. *Epidemiologiya bolezni Parkinsona v mire i v Rossii. ENI Zabajkal'skij medicinskij vestnik 2016;(4). [In Russian]*
14. Kamenova S, Turuspekova S, Akanova AA, Kondybaeva A. Regional features Parkinson Disease in Kazakhstan. *Neurodegenerative Diseases*. 2015;15(1):1965.
 15. Rees K, Stowe R, Patel S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as diseasemodifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008454.
 16. West AB, Cookson MR. Identification of bona-fide LRRK2 kinase substrates. *Mov. Disord*. 2016;31(8):1140–1141.
 17. Eller M, Williams DR. Synuclein in Parkinson disease and other neurodegenerative disorders. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2011;49:403–408.
 18. Gir6ldez-P6rez R, Antol6n-Vallesp6n M, Mucoz M, et al. Models of synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol. Commun*. 2014;2:176.
 19. Marder K, Wang Y, Alcalay RN, et al. LRRK2 Ashkenazi Jewish Consortium. Age-specific penetrance of LRRK2 G2019S in the Michael J.Fox Ashkenazi Jewish LRRK2 Consortium. *Neurology*. 2015;85(1):89–95.
 20. Alcalay RN, Mejia-Santana H, Mirelman A, et al. LRRK2 Ashkenazi Jewish Consortium. Neuropsychological performance in LRRK2 G2019S carriers with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2015;21(2):106–110.
 21. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003;302:56–46.
 22. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;364 (9440):1167–1169.
 23. Jee Young Kima Ben MW, Illigensb Michael P, McCormickb Ningshan Wangb, Christopher H. Gibbonsb. Alpha-Synuclein in Skin Nerve Fibers as a Biomarker for Alpha-Synucleinopathies. REVIEW. *Clin Neurol*. 2019;15(2):135–142. <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.2.135>
 24. Иллариошкин СН. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015;20(4):4–13. *Illarioshkin SN. Sovremennye predstavlenia ob etiologii bolezni Parkinsona. Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;20(4):4–13. [In Russian]
 25. Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov. Disord*. 2011;(26):1056–71.
 26. Cookson MR, van der Brug M. Cell systems and the toxic mechanism(s) of alpha-synuclein. *Exp Neurol*. 2008;(209):5–11.
 27. Braak H, Del Tredici K, R6ub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*. 2003;(24):197–211.
 28. Mu L, Sobotka S, Chen J, et al. a-synuclein pathology and axonal degeneration of the peripheral motor nerves innervating pharyngeal muscles in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72:119–29.
 29. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein-immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett*. 2006;396:67–72.
 30. Doppler K, Ebert S, Uceyler N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: A window into brain pathology. *Acta Neuropathol*. 2014;128:99–109.
 31. Levin OS, Fedorova NF. *Bolezni' Parkinsona*. Moskva, MEDpress-inform. 2014;26–30.
 32. Slobodin TN. Sovremennye predstavleniya o patogeneze bolezni Parkinsona. *JNEJRONES*. 2011;7(34):22–27.
 33. Hohler AD, Zuzuarregui JR, Katz DI, et al. Differences in motor and cognitive function in patients with Parkinson's disease with and without orthostatic hypotension. *Int J Neurosci*. 2012;122(233):6.
 34. Braak H, de vos RA, Bohl J, et al. Gastric alpha-synuclein-immunoreactive inclusions meissner's and auerbach's plexuses in cases staged for parkinson's disease related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006;396:67–72. DOI:10.1016/j.neulet.2005.11.012.
 35. Duce JA, Wrong BX, Durham H, et al. Post translational changes to alpha-synuclein control iron and dopamine trafficking; a concept for neuron vulnerability in Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2017;12:45.
 36. Sprenger FS, Stefanova N, Gelpi E, et al. Enteric nervous system a-synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2015;85:1761–8.
 37. Xuan Q, Zhang YX, Liu DG, et al. Post-translational modifications of a-synuclein contribute to neurodegeneration in the colon of elderly individuals. *Mol Med Rep*. 2016;13(5077):83.
 38. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatment for the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Dis*. 2011;26(3):42–56.
 39. Stued A, Kunadt M, Kruse N, et al. Induction of alpha-synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy. *Brain*. 2016;39(2):481–494.
 40. Arkadir D, Bergman H, Fahn S. Redundant dopaminergic activity may enable compensatory axonal sprouting in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(1093):8.
 41. Braak H, Del Tredici K, R6ub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*. 2003;24:197–211.
 42. Slobodin TN. Sovremennye predstavlenia o patogeneze bolezni Parkinsona. *NEJ- RONEWS*. 2011;7(34):22–27.
 43. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591–1599.
 44. Mu L, Chen J, Sobotka S, et al. a-synuclein pathology in sensory nerve terminals of the upper aerodigestive tract of parkinson's disease patients. *Dysphagia*. 2015;30(404):17.
 45. Peppard RF, Martin WR, Carr GD, Grochowski E, Schulzer M, Guttman M, et al. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 1992;49:1262–1268.
 46. John M. Lee, Pascal Derkinderen, Jeffrey H. The Search for a Peripheral Biopsy Indicator of a-Synuclein Pathology for Parkinson Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(1):2–15. doi: 10.1093/jnen/nlw103.
 47. Glatte P, Buchmann SJ, Hijazi MM, Illigens BM-W, Siepmann T. Architecture of the Cutaneous Autonomic Nervous System. *Front. Neurol*. 2019;10:970. doi: 10.3389/fneur.2019.00970.
 48. Donadio Vincenzo, Incensi Alex, BSc, Francesca Del Sorbo. Skin Nerve Phosphorylated a-Synuclein Deposits in Parkinson Disease With Orthostatic Hypotension. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;1–8. doi: 10.1093/jnen/nly074.
 49. Nolano M, Provitera V, Stancanelli A, et al. Small fiber pathology parallels disease progression in Parkinson disease: a longitudinal study. *Acta Neuropathol* 2018; <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1876-1>.
 50. Malek N, Swallow D, Grosset KA, et al. a-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease-systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2014;130:59–72.
 51. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: skin nerve a-synuclein deposits. *Neurology*. 2017;89:318–26.
 52. Devic I, Hwang H, Edgar JS, et al. Salivary a-synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134(5):178–183.
 53. Sprenger FS, Stefanova N, Gelpi E, et al. Enteric nervous system a-synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2015;85:1761–8.
 54. Xuan Q, Zhang YX, Liu DG, et al. Post-translational modifications of a-synuclein contribute to neurodegeneration in the colon of elderly individuals. *Mol Med Rep*. 2016;13:5077–83.
 55. Donadio V, Incensi A, Del Sorbo F, Rizzo G, Infante R, Scaglione C, Modugno N, Fileccia E, Elia AE, Cencini F, Liguori R. Skin Nerve Phosphorylated a-Synuclein Deposits in Parkinson Disease With

- Orthostatic Hypotension. *J NeuropatholExpNeurol.* 2018 Oct 1;77(10):942–949. doi: 10.1093/jnen/nly074
56. Lee JM, Derkinderen P, Kordower JH, Freeman R, Munoz DG The Search for a Peripheral Biopsy Indicator of a Synuclein Pathology for Parkinson Disease. *J NeuropatholExpNeurol.* 2017;76(1):2–15. DOI:10.1093/jnen/nlw103.
 57. Donadio V, Incensi A, Cortelli P, Giannoccaro MP, Jaber MA, Baruzzi A, Liguori R. Skin sympathetic fiber a-synuclein deposits: a potential biomarker for pure autonomic failure. *Neurology.* 2013 Feb 19;80(8):725–32.
 58. Donadio V, Incensi A, Leta V, et al. Skin nerve a-synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82:1362–9.
 59. Donadio V, Incensi A, Piccinini C, et al. Skin nerve misfolded a-synuclein in pure autonomic failure and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2016;79:306–16.
 60. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: skin nerve a-synuclein deposits. *Neurology.* 2017;89:318–26.
 61. Doppler K, Ebert S, Uceyler N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol.* 2014;128:99–109.
 62. Milanese C, Cerri S, Ulusoy A, Gornati SV, Plat A, Gabriels S, Blandini F, Di Monte DA, Hoeijmakers JH, Mastroberardino PG. Activation of the DNA damage response in vivo in synucleinopathy models of Parkinson's disease. *Cell Death & Disease.* 2018;9:8. doi:10.1038/s41419-018-0848-7.
 63. Diane B, Miller and James P, O'Callaghan. *Metabolism.* 2015;64(301):40–46. doi:10.1016/j.metabol. 2014.10.030.
 64. Stowe R, Ives N, Clarke C.E, et al. Meta-Analysis of the Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment to Levodopa in Later Parkinson's Disease. *Movement Disorders.* 2011;(4):587–598.
 65. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr J, et al. A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2018;84(9):1917–1927. DOI:10.1111/bcp.13651.
 66. Bao-Dong Lia, Jing-Jun Cuia, Jia Songa Ce Qia, Pei-Feng Maa, Ya-Rong Wanga Jing Baib. Comparison of the Efficacy of Different Drugs on Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: a Network MetaAnalysis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45:119–130. DOI: 10.1159/000486252.
 67. Cho SS, Strafella AP, Duff-Canning S, Zurowski M, Vijverman AC, et al. The Relationship Between Serotonin-2A Receptor and Cognitive Functions in Nondemented Parkinson's Disease Patients with Visual Hallucinations. *Movement Disorders Clinical Practice.* 2017;4(5):698–709. DOI:10.1002/mdc3.12466.
 68. Fenoy A. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *Journal. Neurosurgery* 2014;20:132–139.
 69. Wataru Sako1, Nagahisa Murakami1, Keisuke Motohama, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji. The effect of istradefylline for Parkinson's disease: A metaanalysis. *2SCIENTIFIC Reports.* 2017;7:18018. DOI:10.1038/s41598-017-18339-1.
 70. Корнелюк ВА, Сосновский ЕА, Мануйлова АА, Ралько МА, Бедзюк АС, Радухин АР, Козловская ДМ, Зарожная МС. Хирургическое лечение болезни Паркинсона. Молодой ученый. 2018;16:29–31.
Korenyuk VA, Sosnovskij EA, Manuilova AA, Ra'ko MA, Bejdkuk AS, Radyukhin AR, Kozlovskaya DM, Zarozhnaya MS. KHirurgicheskoelecheniebolezniParkinsona. Molodojuchenyj. 2018;16:29–31. [In Russian]
 71. Sidiropoulos C. Surgical Treatment of Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology.* 2012;14:211–212.