

## ПРЕМОТОРНАЯ СТАДИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ОТ ГИПОТЕЗ И ТЕОРИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Зулейха Абдуллазяновна Залялова<sup>1,2</sup>, Наиля Искандаровна Багданова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и реабилитации, 420012, г. Казань ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: nelia\_bagdanova@mail.ru,

<sup>2</sup>Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии, 420039, г. Казань ул. Исаева, д. 5

Реферат. Рассмотрены основные немоторные симптомы болезни Паркинсона. Описаны основные гипотезы и теории: нарушение функционирования корково-подкорковых структур, гипотеза двойного удара и теория прионных болезней. К моменту реализации двигательных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона дегенерация nigrostriальных нейронов достигает 70–80%. Выявление болезни Паркинсона на премоторной стадии облегчает диагностику и дальнейшую тактику лечения. Для лучшего понимания описаны основные теории возникновения заболевания и проанализированы последние исследования

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, премоторная стадия, немоторные симптомы, прионные болезни, гипотеза двойного удара, депрессия, вегетативные нарушения.

### PREMOTOR STAGE OF PARKINSON'S DISEASE: FROM HYPOTHESES AND THEORIES TO CLINICAL PRACTICE

Zuleikha A. Zalyalova<sup>1,2</sup>, Nailiya I. Bagdanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan state medical university, department of neurology and rehabilitation, 420012, Kazan, Butlerov str, 49, e-mail: nelia\_bagdanova@mail.ru, <sup>2</sup>The Republican Advisory-Diagnostic Center of extrapyramidal pathology and botulinum toxin therapy, 420039, Kazan, Isajev str, 5

The main non-motor symptoms of Parkinson's disease are considered. The main hypotheses and theory: dysfunction of cortical-subcortical structures, the hypothesis of double strike and the theory of prion disease are described. By the time motor symptoms are realized in patients with PD, the degeneration of nigrostriatal neurons reaches 70-80%. Identification of Parkinson's disease at the pre-motor stage facilitates diagnosis and further treatment tactics. For a better understanding, the main theories of the onset of the disease are described and the latest studies are analyzed.

Key words: Parkinson's disease, pre-motor stage, non-motor symptoms, prion disease, the hypothesis of double strike, depression, autonomic disorders.

**Б**ольше болезнь Паркинсона (БП) является распространенным нейродегенеративным заболеванием нервной системы, которое характеризуется преимущественно моторными проявлениями. Распространенность БП достаточно высока и колеблется от 67 до 350 случаев на 100 тыс. населения [10]. Средний возраст начала заболевания около 55–60 лет [11], но примерно в 2% случаев заболевание возникает в более раннем возрасте (до 40 лет).

Этиология данного заболевания на сегодняшний день широко обсуждается, однако единой точки зрения нет. Считается, что БП – это результат сложного патологического взаимодействия факторов риска и антириска, биохимических и метаболических нарушений, генетического дефекта [38].

Диагноз БП исключительно клинический и устанавливается при наличии определенных двигательных нарушений. К моменту реализации двигательных симптомов у пациентов с БП дегенерация nigrostriальных нейронов достигает 70–80% [21].

В связи с фактом существования длительной стадии «предболезни» и для ее обозначения было предложено множество терминов. Интересную классификацию предложили Stern с сотрудниками в 2004–2010 гг. [27]. Авторы назвали это состояние «синдромом риска БП» и выделили следующие стадии:

- префизиологическая – наличие только определенной генетической предрасположенностью к развитию БП, без каких-либо маркеров текущего нейродегенеративного процесса;
- преклиническая – проявление первых ПЭТ/ОФЭТ признаков nigrostriального дефицита, без клинических признаков нейродегенеративного процесса;
- премоторная – проявления тех или иных немоторных симптомов БП. Данная стадия может иметь продолжительность до 20 лет;
- предиагностическая – выявление определенных «мягких» неврологических симптомов, недостаточных для постановки точного диагноза.

Двигательные расстройства при БП объясняются нарушением функционирования корково-подкорковых кругов [3]. В описании теории упоминается пять кругов, два относятся к регуляции двигательных функций (моторный и окулomotorный), а три круга – к регуляции когнитивных и поведенческих функций [12]. Функционирование корково-подкорковых кругов осуществляется посредством нейротрансмиттерных систем [2]. Медиаторную функцию нейронных проекций в системе базальных ганглиев выполняют дофамин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, ГАМК [14]. Патогенез БП лежит не только в пределах

дофаминергических нейронов субстанции нигра, но в областях нервной системы, не касавшейся двигательной функции вообще. С поражением экстракраниальных структур связаны немоторные проявления.

В патогенезе БП основную роль отводят формированию нейротоксических агрегантов небольшого нейронального белка альфа-синуклеина, который участвует в разрушении и гибели нейронов черной субстанции и других отделов центральной нервной системы. Чрезмерное накопление нерастворимых агрегантов альфа-синуклеина нарушает функции клеток, и в конечном итоге приводит к их гибели, предположительно за счет апоптоза [8].

Первостепенное нарушение обоняния при БП доказано многими исследованиями, начиная с 1975 г. [1]. Позднее было обнаружено накопление альфа синуклеина в обонятельных луковицах. Предполагается, что альфа-синуклеин, образуясь в эпителии обонятельных луковиц под влиянием факторов внешней среды (например, вируса герпеса 1 типа и др.), затем трансневроно распространяется на структуры мозга, имеющие связи с обонятельными луковицами. Стадийность распространения патологического процесса с постепенным вовлечением образований ствола мозга, лимбической системы и коры подтверждается гипотезой Н. Braak (2002 г.).

Н. Braak et al. выделили 6 стадий развития патологического процесса при болезни Паркинсона [40].

Первая стадия характеризуется дегенерацией обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра, которая клинически может проявляться гипосмией, запорами, нарушением симпатической иннервации миокарда (вазодилатацией, снижением силы сердечных сокращений, расстройством вариабельности сердечного ритма, ортостатической гипотензией) [40].

Вторая стадия характеризуется вовлечением ядер ствола мозга, контролирующих аффективные, вегетативные функции, цикл сна и бодрствования, и может проявляться расстройством поведения во сне с быстрым движением глаз, депрессией, запорами.

Моторные проявления болезни Паркинсона возникают на 3 и 4-й стадиях по Braak, что связано с распространением дегенеративного процесса на черную субстанцию.

На 5 и 6-й стадиях тельца Леви появляются в лимбических структурах и коре головного мозга, что приводит к развитию когнитивных, поведенческих и психотических расстройств [13]. Кроме того, в основе модели Н. Braak лежит оценка накопления  $\alpha$ -синуклеина, которое может не коррелировать с нейродегенерацией. В одной из работ говорится о том, что даже значительное накопление синуклеина может иметь место без паркинсонизма или деменции [25]. Если структуры субстанции нигра в случае нарушения метаболизма синуклеина дегенерируют с большей скоростью, чем другие структуры ствола мозга, моторные изменения должны были

проявляться раньше, чем немоторные симптомы. Также неизвестна скорость развития ранней стадии болезни – если она высокая, то продромальный интервал немоторных изменений будет коротким, что ограничивает эффективность прогностических маркеров.

Вторая гипотеза, «двойного удара» Hawkes & Braak (2010 г.) основана на первично инфекционном генезе БП. Предполагается проникновение вирусного ретроградного агента в нервную систему двумя путями [18]: 1) назальным – с дальнейшим антероградным распространением в височную долю посредством связей с обонятельными структурами; 2) гастроинтестинальным, который формируется в результате складывания назального секрета с пенетрацией в Мейснеровское сплетение и структуры n. vagus с дальнейшей ретроградной трансмиссией в структуры ствола.

Есть третья, наверное, самая спорная теория, относящая БП к классу прионных [24, 30, 31]. Прионы, открытые Прузинером, представляют собой аномальные белки (протеины), которые разрушают нормально построенные протеиновые молекулы. При неблагоприятных условиях вместо шарообразных створений или структур выстраивались открытые, вытянутые молекулярные цепи. Нормальные молекулы белка, контактируя с измененными, сами превращаются в таковые, деформируя свою объемную структуру. Причем механизм процесса изменений до сих пор не изучен, и остается только принять как аксиому, что прион, как самый настоящий переносчик инфекции, заражает нормальные молекулы, запуская цепную, разрушительную для клеток реакцию. Со временем нейроны будут погибать один за другим. Но, несмотря на то, что данная гипотеза подтверждена предположительными клиническими и морфологическими данными, экспериментально подкреплена мало.

Основной задачей исследовательского поиска в настоящее время, является выявление маркеров ранней диагностики БП. Как мы знаем, до возникновения моторных проявлений заболевания, у пациентов с болезнью Паркинсона есть так называемая продромальная фаза, которая проявляется множеством не двигательных симптомов, таких как: потеря обоняния, депрессия, тревога, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (НПБДГ), инсомнии [27] (см. табл.).

*Обоняние.* Снижение обоняния при БП было впервые описано в 1975 г. Последующие исследования показали, что примерно у 70–90% людей страдающих БП, развиваются обонятельные нарушения, предшествующие проявлениям моторных симптомов.

При исследовании обонятельной функции оказалось, что только 40% лиц с БП замечают снижение обоняния. Проспективное исследование Понсен и др. [26] показало, что 40 из 78 родственников пациентов с РД были гипоосмиками, и у 4 из них через 2 года развилась БП. Зоммер и др. [39] исследовали 30 человек

Обобщение данных о клинических маркерах премоторной БП [13]

Маркер	Уровень проявления	Чувствительность	Специфичность
Обоняние		Высокая (более 80% пациентов с БП)	Низкая (до одной трети популяции пожилых людей имеет снижение обоняния)
Нарушения поведения во время быстрого сна	Высокий (3 когортных исследования) [19, 35, 37]	Низкая (50% пациентов с PD имели RBD, у половины из них предиктор предшествовал болезни)	Высокая (до 65% риск заболевания в течение 10 лет)
Симптомы со стороны автономной нервной системы	Высокий для запоров [22, 43], низкий/средний для других симптомов	Умеренно высокая (большинство пациентов с ранними стадиями PD имели эти симптомы)	Низкая (одна треть всей популяции имеет эти симптомы)
Кардиальные автономные маркеры (RR-вариабельность, MIBG скинтиграфия)	Низкий (нет проспективных исследований, одно исследование RBD с отрицательным результатом)	Неизвестна для RR вариабельности; высокая для MIBG (большинство пациентов с PD имели отклонения от нормы)	Неизвестна
Депрессия	Умеренный (исследования случай-контроль, конфликтные когортные исследования)	Низкая (30–40% пациентов с PD имели депрессию)	Низкая (одна треть всей популяции имеет симптомы)
Изменение саккадных ритмов, ретинография, оптическая когерентная томография, цветное зрение	Умеренный для цветового зрения (проспективное RBD исследование [35], низкий для остальных)	Неизвестна – большинство пациентов с PD имели отклонения, но неизвестно были ли они до основных симптомов PD	Неизвестна
Ухудшение когнитивных способностей	Низкий	Неизвестна – тонкие изменения когнитивной сферы сложно выявить	Неизвестна – тонкие изменения когнитивной сферы могут быть неспецифичными

Примечания: уровень проявления считают высоким, если есть прямое доказательство, что признак является предиктором БП на основе проспективных исследований, документирующих отклонения от нормы у лиц, первоначально не имевших заболевания. Умеренным – если есть доказательства, полученные в исследованиях случай-контроль или в исследовании групп повышенного риска. Низкий – если имеются только косвенные доказательства (например, отклонения от нормы проявляются на самых ранних стадиях болезни).

REM – быстрое движение глаз; RBD – нарушение поведения в быстрой фазе сна; RR – желудочковый сердечный цикл (индикатор желудочкового ритма); MIBG - 123I-мета-иод-бензилгуанидин.

с идиопатической anosmией, из которых 11 имели аномальные признаки черной субстанции по результатам ультразвукового исследования, и у 5 были обнаружены отклонения от нормы транспортера допамина. Позднее у двоих появились клинические признаки БП и еще у двоих – пограничные признаки.

Проспективное исследование в Азии (Honolulu Asia Aging Study, 39) с использованием краткого теста на идентификацию запахов (BSIT-12-odours) охватывало 2267 мужчин, включая последующее наблюдение за ними в течение 7 лет.

Через 4 года у 19 из них развилась БП и этот диагноз коррелировал с исходно низкими показателями по BSIT [33]. Здоровый человек мог бы дожить до возраста 106–160 лет, и не иметь микроосмию той степени, которая характерна для типичного пациента с БП в возрасте 60 лет.

Если у пациента подозревается БП, но на тестировании обнаруживается нормальная обонятельная функция, диагноз должен быть рассмотрен повторно. Микроосмия является чувствительным (более 80%), не специфическим признаком БП.

Изменение обоняния отмечено при семейных синдромах таких как: PARK1/4, PARK2, PARK6, PARK8 и PARK9, а также синдромах с мутациями гена глюкоцереброзидазы (GBA). Носители мутаций PARK2 и PARK8 (не имеющие их внешних проявлений), согласно данным одного исследования имели нормальное обоняние, тогда как носители мутации PARK6 имели его нарушения [23].

Эти наблюдения являются предварительными и основаны на анализе малых выборок, но нельзя в настоящее время исключать, что микроосмия является надежным прогностическим маркером у носителей моногенной формы PD.

*Зрительные нарушения.* Так как чаще всего диагноз БП ставится пожилым людям, нужно прежде всего исключить возрастные патологии зрения (катаракты, макулярные дегенерации, глаукому), и лишь затем рассматривать данные симптомы как признаки, предшествующие БП. Наиболее значимым нарушением зрения при БП является снижение визуальной контрастной чувствительности [9]. Если развивается деменция, диапазон зрительных проблем зачастую расширяется,

включая нарушения восприятия и сложные зрительные галлюцинации. Вовлечение зрительной системы в патогенез при БП может иметь место на разных точках прохождения зрительного сигнала, от сетчатки до высших корковых областей зрительного анализатора. Дофамин найден в сетчатке, прежде всего в амакриновых клетках подтипа. Нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (НПБДГ). Нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (НПБДГ) относится к парасомниям, характеризуется нарушением поведения во сне вследствие отсутствия физиологической атонии в фазу сна с быстрыми движениями глаз [36]. Распространённость идиопатического НПБДГ в популяции точно не установлена, и часто упоминаемое значение в 0,4% может быть заниженным [17].

У половины пациентов с БП отмечаются симптомы НПБДГ: вскрикивания, движения рук и ног, падения с кровати во сне; по данным исследований с использованием полисомнографии, чёткие признаки НПБДГ наблюдаются при БП в 25–50 % случаев [15].

Возможности НПБДГ для идентификации продромальных фаз нейродегенеративных заболеваний были установлены в 3 когортных исследованиях [20, 26, 28]. Все отобранные для исследования пациенты имели нарушения сна. В дальнейшем у 28–45% пациентов наблюдалось развитие нейродегенеративных синдромов в течение 5-летнего периода после исследования, а у 40–65% – в течение 10-летнего. В двух группах, в которых проводили нейропсихологическое исследование, примерно у половины пациентов развивался паркинсонизм, у половины – деменция. В этих исследованиях было получено два ключевых результата, указывающих на потенциальную роль НПБДГ как продромального маркера БП:

1. Риск нейродегенерации высок. Одно из самых больших ограничений клинических маркеров продромального периода БП – это отсутствие специфичности. Например, от аносмии, запоров и депрессии страдают от 20% до 40% населения, но только у небольшого числа будет развиваться БП [32]. Напротив, имея такие высокие оценки риска (65%), НПБДГ, безусловно, является самым сильным из доступных клинических предикторов нейродегенеративных заболеваний. Другими словами, специфика НПБДГ в диагностировании продромального периода БП является высокой (хотя чувствительность низкая, так как только у половины пациентов с БП есть НПБДГ). Это подразумевает, что если будут разработаны нейропротективные средства, то пациенты с идиопатическими НПБДГ могли бы быть потенциальными кандидатами для терапии.

2. Время ожидания клинических проявлений болезни велико. Оценка продолжительности латентного периода в 13 лет указывает на длинное временное окно, во время которого можно использовать нейропротекторную терапию. Это может сделать НПБДГ идеальным показателем для профилактической терапии.

Однако никакой маркер не является идеальным кандидатом. Во-первых, большинство пациентов с НПБДГ не обращаются к врачам. По состоянию на 2011 г. самая большая выборка пациентов с идиопатическим НПБДГ включала 93 пациента [29]. Это является основной проблемой для тех, кто хотел бы обнаружить пациентов с RBD для дальнейшей нейропротекторной терапии. Во-вторых, постановка диагноза RBD не проста – окончательный диагноз в настоящее время требует проведения полисомнографии. Хотя сложность постановки диагноза не является главным практическим барьером для испытаний нейропротекторных средств, она может стать барьером для возможного скрининга на НПБДГ для нейропротекторной терапии. Скрининг на НПБДГ с помощью анкетных опросов может частично решить эту проблему, хотя необходимо определить прогностическую ценность такого метода (особенно для нетипичных случаев) [25].

*Депрессия* – один из часто встречающихся из «немоторных» синдромов БП наблюдающийся в 7–70% случаев, по данным разных авторов [41]. Депрессия при БП связана с множественными дисфункциями нейромедиаторов, включая дофамин, серотонин (ядро шва), и норадреналин (голубое пятно).

Вовлечение как ядра шва, так и голубого пятна в патогенез на стадии 2 по Брааку может указывать на депрессию, как продромальный симптом БП. Депрессивные признаки предшествуют моторным признакам у 30% пациентов с PD (95), а у 12–22% пациентов отмечено предъясвление жалоб (96–7). Однако, из-за отсутствия единого оценочного инструмента выявления наличия и степени выраженности депрессии при БП, сложно точно определить частоту встречаемости. На данный момент наиболее распространенными шкалами, которые используются в крупных научных исследованиях являются: UPDRS, части I и шкала Гамильтона и Бека.

Второе обстоятельство, которое осложняет частоту выявления депрессии, это наличие когнитивных нарушений у пациентов с БП. В исследовании, в которое вошли 74 пациента с БП обоего пола, которые находились на амбулаторном наблюдении в Консультативно-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии РТ (РКДЦЭПиБТ), признаки депрессии наблюдались у 39,6% пациентов с БП на ранних стадиях заболевания. Феноменология проявлений депрессии при БП представлена пониженным настроением, преимущественно ранней и поздней бессонницей, заторможенностью и психической тревогой. Для депрессии у пациентов с БП не характерно чувство вины и суицидальные тенденции, а также такие симптомы большой депрессии как деперсонализация и дереализация [4]. С другой стороны, если учитывать то, что депрессия широко распространена среди населения, можно заключить, что депрессия сама по себе вряд ли будет полезна как маркер продромальной БП (другими словами, она имеет низкую специфичность).

*Вегетативные нарушения.* К вегетативным нарушениям относятся запоры, сексуальные расстройства, ортостатическая гипотензия, нарушения терморегуляции, дизурия [6]. Запор также является частым проявлением БП и встречается у 28–61% пациентов [24]. В одном исследовании с ретроспективным анализом медицинской документации выявилось, что на предиагностическом этапе (за 20 и более лет до появления двигательных нарушений) запоры чаще встречались у субъектов, которым впоследствии был поставлен диагноз БП, по сравнению с группой контроля; отношение рисков развития/не развития БП при этом составляло 2,5 [34].

В исследовании, проведенном в Гонолулу, пациентам задавался единственный вопрос относительно частоты их стула. Те, кто сообщали о частоте стула реже одного раза в день, имели риск развития в дальнейшем БП в 2,3 раза выше, чем пациенты с ежедневным стулом. Другие вегетативные нарушения усиливаются по мере прогрессирования болезни Паркинсона, например, ортостатическая гипотензия. Более ранние и выраженные проявления ортостатической гипотензии требуют дифференциальной диагностики с синдромом Шая–Драйджера [42].

Таким образом, методология оценки вегетативной нервной системы в настоящее время развивается недостаточно, чтобы быть использованной для диагностики продромальной БП, хотя в этой области имеются многообещающие подходы. Как дополнительное ограничение, следует отметить, что специфичность вегетативной дисфункций, вероятно, низкая, так как другие часто встречающиеся состояния (например, диабет, медикаментозное лечение) могут также приводить к ее дисфункции.

В премоторной фазе заболевания также может встречаться болевой синдром [16]. По результатам некоторых исследователей боли в плечелопаточной области, СБН могут быть предикторами БП [5].

Так же не стоит забывать про урологические нарушения, которые могут быть обструктивными и ирритативными. К симптомам ирритации мочевого пузыря можно отнести учащенное мочеиспускание, urgentное мочеиспускание в сочетании с urgentным недержанием мочи или без него. К обструктивным симптомам относятся прерывистое мочеиспускание, ослабление струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, использование экстравезикальных сил при мочеиспускании [7].

В заключение хочется отметить, что диагностика немоторных проявлений на сегодняшний день недостаточно разработана. Немоторные нарушения отличаются большим разнообразием проявлений и сочетаний, но при этом являются облигатным признаком БП. Несмотря на то, что недвигательные проявления БП не являются специфичными, стоит обратить внимание на сочетание у пациентов более 10 различных немоторных симптомов, что невозможно при естественном

старении. Важно помнить, что ранняя диагностика БП увеличивает шанс пациента на благоприятное течение БП путем подбора грамотной фармакотерапии, что позволяет сохранять профессиональную и бытовую активность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А. и др. Нарушение обоняния при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2012. Раздел 1, С. 10–14.
2. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М.: Медицина, 1988.
3. Бондарчук А.Н., Смирнов В.М., Трохачев А.И. Физиология и патофизиология глубоких структур мозга человека. М.: Медицина, 1967. 259 с.
4. Залялова З.А., Хасанова Д.М. Депрессия у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона // Трудный пациент. 2016. Т. 14, № 4–5. С. 22–26.
5. Залялова З.А., Яковлева Л.А. Болевые флюктуации при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. №9. С. 41–44.
6. Залялова З.А., Кашникова О.С., Латыпова Г.Р. Роль периферических механизмов формирования нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у пациентов с болезнью Паркинсона // Материалы междорожной ОАО «РЖД» научно-практической конференции с всероссийским участием «Заболевания периферической нервной системы. Современные методы диагностики, лечения и реабилитации». Казань, 2010. С. 37–39.
7. Залялова З.А., Яковлева Л.А., Алтунбаев Р.А., Богданов Э.И. Немоторные проявления при болезни Паркинсона: Метод. пособие для слушателей послевуз. и доп. проф. образования. Казань: КГМУ, 2010. 38 с.
8. Иллариошкин С.Н. Этиология болезни Паркинсона: новые представления и новые вызовы. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройство движения. Руководство для врачей по материалам V Национального конгресса [под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина]. М., 2014. Раздел 1, С. 5–12.
9. Иллариошкин С.Н., Федина П.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В. Паттерн нарушения цветовой восприимчивости на ранних стадиях болезни Паркинсона // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2013. № 4. С. 100.
10. Катунина Е.А., Авакян Г.Н. и др. Эпидемиология болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. №11. С. 76–80.
11. Нодель М.Р. Болезнь Паркинсона: жизнь продолжается. М.: Берингер Ингельхайм, 2010. Часть 1. С. 3.
12. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левина О.С. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
13. Braak H., Del Tredici K., Rub V. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // Neurobiol. Aging. 2003. Vol. 24. P. 194–211.
14. Cadoni C., Di Chiara G. Reciprocal changes in dopamine responsiveness in the nucleus accumbens shell and core and in the dorsal caudate-putamen in rats sensitized to morphine // Neuroscience. 1999. Vol. 90, № 2. P. 447–455.
15. Comella C.L. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview // Mov. Disord. 2007. Suppl. 17. P. 367–373.
16. Deeb J. Pre motor features of Parkinson's disease: A review // Movement Disorders. 2006. Vol. 31. P. 4–42.
17. Gagnon J.F., Postuma R.B., Mazza S. et al. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder and neurodegenerative diseases // Lancet Neurol. 2006. Vol. 5. P. 424–432.
18. Hawkes C.H., Tredici K.D., Braak H. A timeline for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2010. P. 79–84.
19. Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R., et al. «Sniffin» Sticks: olfactory performance assessed by the combined testing of

odor identification, odor discrimination and olfactory threshold // *Chem. Senses*. 1997. Vol. 22. P. 39–52.

20. Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J., et al. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study // *Lancet Neurol*. 2006. Vol. 5. P. 527–577.

21. Moussa B.H., Youdim W. J., Gelderhus C. J., et al. Why should we use multifunction neuroprotective and neurorestorative drugs for PD // *J. Parkinsonism and related disorders*. 2007. P. 281.

22. Orimo S., Takahashi A., Uchihara T., et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of PD // *Brain Pathol*. 2007. Vol. 17. P. 24–30.

23. Parkkinen L., Pirttila T., Alafuzoff I. Applicability of current staging/ categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance // *Acta Neuropathol*. 2008. P. 339–407.

24. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol*. 2008. Vol. 15 (Suppl. 1). P. 14–20.

25. Donald B., Postuma R.B., Dag Aarstrand, et al. Identifying prodromal PD: pre-motor disorder in PD // *Mov. Disord*. 2012. Vol. 27. P. 617–625.

26. Ponsen M.M., Stoffers D., Booij J., et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of PD // *Ann. Neurol*. 2004. Vol. 56. P. 173–181.

27. Postuma R.B., Gagnon J.F., Montp J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection // *Journal of Neurology, Neurosurgery&Psychiatry*. 2010. P. 81.

28. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder // *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1296–1300.

29. Postuma R.B., Montplaisir J. Transracial ultrasound and olfaction in REM sleep behavior disorder: testing predictors of PD // *Sleep Med*. 2010. Vol. 1. P. 339–340.

30. Prusiner S.B. A Unifying Role for Prions in Neurodegenerative Diseases // *Science* 336. 2012. P. 1511–1512.

31. Prusiner S.B. Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions // *J. Med. N. Engl*. 2001. Vol. 344. P. 1516–1526.

32. Ross G.W., Abbott R.D., Petrovitch H. et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies // *Mov. Disord*. 2006. Vol. 21. P. 2062–2067.

33. Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease // *Ann. Neurol*. 2008. Vol. 63. P. 167–173.

34. Savica R., Carlin J.M., Grossardt B.R. et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study // *Neurology*. 2009. Vol. 73. P. 1752–1758.

35. Schenck C.H., Bundlie S.R., Mahowald M.W. Delayed emergence of a PD in 38% of 29 older men initially diagnosed with REM sleep behavior disorder // *Neurology*. 1996. Vol. 46. P. 388–393.

36. Schenck C.H., Bundlie S.R., Ettinger M.G. et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia // *Sleep*. 1986. Vol. 9. P. 293–308.

37. Schenck C.H., Mahowald M.W. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identifications in Sleep // *Sleep*. 2002. Vol. 25. P. 120–138.

38. Shapira A.H. Etiology and pathogenesis of PD // *Neurol. Clin*. 2009. Vol. 27. P. 583–603.

39. Sommer U., Hummel T., Cormann K., et al. Detection of presymptomatic PD: combining smell tests, transcranial sonography and SPECT // *Mov. Disord*. 2004. Vol. 19. P. 1196–1202.

40. Stiasny-Kolster K., Mayer G., Schäfer S et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire – a new diagnostic instrument // *Mov. Disord*. 2007. P. 2386–2393.

41. Tom T., Cummings J. Depression in Parkinson's Disease // *Drugs & Aging*. 1998. Vol. 12 (1). P. 55–74.

42. Wenning G.K., Ben-Solomo Y., Hughes A. et al. What clinical features are most useful to definite multiple system atrophy from PD? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2010. Vol. 68. P. 434–440.

43. Ziemssen T., Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in PD // *J. Neurol. Sci*. 2010. Vol. 289. P. 74–80.

## REFERENCES

1. Alekseeva N.S., Illarionov S.N., Ponomareva T.A. et al. *Neurologicheskii zhurnal*. 2012. Razdel 1, pp. 10–14. (in Russian)

2. Barkhatova V.P. *Neurotransmittery i ekstrapiramidnaya patologiya*. Moscow: Meditsina, 1988. (in Russian)

3. Bondarchuk A.N., Smirnov V.M., Trokhachev A.I. *Fiziologiya i patofiziologiya glubokikh struktur mozga cheloveka*. Moscow: Meditsina, 1967. 259 p. (in Russian)

4. Zalyalova Z.A., Khasanova D.M. *Trudnyi patsient*. 2016. Vol. 14, № 4–5. pp. 22–26. (in Russian)

5. Zalyalova Z.A., Yakovleva L.A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015. №9. pp. 41–44. (in Russian)

6. Zalyalova Z.A., Kashnikova O.S., Latypova G.R. In: *Zabolevaniya perifericheskoi nervnoi sistemy. Sovremennye metody diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii. Proceedings of the inter-road Russian Railways Scientific-Practical Conference with All-Russian participation*. Kazan, 2010. pp. 37–39. (in Russian)

7. Zalyalova Z.A., Yakovleva L.A., Altunbaev R.A., Bogdanov E.I. *Nemotornye proyavleniya pri bolezni Parkinsona: Metod. posobie dlya slushatelei poslevuz. i dop. prof. obrazovaniya*. Kazan: KGMU, 2010. 38 p. (in Russian)

8. Illarionov S.N. In: *Bolezn' Parkinsona i rasstroistvo dvizheniya. Rukovodstvo dlya vrachei. Proceedings of the 5th national congress* [ed. S.N. Illarionov, O.S. Levin]. Moscow, 2014. Razdel 1, pp. 5–12. (in Russian)

9. Illarionov S.N., Fedin P.A., Fedotova E.Yu., Poleshchuk V.V. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2013. № 4. pp. 100. (in Russian)

10. Katunina E.A., Avakyan G.N. et al. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009. №11. pp. 76–80. (in Russian)

11. Nodel' M.R. *Bolezn' Parkinsona: zhizn' prodolzhaetsya*. Moscow: Beringer Ingel'khaim, 2010. Chast' 1. P. 3. (in Russian)

12. Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levina O.S. *Ekstrapiramidnye rasstroistva*. Moscow: MEDpress-inform, 2002. (in Russian)

Поступила 05.06.18.