

Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга

Н.В. Титова¹, К.Р. Чаудури²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Международный Центр Передового Опыта Национального Фонда Болезни Паркинсона, Королевский колледж Лондона и Королевский госпиталь, Лондон, Великобритания

Джеймс Паркинсон, лондонский врач, в 1817 г. в своем классическом эссе описал состояние, которое он назвал «дрожательным параличом» и которое теперь известно как болезнь Паркинсона (БП). Паркинсон отметил тремор, брадикинезию, мышечную ригидность, согбенную позу, но также обратил внимание на нарушение сна, психотические симптомы, деменцию и вегетативные нарушения, которые теперь относят к немоторным симптомам (НМС) заболевания. Несмотря на высокую значимость этих проявлений, до сих пор НМС остаются плохо диагностируемыми и недостаточно изученными. Описание нейропатологических коррелятов НМС и разработка в начале 2000-х гг. инструментов для их холистической оценки, таких как опросник НМС (NMSQuest) и шкала НМС (NMSS), показали важность указанных проявлений при БП и позволили установить тесную связь НМС с качеством жизни. Во многих странах оценка НМС при БП входит в стандарт надлежащей клинической практики. Изучение интегральной роли НМС в клинической структуре БП и естественного течения заболевания привели к пониманию БП как сложной комбинации моторных и немоторных проявлений с длительной продромальной фазой, в которой ряд НМС являются доминирующими. Продромальный период является весьма актуальной и значимой темой исследований: биомаркеры, ассоциированные с НМС, могут помочь идентифицировать индивидуумов, которые находятся в группе риска по развитию моторных проявлений БП и являются потенциальными кандидатами для нейропротекторной терапии. Система оценки вклада НМС в общий фенотип заболевания в виде «общей тяжести НМС» с пороговыми значениями степеней была валидирована при БП и может использоваться в качестве критерия результата и исхода лечебных вмешательств в клинических исследованиях. Множественная нейротрансмиссерная дисфункция у пациентов с БП проявляется в виде различных немоторных подтипов, выявление которых позволит разработать подходы к персонализированной и прецизионной медицине при данном заболевании.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, продромальная стадия, немоторные симптомы, персонализированная медицина.

Для цитирования: Титова Н.В., Чаудури К.Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 5–18.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.1

Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg

Natalia V. Titova¹, K. Ray Chaudhuri²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College London and King's College Hospital, London, United Kingdom

James Parkinson, a physician from London, described the «shaking palsy» now known as Parkinson's disease (PD) in his classic essay in 1817. Parkinson noted tremor, bradykinesia, rigidity and stooped posture as the key motor features of this condition but also drew attention to sleep dysfunction, delirium, dementia, and dysautonomia, now known to be non-motor symptoms (NMS) of PD. In spite of their importance, NMS in PD still remain under-recognised and poorly studied. Description of neuropathological correlates of NMS, as well as the development of comprehensive tools for their assessment in the early 2000's, such as the NMS questionnaire (NMSQuest) and scale (NMSS), helped to establish the importance of NMS in PD and their crucial link with quality of life. In many countries, NMS evaluation in PD is now a part of the good clinical practice standards. Studies of the integral role of NMS in PD clinical structure and natural history of PD led to the concept of PD as a complex combination of motor and non-motor manifestations with a long prodromal phase dominated by a number of NMS. The prodromal phase of PD is a major current research topic: NMS-associated biomarkers may help to identify subjects who are at risk of developing motor-phase PD and, potentially, are candidates for neuroprotective therapies. NMS burden grading with cut off values, which can be used as outcome measure in clinical trials in patients with PD, have been validated. The complex multi-neurotransmitter dysfunction of PD has been reported to manifest clinically as difereent non-motor subtypes. Recognition of such subtypes may lead to the emergence of personalized and precision medicine approaches in PD.

Keywords: Parkinson's disease, prodromal stage, non-motor symptoms, personalized medicine.

For citation: Titova N.V., Chaudhuri K.R. [Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg] *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(4): 5–18.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.1

Блезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в мире (120–200 случаев на 100 000 населения) [1, 2]. В нашей стране каждый час БП диагностируется в среднем у 1–2 человек. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, заболевание разовьется у одного из 50 людей в возрасте старше 80 лет, а около 10% случаев будут диагностированы у пациентов в возрасте до 40 лет [1]. Практически у каждого пациента, страдающего БП, в клинической картине присутствуют немоторные симптомы (НМС). Исследования показывают, что в среднем большинство пациентов имеют 8–12 НМС [3–5]. Высокая частота немоторных проявлений позволила пересмотреть существующую концепцию БП, и современная диагностика БП включает снижение обоняния и кардиальную симпатическую дисфункцию в качестве поддерживающих критериев [6]. В 2006 г. J.W. Langston обратил внимание на синдромный характер БП и использовал термин «Parkinson’s complex». Он сравнил «паркинсонический комплекс» с айсбергом, в котором видимая, но малая часть представляет собой двигательные симптомы. В то же время другие патофизиологические аспекты БП составляют скрытую подводную массивную часть айсберга и ассоциированы с немоторными проявлениями заболевания [7]. Концепция J.W. Langston послужила толчком к тому, что в настоящее время БП признается в такой же степени немоторным заболеванием, как и моторным, с широким диапазоном НМС на продромальном этапе, а также

на всех последующих «двигательных» этапах, вплоть до последней паллиативной стадии [8, 9].

Продромальная немоторная стадия БП

Наличие продромальной стадии при БП достоверно установлено во многих исследованиях [9]. Клинически она проявляется широким спектром НМС, которые включают гипосмию, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (REM-фазу сна) и другие НМС, перечисленные в табл. 1. Нарушение поведения в REM-фазу сна считается признаком синуклеопатии с риском фенотипической конверсии в БП – более 80% в течение 10 лет [10]. В настоящее время проводится ряд проспективных когортных исследований лиц с повышенным риском с целью установить наилучший способ диагностики продромального периода, который может длиться до 10 лет. Специальная рабочая группа Международного общества изучения двигательных расстройств также попыталась вывести алгоритм выявления продромального периода на основе нескольких НМС и других факторов [11]. Определение продромальной немоторной фазы имеет решающее значение для начала нейропротекторной терапии до проявления первых двигательных симптомов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-флюородопой и другими лигандами, ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) с визуализацией транспортера дофамина (DaT-SCAN), транскраниальное ультразвуковое исследо-

Таблица 1. Список «продромальных» немоторных симптомов и потенциальный риск развития моторных симптомов болезни Паркинсона

Немоторный симптом	Риск БП
Нарушение поведения в REM-фазу сна	80% пациентов – прогрессирование до клинически выраженной альфа-синуклеопатии в течение 10–12 лет
Эпизоды движений в REM-фазу сна	Высокий риск развития нарушения поведения в фазу сна с быстрым движением глаз (по данным полисомнографии)
Позднее проявление гипосмии/аносмии	Прогрессирование с появлением двигательных нарушений при БП
Эпизоды депрессии	Признак продромальной стадии БП
Запоры	Повышенный риск развития БП
Повышенная дневная сонливость	Повышенный риск развития БП
Утомляемость	Повышенный риск развития БП
Аномалии цветового зрения/зрительного восприятия	Повышенный риск развития БП
Эректильная дисфункция	Повышенный риск развития БП
Боль (часто односторонняя)	Боль часто проявляется на стороне первых двигательных симптомов БП
Нарушение когнитивных функций	По последним данным, признак продромальной стадии (когортные исследования PPMI)

Примечание: REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)

Table 1. “Prodromal” non-motor symptoms and potential risk of the development of motor Parkinson’s disease

Non-motor symptom	Risk of motor PD
REM sleep behaviour disorder	80% of patients – progression to alpha synucleinopathy in 10–12 years
REM sleep behaviour events	High risk of developing RBD (polysomnography based evidence)
Late onset hyposmia/anosmia	Progression to motor PD
Episodic major depression	Prodromal PD feature
Constipation	Higher risk of developing PD
Excessive daytime sleepiness	Higher risk of developing PD
Fatigue	Higher risk of developing PD
Abnormal colour vision/visual perception	Higher risk of developing PD
Erectile dysfunction	Higher risk of developing PD
Pain (often unilateral)	Pain often evident on side first affected at motor PD diagnosis
Cognitive impairment	Recent evidence of prodromal feature from PPMI cohort studies

Notes: REM – rapid eye movement; PD – Parkinson’s disease

вание среднего мозга (черной субстанции) и сканиграфия сердца с изотопом MIBG (metaiodobenzylguanidine) были предложены в качестве возможных методов оценки визуализационных биомаркеров продромального периода [11, 12]. В 2017 г. K. Doppler и соавт. показали роль биопсии кожи (патологические формы альфа-синуклеина) в качестве маркера премоторной стадии у индивидумов с нарушением поведения в REM-фазу сна [13]. Нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз в настоящее время считается одним из ключевых продромальных клинических биомаркеров развития деменции при БП [10, 14]. Кроме этого, недавно были проведены исследования, показавшие, что мутации в генах *GBA* и *LRRK2* могут служить маркерами еще более ранней, «до-продромальной» стадии БП, когда симптомы полностью отсутствуют, но есть предрасположенность к развитию заболевания [15].

Эпидемиология и «общая тяжесть» немоторных симптомов

Эпидемиология НМС изучалась с использованием валидированных инструментов оценки и методов кластер-

Таблица 2. Распространенность (частота) ряда немоторных симптомов по результатам международных когортных исследований с использованием опросника NMSQuest [16]

НМС	Среднее значение (%)	Диапазон (%)
Когнитивные нарушения		
Память	45,8	37,9–62,5
Концентрация внимания	38,7	29,6–50
Депрессия		
Подавленность	42,5	22,5–56
Тревожность	43,4	30,7–55,8
Сон		
Повышенная дневная сонливость	30,5	21,2–37,1
Бессонница	40,9	17,6–52,5
Нарушение поведения в REM-фазу сна	34,2	29,6–38,7
Синдром беспокойных ног	35,8	27,7–41,1
Утомляемость	41,5	31,1–58,1
Боль	31,1	18,2–45,9
Нарушения желудочно-кишечного тракта		
Нарушение глотания	25,4	16,1–30,3
Запоры	46,5	27,5–71,7
Нарушение мочеиспускания		
Императивные позывы к мочеиспусканию	53,4	35–61
Никтурия	53,8	26,4–66,7
Сравнение групп в целом (по данным NMSQuest)	Количество симптомов (среднее значение)	Количество симптомов (диапазон)
Пациенты, страдающие БП	8,3	4–19
Контрольная группа	3,5	2–12

Примечания: НМС – немоторные симптомы; БП – болезнь Паркинсона; REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)

ного анализа как у впервые выявленных пациентов (еще не получающих противопаркинсоническую терапию), так у леченых больных и на начальных и развернутых стадиях БП [16, 17]. Диапазон частот различных НМС, по данным проведенных исследований с использованием опросника NMSQuest, показан в табл. 2. В целом среднее число НМС у пациента с БП варьирует от 4 до 19 по сравнению с контрольной группой, в которой этот показатель составлял от 2 до 12 [16]. Наиболее частым НМС оказалось нарушение мочеиспускания, далее по убыванию идут запоры, нарушения памяти, тревога, депрессия, утомляемость и инсомния.

НМС оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними. Крупномасштабное итальянское исследование PRIAMO также подтвердило, что качество жизни у пациентов с НМС значительно хуже по сравнению с пациентами без НМС [18]. На поздней и паллиативной стадии БП вклад НМС имеет огромное значение: НМС могут являться причиной госпитализации и пребывания в специализированных учреждениях, что несет большие финансовые затраты для общества [19, 20]. Используя множественный линейный регрессионный анализ,

Table 2. Published prevalence (frequency) data of a range of non-motor symptoms (NMS) from international cohort studies using the NMS questionnaire [16]

NMS	Mean (%)	Range (%)
Cognitive		
Memory	45.8	37.9–62.5
Concentration	38.7	29.6–50
Depression		
Sadness	42.5	22.5–56
Anxiety	43.4	30.7–55.8
Sleep		
Excessive daytime sleepiness	30.5	21.2–37.1
Insomnia	40.9	17.6–52.5
REM sleep behaviour disorder	34.2	29.6–38.7
Restless legs syndrome	35.8	27.7–41.1
Fatigue	41.5	31.1–58.1
Pain	31.1	18.2–45.9
Gastrointestinal		
Swallowing	25.4	16.1–30.3
Constipation	46.5	27.5–71.7
Urinary		
Urgency	53.4	35–61
Nocturia	53.8	26.4–66.7
Comparison of Non-motor Symptoms Questionnaire score as a whole	Number of symptoms (Mean)	Number of symptoms (Range)
PD patients	8.3	4–19
Healthy Controls	3.5	2–12

Notes: NMS – Non-motor Symptoms; REM – rapid eye movement; PD – Parkinson's disease

Таблица 3. Степени «общей тяжести немоторных симптомов», по данным валидизационных исследований с использованием опросника NMSQuest и шкалы NMSS [24, 25]

Балл по шкале NMSS	Балл по опроснику NMSQuest	Степень «общей тяжести НМС»
0	0	0 (нет НМС)
1–20	1–5	1 (легкая)
21–40	6–9	2 (умеренная)
41–70	10–13	3 (тяжелая)
≥71	≥14	4 (очень тяжелая)

Примечание: НМС – немоторные симптомы

P. Martinez-Martin и соавт. продемонстрировали, что качество жизни при БП наиболее тесно коррелирует с немоторной симптоматикой (по шкале NMSS) по сравнению с моторными симптомами и осложнениями [21]. При этом более рационально рассматривать влияние на качество жизни не одного конкретного НМС, а общего количества наблюдаемых НМС. Эта концепция подсчета суммарного количества НМС у пациента нашла свое выражение в показателе, известном как «общая тяжесть НМС» [17, 18]. В исследованиях была продемонстрирована высокодостоверная ассоциация между ухудшением качества жизни пациентов и увеличением общего балла шкалы NMSS и опросника NMSQuest (отражающего «общую тяжесть НМС») [22–25]. Степень «общей тяжести

Таблица 4. Современная классификация немоторных симптомов при болезни Паркинсона [16, 17]

НМС дофаминергической природы или частично дофаминергической природы
Депрессия
Апатия
Ранняя когнитивная дисфункция
Боль в периоде OFF и некоторые аспекты центральной боли
Нарушение цветного зрения
Галлюцинации
Чувствительные, когнитивные и вегетативные симптомы немоторных флуктуаций
Синдром беспокойных ног
НМС недофаминергической природы (некоторое дофаминергическое влияние возможно)
Тревога
Нарушение вегетативных функций
Гипосмия
Деменция
Утомляемость
Нарушение сна (в REM-фазу, повышенная дневная сонливость, инсомния)
НМС, связанные с лекарственной терапией (назначение/отмена) или коморбидными состояниями
Галлюцинации, делирий, бред, другие проявления психоза
Импulsiveивно-компульсивные нарушения
Синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов
Немоторные флуктуации
Синдром паркинсонизм-гиперпирексия
Генетически детерминированные
Деменция или умеренное когнитивное расстройство в случаях БП с мутацией в гене глюкоцереброзидазы (GBA)
Депрессия и нарушения сна в случаях БП с мутацией в гене LRRK2

Примечания: НМС – немоторные симптомы; БП – болезнь Паркинсона; REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)

Table 3. Published grading system of non-motor burden using the Parkinson's disease non-motor symptoms Questionnaire (NMSQuest) and non-motor symptoms scale (NMS) [24, 25]

NMSS Score	NMS Quest Score	NMS burden grading
0	0	0 (no NMS)
1–20	1–5	1 (mild)
21–40	6–9	2 (moderate)
41–70	10–13	3 (severe)
≥71	≥14	4 (very severe)

Note: NMS – Non-motor symptoms

НМС» можно выставить с учетом валидизированных пороговых значений суммарного балла этих инструментов и использовать этот показатель в качестве критерия оценки эффективности в клинических исследованиях (табл. 3).

Классификация немоторных симптомов болезни Паркинсона

НМС имеют недофаминергические и дофаминергические механизмы и широко варьируют по своей природе, диапазону и клиническим проявлениям [3, 8]. Индивидуализированный подход к терапии двигательных проявлений возможен, если не просто рассматривать все НМС как единое целое, а попытаться классифицировать тип и характер

Table 4. A modern classification of non-motor symptoms in Parkinson's disease [16, 17]

NMS of dopaminergic origin or partial dopaminergic origin
Depression
Apathy
Early cognitive dysfunction
Wearing-off related and aspects of central pain
Impaired colour vision
Hallucinations
Sensory, cognitive and autonomic symptoms of non-motor fluctuations
Restless legs syndrome
NMS of non dopaminergic origin (some dopaminergic influence is possible)
Anxiety
Dysautonomia
Hyposmia
Dementia
Fatigue
Sleep dysfunction (REM sleep behaviour disorder, excessive daytime sleepiness, insomnia)
Drug (addiction or withdrawal) or concurrent illness (comorbidity) induced NMS
Hallucinations, delirium, delusion, other psychosis
Impulse control disorders
Dopamine agonist withdrawal syndrome
Non-motor fluctuations
Parkinson hyperpyrexia syndrome
Genetically determined
Dementia or mild cognitive impairment in glucocerebrosidase (GBA) mutation cases
Depression and sleep dysfunction in LRRK2 mutation cases

Note: NMS – Non-motor Symptoms; REM – rapid eye movement; PD – Parkinson's disease

НМС. Одна из классификаций НМС, учитывающая их происхождение, показана в табл. 4.

Нейропатологические исследования немоторных симптомов БП

Нарушение функционирования дофаминергических путей в головном мозге и на периферии является основной про-

блемой при БП, но, кроме этого, в развитии заболевания играют роль и другие важные нейромедиаторы, например, ацетилхолин, норадреналин и серотонин. Нередко недофаминергические механизмы могут быть вовлечены в процесс в большей степени, чем дофаминергические, что легло в основу концепции холинергического, серотонинергического и норадренергического подтипов БП [8, 15]. Основными центрами мозга, работающими через эти нейротрансмит-

Таблица 5. Взаимосвязь отложений альфа-синуклеина и патоморфологических стадий по Н. Вгаак с немоторными симптомами при БП [28]

Анатомическая область	Стадия патологического процесса по Вгаак	Немоторные симптомы
Вегетативная нервная система		
Симпатические ганглии	1–6	Вегетативные: • ортостатическая гипотензия • постуральные расстройства • нарушения сердечного ритма
Желудочно-пищеводное/кишечное сплетение	1–6	Запор Постпрандиальная гипотензия
Тазовое сплетение	1–6	Никтурия Импотенция Императивные позывы на мочеиспускание Эректильная дисфункция
Сердечные симпатические нервы	Неизвестно	Ортостатическая гипотензия
Надпочечники	1–6	Утомляемость Плохая переносимость физической нагрузки
Кожа		
Кожные нервы	2–6	Патологическая чувствительность к боли Гипералгезия кожи (аллодиния)
Обонятельная луковица		
Переднее обонятельное ядро (обонятельные ядра головного мозга)	1	Гипосмия или anosmia
Продолговатый мозг		
Дорзальное ядро блуждающего нерва (парасимпатическое)	1	Нарушения вегетативных функций (желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь)
Мост		
Голубоватое пятно, ядро шва, латеральные покрывчатые ядра	2	Депрессия Тревога Парасомнии вне REM-фазы сна Нарушение поведения в REM-фазу сна
Средний мозг		
Черная субстанция	3	Экстрапирамидные двигательные симптомы
Диэнцефалон (промежуточный мозг)	3, 4	Нарушения сна (инсомния, парасомния) Изменения массы тела
Таламус	3, 4	Модуляция боли
Гипоталамус	3, 4	Аппетит
Базальные отделы переднего мозга		
Базальное ядро Мейнерта	4	Нарушение способности к целенаправленной деятельности, нарушение исполнительных функций
Миндалевидное тело, гиппокамп	4	Эмоциональные реакции
Новая кора головного мозга		
Префронтальная кора	5	Агнозия Апраксия
Височная и теменная кора	6	Деменция Психоз
Сетчатка	Неизвестно	Диплопия Трудности с чтением

Table 5. The relationship of alpha-synuclein deposition and Braak stages with non-motor symptoms in Parkinson's disease [28]

Anatomical region	Braak Parkinson's disease stage	Non-motor symptoms
Autonomic Nervous System		
Sympathetic ganglia	1–6	Autonomic: • orthostatic hypotension • postural intolerance • cardiac rhythm abnormalities
Gastroesophageal/enteric plexus	1–6	Constipation Postprandial hypotension
Pelvic Plexus	1–6	Nocturia Impotence Urgency of urination Erectile failure
Cardiac sympathetic nerves	Unknown	Orthostatic hypotension
Adrenal gland	1–6	Fatigue Poor exercise tolerance
Skin		
Epidermal nerves	2–6	Abnormal sensitivity to pain Cutaneous hyperalgesia (allodynia)
Olfactory bulb		
Anterior olfactory nucleus (olfactory brain nuclei)	1	Hyposmia or anosmia
Medulla		
Dorsal nucleus n. vagus (parasympathetic)	1	Dysautonomia (gastrointestinal tract, bladder related symptoms)
Pons		
Locus coeruleus, raphe, lateral tegmental nuclei	2	Depression Anxiety Non REM parasomnias REM sleep behaviour disorder
Midbrain		
Substantia nigra	3	Extrapyramidal motor symptoms
Diencephalon	3.4	Sleep disorders (insomnia, parasomnias) Weight changes
Thalamus	3.4	Pain modulation
Hypothalamus	3.4	Appetite
Basal forebrain		
Nucleus basalis Meynert	4	Executive dysfunction
Amygdala, hippocampus	4	Emotional behaviour
Neocortex		
Prefrontal cortex	5	Agnosia Apraxia
Temporal parietal cortex	6	Dementia Psychosis
Retina	Unknown	Diplopia Reading difficulties

теры, являются центры, расположенные в стволе мозга, который поражается при БП уже в самом начале заболевания. Н. Braak в своей теории предположил существование шести-этапного патологического процесса на основании отложения телец Леви в головном мозге [26, 27]. Есть данные о начале патологического процесса при БП за пределами ЦНС,

что клинически может проявляться в виде НМС (табл. 5). Нейропатологические изменения и отложения альфа-синуклеина наблюдаются в периферических органах, например, в сердце, кишечнике, поднижнечелюстных слюнных железах, коже, что указывает на вовлечение периферической вегетативной нервной системы при БП. Данные о распростра-

нении альфа-синуклеина и возможные НМС, связанные с локализацией патологического процесса, были недавно опубликованы в обзоре К. Jellinger [28].

Животные модели немоторных симптомов при БП

Для понимания патофизиологии, клинических проявлений и естественного течения БП используются экспери-

Таблица 6. Животные модели БП, позволяющие изучать НМС и лежащие в их основе патофизиологические механизмы [29]

Животная модель	Немоторные симптомы
Модель БП с нейротоксином 6-OHDA (грызуны)	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение обоняния Снижение порога чувствительности/боли Нарушение сна/бодрствования Нарушение циркадных ритмов Снижение когнитивных функций Сердечно-сосудистые нарушения Гиперактивность мочевого пузыря Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта
Мыши с избыточной экспрессией α -синуклеина (ASO=Thy1-aSYN)	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение обоняния Нарушение вегетативных функций Запор Циркадная дисфункция Снижение когнитивных функций
Модель с нейротоксином MPTP (приматы)	<ul style="list-style-type: none"> Гиперрефлексия мочевого пузыря Запор Слюнотечение Сердечно-сосудистые нарушения Нарушения сна Снижение когнитивных функций
Модель с внутривенным введением ротенона (мыши)	<ul style="list-style-type: none"> Вегетативные симптомы, например, запоры Нарушения сна
Карликовые свиньи линии Göttingen (от Ellegaard Göttingen Minipigs Aps)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение когнитивных функций Нарушения сна
Мыши-носители мутации гена <i>GBA</i>	<ul style="list-style-type: none"> Нарушение памяти Снижение когнитивных функций
Трансгенные мыши с гиперэкспрессией гена <i>LRRK2</i>	<ul style="list-style-type: none"> Гастроинтестинальная дисфункция Нарушение обоняния
<i>DJ-1</i> -нокаутная модель	<ul style="list-style-type: none"> Снижение когнитивных функций
Паркин-нокаутная модель	<ul style="list-style-type: none"> Тревожность Снижение когнитивных функций
Мыши с дефицитом VMAT2	<ul style="list-style-type: none"> Снижение обоняния (дискриминации запахов) Замедленное опорожнение желудка Нарушение сна Тревогоподобное поведение Депрессия
Модель с токсином цикаса (крысы)	<ul style="list-style-type: none"> Избыточная дневная сонливость Нарушение поведения в REM-фазу сна

Примечания: 6-OHDA – 6-гидроксидофамин; MPTP – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; VMAT – везикулярный моноаминный переносчик; LRRK2 – обогащенная лейциновыми повторами протеинкиназа 2; GBA – глюкоцереброзидаза

ментальные модели. Определенные модели на животных дают возможность изучать механизм развития ряда НМС и разрабатывать методы их лечения [29].

Перечень потенциальных животных моделей, на которых можно воссоздать специфические НМС, приводится в табл. 6.

Table 6. Animal models of PD which allow studying NMS and the underlying pathophysiological mechanisms [29]

Animal model	Non-motor symptoms
6-OHDA lesioned rodents	<ul style="list-style-type: none"> Olfactory abnormalities Decrease in sensory/pain threshold Sleep/wakefulness abnormalities Circadian rhythms abnormalities Cognitive dysfunction Altered cardiovascular function Bladder hyperactivity Altered motility of gastro-intestinal tract
α -Synuclein overexpression (ASO=Thy1-aSYN) mice	<ul style="list-style-type: none"> Olfaction abnormalities Autonomic dysfunction Constipation Circadian rhythm dysfunction Cognitive dysfunction
MPTP-treated primates	<ul style="list-style-type: none"> Bladder hyperreflexia Constipation Drooling Altered cardiovascular function Sleep disturbances Cognitive dysfunction
Mice model of intragastric rotenone administration	<ul style="list-style-type: none"> Autonomic symptoms (such as constipation) Sleep disturbances
Göttingen minipigs (Ellegaard Göttingen Minipigs ApS)	<ul style="list-style-type: none"> Cognitive dysfunction Sleep disturbances
<i>GBA</i> deficiency mouse models	<ul style="list-style-type: none"> Memory problems Cognitive problems
Transgenic mouse model overexpressing <i>LRRK2</i> gene mutation	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal dysfunction Olfactory dysfunction
<i>DJ-1</i> knocked-out	<ul style="list-style-type: none"> Cognitive disturbances
Parkin knocked-out	<ul style="list-style-type: none"> Anxiety Cognitive dysfunction
VMAT2-deficient mice	<ul style="list-style-type: none"> Olfactory abnormalities Delayed gastric emptying Sleep disturbances Anxiety-like behaviour Depression
Cycad-fed rats	<ul style="list-style-type: none"> Excessive daytime somnolence REM sleep behaviour disorder

Notes: OHDA – hydroxydopamine; MPTP – 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; VMAT – vesicular monoamine transporter; LRRK2 – leucine-rich repeat kinase 2; GBA – glucocerebrosidase

Оценка немоторных симптомов в клинике

Для холистической оценки НМС при БП существуют два валидизированных инструмента – опросник НМС (NMSQuest), заполняемый самим пациентом, и шкала НМС (NMSS); они рекомендованы Международным обществом двигательных расстройств [3, 22]. Унифицированная система оценки НМС теперь подкреплена валидизацией степеней «общей тяжести НМС» по данным общего балла шкал NMSQuest и NMSS [24, 25, 30] (табл. 3). Во многих руководствах уже указано, что в рутинной клинической практике немоторные проявления всегда должны оцени-

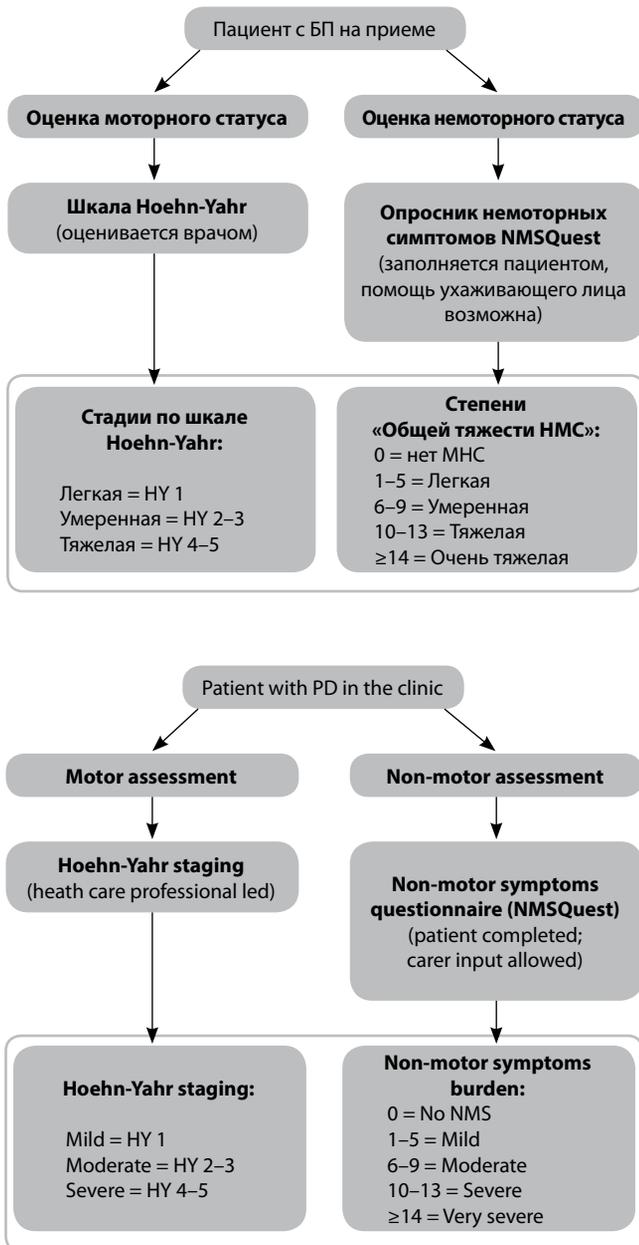


Рис. 1. Алгоритм комбинированной оценки моторных и немоторных симптомов в клинических условиях [16]

Fig. 1. A proposed algorithm for a combined motor and non-motor assessment in the clinic [16]

ваться параллельно с моторными симптомами БП (шкала Хен–Яра) не реже чем один раз в год (рис. 1) [16]. Больше с научной целью могут быть использованы и дополнительные шкалы для оценки НМС (такие как немоторная часть шкалы UPDRS); полезной является также шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания при БП (CISI-PD).

Немоторные флуктуации

Немоторные флуктуации почти всегда сопровождают моторные флуктуации, хорошо известные у пациентов с БП. По проявлениям их симптомы классифицируют на вегетативные, сенсорные и когнитивные. А. Storch и соавт. (исследование NoMoFlu) описали симптомы, которые проявляются исключительно в течение периода «выключения» (OFF), в то время как другие симптомы могут существовать в периоде «включения» (ON) и усиливаться в состоянии «выключения». Клинически немоторные флуктуации в периоде «выключения» проявляются такими симптомами, как тревога, депрессия, утомляемость, внутреннее беспокойство, боль, снижение внимания и концентрации, ощущением головокружения. Однако такой симптом, как эйфория, может возникать, наоборот, в периоде «включения» [31].

Немоторные и нейротрансмиттерные подтипы БП

В нескольких исследованиях кластерный анализ НМС у пациентов с БП, еще не получающих терапии, и у пациентов с ранними стадиями, показал, что существуют отдельные категории лиц, у которых в клинической картине экспрессируются специфические НМС [32, 33]. На основе клинической характеристики данных кластеров было предложено выделять 7 основных немоторных фенотипов: с доминированием когнитивных нарушений («Park cognition»), апатии («Park apathy»), депрессии и тревоги («Park depression/anxiety»), нарушений сна («Park sleep»), боли («Park pain»), утомляемости («Park fatigue») и вегетативной дисфункции («Park autonomic») [34–36]. В 2017 г. N. Titova и K.R. Chaudhury с соавт. предложили классификацию, учитывающую основные типы нейротрансмиттерного дефицита, которые можно подтвердить с помощью методов нейровизуализации и других биомаркеров [8]. Эта классификация отражает нейробиологическую гетерогенность БП на клиническом уровне и формирует основу современного понимания БП как сложного состояния с различными синдромальными проявлениями в виде комплекса моторных и немоторных симптомов, обусловленных специфическим биохимическим дисбалансом (дофаминергический/холинергический/серотонинергический/норадренергический синдромы) (рис. 2).

Для БП были разработаны биомаркеры различных модальностей (методы нейровизуализации, показатели крови, биопсия тканей и др.), однако ни один из них сам по себе не является абсолютно надежным [12]. В контексте немоторных подтипов БП некоторые биомаркеры могут служить для подтверждения нейротрансмиттерной дисфункции или нейротрансмиттерного подтипа (табл. 7). Идентификация конкретных клинических синдромов, связанных со специфической дисфункцией нейротрансмиттерных систем, должна лежать в основе современного подхода к персонализированной медицине при БП [15, 37].

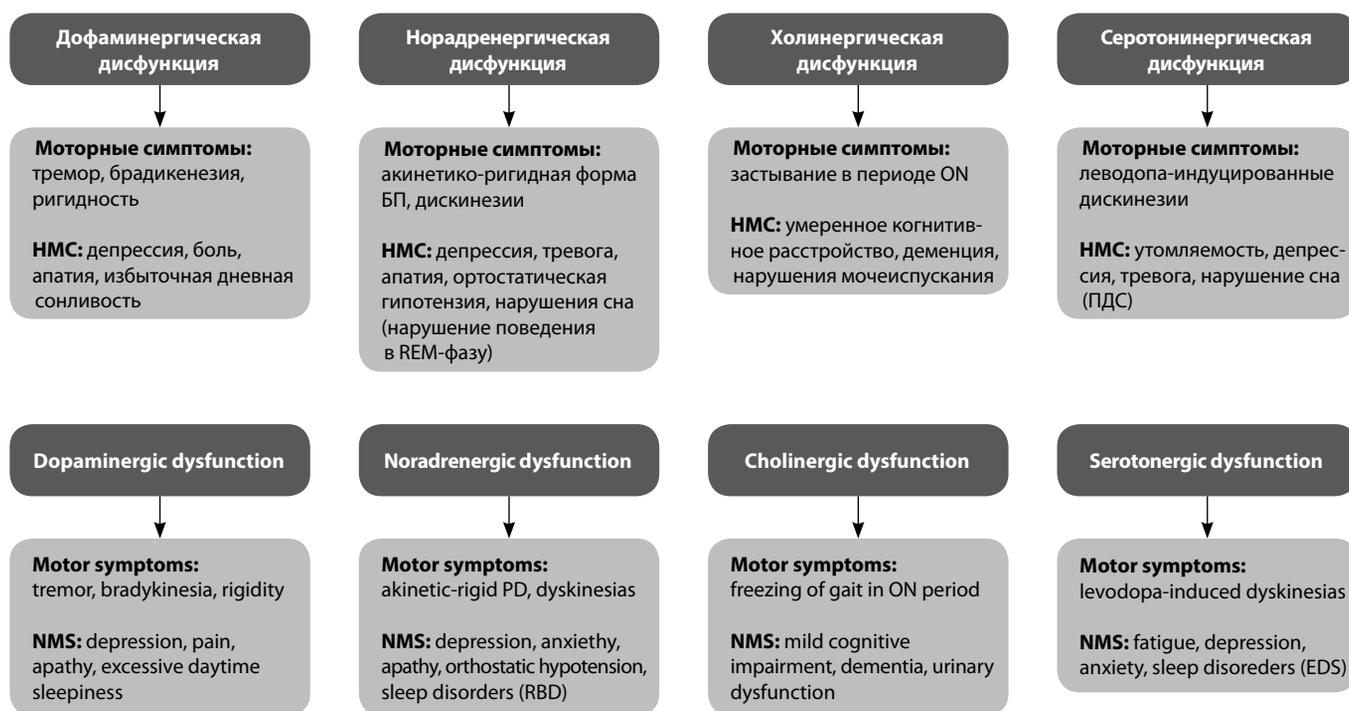


Рис. 2. Моторные и немоторные проявления БП, обусловленные дисфункцией различных нейротрансмиттерных систем
НМС – немоторные симптомы; ПДС – повышенная дневная сонливость

Fig. 2. Motor and non-motor manifestations of PD caused by dysfunction of various neurotransmitter systems
NMS – non-motor symptoms; RBD – REM sleep behavior disorder; EDS – excessive daytime sleepiness

Таблица 7. Потенциальные биомаркеры для идентификации нейротрансмиттерного подтипа БП

Биомаркер	Нейротрансмиттерная дисфункция и немоторные симптомы
DaT-SCAN (ОФЭКТ с визуализацией транспортера дофамина)	Дофаминергическая дисфункция головного мозга [8, 38] • Связь с избыточной дневной сонливостью [39], нарушением поведения в REM-фазу сна [40], нарушением мочеиспускания [41]
ПЭТ с ¹⁸ F-dopa	Дофаминергическая дисфункция головного мозга [8, 38] • Связь с депрессией [42]
ПЭТ с N-[¹¹ C]-methyl-4-piperidyl acetate	Холинергическая дисфункция головного мозга [43] • Связь с когнитивными нарушениями [44]
ПЭТ с ¹¹ C-donepezil	Холинергическая дисфункция кишечника [45]
ПЭТ с ¹¹ C-DASB	Серотонинергическая дисфункция головного мозга [46] • Связь с утомляемостью и нарушением сна [47], депрессией [48]
Сцинтиграфия сердца с [¹²³ I]- MIBG	Периферическая симпатическая дисфункция [49]

Примечания: ОФЭКТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

Table 7. Potential biomarkers that may help to define neurotransmitter-based subtypes of PD

Biomarker	Neurotransmitter dysfunction and NMS
Dopamine Transporter SPECT brain imaging (DaT-SCAN)	Dopaminergic dysfunction of the brain [8,38] • Links with excessive daytime sleepiness [39], REM sleep behavior disorder [40], and urinary dysfunction [41]
PET with ¹⁸ F-dopa	Dopaminergic dysfunction of the brain [8,38] • Links with depression [42]
PET with N-[¹¹ C]-methyl-4-piperidyl acetate	Cholinergic dysfunction of the brain [43] • Links with cognitive impairment [44]
PET with ¹¹ C-donepezil	Gut cholinergic dysfunction [45]
PET with ¹¹ C-DASB	Serotonergic dysfunction of the brain [46] • Links with fatigue and sleep disorder [47], depression [48]
Cardiac [¹²³ I]- MIBG scan	Peripheral sympathetic dysfunction [49]

Notes: SPECT – Single-photon emission computed tomography; PET – Positron emission tomography, NMS – non-motor symptom

Лечение немоторных симптомов

Коррекция НМС при БП представляет собой одну из ключевых проблем в клинической практике. Основные методы лечения НМС, основанные на данных доказательной медицины, были опубликованы в обзоре, подготовленном рабочей группой Международного общества двигательных расстройств [50]. Этот обзор, а также обзор A. Schrag и соавт., посвященный новым клиническим испытаниям препаратов для немоторных проявлений БП, подчеркивает сложности терапии и потребности в новых лекарственных средствах [51]. Изучалась роль различных нефармакологических методов лечения, таких как физические упражнения, когнитивная поведенческая терапия и транскраниальная магнитная стимуляция, в частности, для лечения депрессии, тревоги и когнитивных на-

рушений. Тем не менее для многих НМС (утомляемость, сексуальная дисфункция, апатия и нарушения мочеиспускания) в настоящее время недостаточно данных об эффективном лечении.

Персонализированная медицина при БП

Персонализированная медицина – это современный способ реализации холистической стратегии лечения БП [15, 37]. Персонализированная медицина охватывает разные аспекты терапии. С точки зрения механизмов действия препаратов лечение должно включать дофаминергические и недофаминергические подходы. Одним из направлений будет прецизионная (точная) медицина, которая, к примеру, актуальна для лиц с определенными генетическими мутациями, связанными с риском БП. В этой ситуации точная медицина может быть превентивной. Другим на-

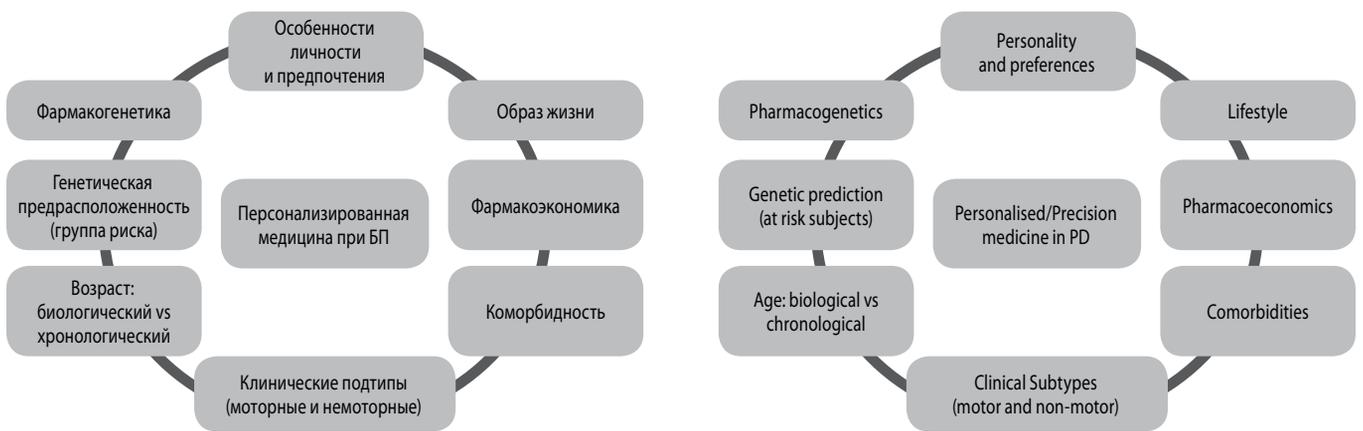


Рис. 3. Потенциальные факторы, влияющие на реализацию персонализированной медицины при БП [15]

Fig. 3. Potential factors which may drive pathways for personalised and precision medicine in PD [15]

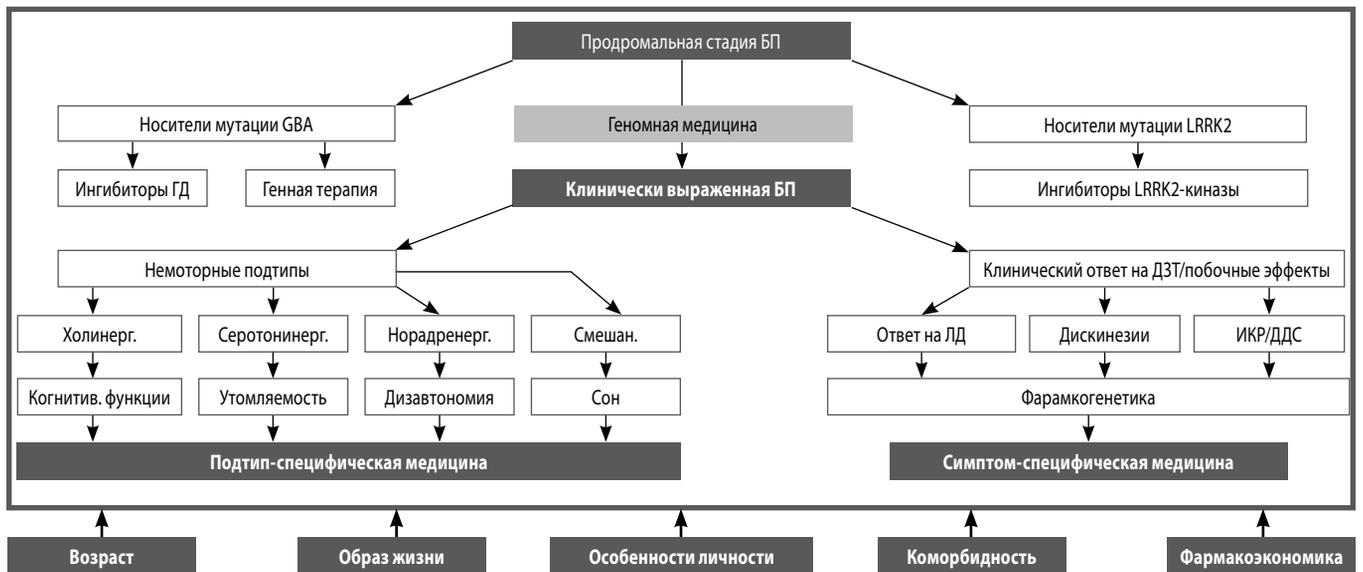


Рис. 4. Схема различных компонентов и стратегий холистической многосторонней персонализированной медицины при БП [15]

БП – болезнь Паркинсона; GBA – ген глюкоцереброидазы; ГД – гистондеацетилаза; LRRK2 – обогащенная лейциновыми повторами протеинкиназа 2; ДЗТ – дофаминовая заместительная терапия; ЛД – леводопа; ИКР – импульсивно-компульсивные расстройства; ДДС – дофаминовый дисрегуляционный синдром

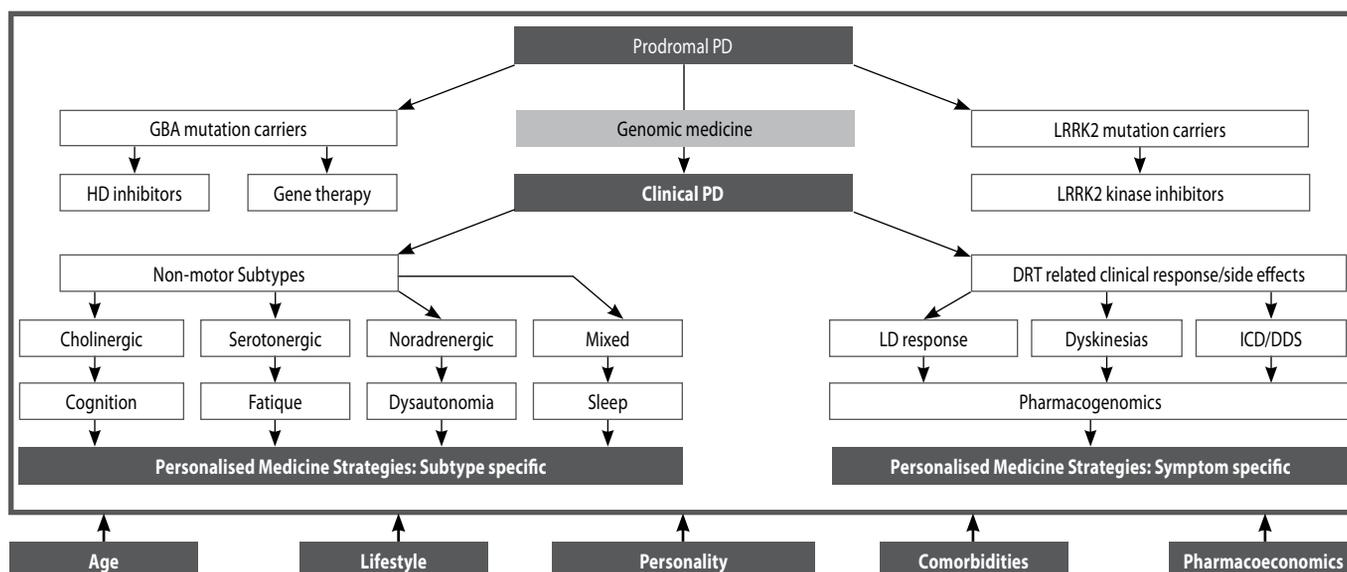


Fig. 4. A summary of the various components and strategies proposed to establish a comprehensive and holistic personalised medicine in PD [15]
 PD – Parkinson's disease; GBA – glucocerebrosidase gene; HD – histone deacetylase; LRRK2 – leucine-rich repeat kinase 2; DRT – dopamine replacement therapy; LD – levodopa; ICD – impulse control disorder; DDS – dopamine dysregulation syndrome

правлением должно быть лечение, обусловленное наличием в клинической картине конкретного синдрома (подтип-специфичное лечение). Разработка такого подхода остается важной задачей, поскольку сейчас лечение БП базируется на стандартизированных руководствах, не учитывающих в полной мере гетерогенность НМС у разных пациентов. Основные немоторные подтипы, или нейротрансмиссивные синдромы, указанные на рис. 2, должны составлять основу индивидуализированной терапии. Например, холинергический подтип предполагает назначение комбинации дофаминергических препаратов с ингибиторами ацетилхолинэстеразы и рекомендации по образу жизни, физической активности, трудовой деятельности в связи с высоким риском когнитивного снижения и немедикаментозным методом коррекции шага при застываниях в периоде ON. При норадренергическом подтипе с расстройством вегетативных функций фокус будет на норадренергических препаратах, а при серотонинергическом подтипе утомляемость могла бы корректироваться с помощью серотонин-активных препаратов. Однако подобные подходы находятся пока на стадии исследований. Основные факторы, влияющие на индивидуализированный подход в лечении БП, представлены на рис. 3.

Рис. 4 демонстрирует основные пути реализации истинной персонализированной медицины. Эти подходы варьируют от геномной терапии до симптом-специфической и синдром-специфической медицины.

Заключение

БП представляет собой комплекс моторных и немоторных симптомов на протяжении всего заболевания. Продромальный же период заболевания представлен исключительно немоторной симптоматикой. Важным достижением в области БП можно назвать разработку валидированных инструментов для комплексной оценки НМС, валидизацию степеней «общей тяжести НМС», а также использование мультимодальных биомаркеров, позволяющих идентифицировать нейротрансмиссивный немоторный подтип заболевания. Кроме этого, в будущем должны разрабатываться качественные животные модели НМС, что улучшит наше понимание патофизиологии этих проявлений. Все это позволит более индивидуализированно подходить к каждому пациенту и улучшить качество лечения НМС при БП. Важно также стимулировать раскрытие пациентами на приеме информации о НМС, увеличивать осведомленность о НМС больных, родственников и врачей, а также устранить недооценку специалистами понятия «общей тяжести НМС» и ее клинического значения, например, с помощью специальных школ для пациентов, разъяснительной работы для лиц, осуществляющих уход, и образовательных программ для врачей. Только тогда НМС перестанут быть скрытым и неясным аспектом БП.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 5): 18–32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3. PMID: 18787879.
2. Berger K., Breteler M.M., Helmer C. et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; (11 Suppl 5):S24–27. PMID: 10854358.

References

1. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(Suppl. 5): 18–32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3. PMID: 18787879.
2. Berger K., Breteler M.M., Helmer C. et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; (11 Suppl 5):S24–27. PMID: 10854358.

3. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H. et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916–923. DOI: 10.1002/mds.20844 PMID: 16547944.
4. Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A., Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 717–723. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018 PMID: 21741874.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045 PMID: 18344392.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591–601. doi: 10.1002/mds.26424 PMID: 26474316.
7. Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59(4): 591–596. DOI: 10.1002/ana.20834 PMID: 16566021.
8. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *Journal of Neural Transmission* 2017; 124: 907–914. DOI: 10.1007/s00702-016-1667-6 PMID: 28028643.
9. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
10. Postuma R.B., Iranzo A., Hogl B. et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 2015; 77: 830–839. DOI: 10.1002/ana.24385 PMID: 25767079.
11. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H. et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431 PMID: 26474317.
12. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. doi: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
13. Doppler K., Jentschke H.M., Schultze L. et al/ Dermal phospho alpha synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2017; 133(4): 535–545. DOI: 10.1007/s00401-017-1684-z PMID: 28180961.
14. Zhou J., Zhang J., Lam S.P. et al. Mortality and Its Risk Factors in Patients with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep* 2016; 39(8): 1543–1550. doi: 10.5666/sleep.6016 PMID: 27306273.
15. Titova N., Chaudhuri K.R. Personalised medicine in Parkinson's disease: time to be precise. *Mov Disord* 2017; 32(8): 1147–1154 DOI: 10.1002/mds.27027 PMID: 28605054.
16. Katunina E., Titova N. The epidemiology of non-motor symptoms in PD (cohort and other studies). *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 91–110. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.012 PMID: 28802941.
17. Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology* 2014; 14: 310–322. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000741 PMID: 24699931.
18. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–1649. DOI: 10.1002/mds.22643 PMID: 19514014.
19. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308–312. PMID: 10945804.
20. Hagell P., Nordling S., Reimer J. et al. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1213–1220. DOI: 10.1002/mds.10262 PMID: 12465059.
21. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R.; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406. DOI: 10.1002/mds.23462 PMID: 21264941.
22. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901–1911. DOI: 10.1002/mds.21596 PMID: 17674410.
23. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K. et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73: 1584–1591. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d416 PMID: 19901251.
24. Chaudhuri K.R., Rojo J.M., Schapira A.H. et al. A Proposal for a Comprehensive Grading of Parkinson's Disease Severity Combining Motor and Non-Motor Assessments: Meeting an Unmet Need. *PLOS ONE* 2013; 8: e57221. DOI: 10.1371/journal.pone.0057221 PMID: 23468940.
25. Chaudhuri K.R., Sauerbier A., Rojo J.M. et al. The burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease using a self-completed non-motor questionnaire: A simple grading system. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 287–291. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.031 PMID: 25616694.
26. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211. PMID: 12498954.
27. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121–134. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9 PMID: 15338272.
3. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H. et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916–923. DOI: 10.1002/mds.20844 PMID: 16547944.
4. Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A., Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 717–723. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018 PMID: 21741874.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045 PMID: 18344392.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1591–601. doi: 10.1002/mds.26424 PMID: 26474316.
7. Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59(4): 591–596. DOI: 10.1002/ana.20834 PMID: 16566021.
8. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *Journal of Neural Transmission* 2017; 124: 907–914. DOI: 10.1007/s00702-016-1667-6 PMID: 28028643.
9. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
10. Postuma R.B., Iranzo A., Hogl B. et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 2015; 77: 830–839. DOI: 10.1002/ana.24385 PMID: 25767079.
11. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H. et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431 PMID: 26474317.
12. Titova N., Qamar M.A., Chaudhuri K.R. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 183–196. doi: 10.1016/bs.irn.2017.03.003 PMID: 28554407.
13. Doppler K., Jentschke H.M., Schultze L. et al/ Dermal phospho alpha synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2017; 133(4): 535–545. DOI: 10.1007/s00401-017-1684-z PMID: 28180961.
14. Zhou J., Zhang J., Lam S.P. et al. Mortality and Its Risk Factors in Patients with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep* 2016; 39(8): 1543–1550. doi: 10.5666/sleep.6016 PMID: 27306273.
15. Titova N., Chaudhuri K.R. Personalised medicine in Parkinson's disease: time to be precise. *Mov Disord* 2017; 32(8): 1147–1154 DOI: 10.1002/mds.27027 PMID: 28605054.
16. Katunina E., Titova N. The epidemiology of nonmotor symptoms in PD (cohort and other studies). *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 91–110. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.012 PMID: 28802941.
17. Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Practical Neurology* 2014; 14: 310–322. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000741 PMID: 24699931.
18. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–1649. DOI: 10.1002/mds.22643 PMID: 19514014.
19. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308–312. PMID: 10945804.
20. Hagell P., Nordling S., Reimer J. et al. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1213–1220. DOI: 10.1002/mds.10262 PMID: 12465059.
21. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R.; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406. DOI: 10.1002/mds.23462 PMID: 21264941.
22. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1901–1911. DOI: 10.1002/mds.21596 PMID: 17674410.
23. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K. et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73: 1584–1591. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d416 PMID: 19901251.
24. Chaudhuri K.R., Rojo J.M., Schapira A.H. et al. A Proposal for a Comprehensive Grading of Parkinson's Disease Severity Combining Motor and Non-Motor Assessments: Meeting an Unmet Need. *PLOS ONE* 2013; 8: e57221. DOI: 10.1371/journal.pone.0057221 PMID: 23468940.
25. Chaudhuri K.R., Sauerbier A., Rojo J.M. et al. The burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease using a self-completed non-motor questionnaire: A simple grading system. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 287–291. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.031 PMID: 25616694.
26. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211. PMID: 12498954.
27. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121–134. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9 PMID: 15338272.

28. Jellinger K. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5 PMID: 25976432.
29. Titova N., Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R. et al. Non-motor Symptoms in Experimental Models of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 63–89. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.05.018 PMID: 28802936.
30. Martinez-Martin P., Chaudhuri K.R., Rojo-Abuin J.M. et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol* 2015; 22: 37–43. DOI: 10.1111/ene.12165 PMID: 23607783.
31. Storch A., Schneider C.B., Wolz M. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80: 800–809. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c0ed PMID: 23365054.
32. Erro R., Vitale C., Amboni M. et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One* 2013; 8: e70244. DOI: 10.1371/journal.pone.0070244 PMID: 23936396.
33. Pont-Sunyer C., Hotter A., Gaig C. et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 2015; 30: 229–237. DOI: 10.1002/mds.26077 PMID: 25449044.
34. Sauerbier A., Jenner P., Todorova A., Chaudhuri K.R. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22(1): 41–46. DOI: 10.1016/j.parkrel.2015.09.027 PMID: 26459660.
35. Sauerbier A., Qamar M.A., Rajah T., Chaudhuri K.R. New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 2016; 16: 365–370. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-4-365 PMID: 27481383.
36. Zis P., Martinez-Martin P., Sauerbier A. et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1145–1150. DOI: 10.1111/ene.12733 PMID: 25981492.
37. Titova N., Jenner P., Chaudhuri K.R. The future of Parkinson's treatment – personalised and precision medicine. *European Neurological Review* 2017; 12(1): 15–16.
38. Pavese N., Brooks D.J. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 722–729. DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.10.003 PMID: 18992326.
39. Happe S., Baier P.C., Helmschmied K. et al. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol* 2007; 254: 1037–1043. DOI: 10.1007/s00415-006-0483-6 PMID: 17351722.
40. Eisensehr I., Linke R., Noachtar S. et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155–1160. PMID: 10825354.
41. Sakakibara R., Shinotoh H., Uchiyama T. et al. SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001; 187: 55–59. PMID: 11440745.
42. Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445 PMID: 15716302.
43. Bohnen N.I., Albin, R.L. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011; 221: 564–573. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.048 PMID: 20060022.
44. Shimada H., Hirano S., Shinotoh H. et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009; 73(4): 273–278. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b58 PMID: 19474411.
45. Gjerloff T., Fedorova T., Knudsen K. et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with 11C-donepezil PET. *Brain* 2015; 138(Pt 3): 653–663. DOI: 10.1093/brain/awu369 PMID: 25539902.
46. Politis M., Wu K., Loane C., Kiferle L. et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 216–221. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.05.028 PMID: 20594979.
47. Pavese N., Metta V., Bose S.K. et al. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010; 133(11): 3434–3443. DOI: 10.1093/brain/awq268 PMID: 20884645.
48. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab PMID: 21098407.
49. Espay A.J., LeWitt P.A., Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Mov Disord* 2014; 29(14): 1710–1719. DOI: 10.1002/mds.26048 PMID: 25297066.
50. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(3): 42–80. DOI: 10.1002/mds.23884 PMID: 22021174.
51. Schrag A., Sauerbier A., Chaudhuri K.R. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1490–1504. DOI: 10.1002/mds.26415 PMID: 26371623.
28. Jellinger K. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5 PMID: 25976432.
29. Titova N., Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R. et al. Nonmotor Symptoms in Experimental Models of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 63–89. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.05.018 PMID: 28802936.
30. Martinez-Martin P., Chaudhuri K.R., Rojo-Abuin J.M. et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol* 2015; 22: 37–43. DOI: 10.1111/ene.12165 PMID: 23607783.
31. Storch A., Schneider C.B., Wolz M. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80: 800–809. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c0ed PMID: 23365054.
32. Erro R., Vitale C., Amboni M. et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One* 2013; 8: e70244. DOI: 10.1371/journal.pone.0070244 PMID: 23936396.
33. Pont-Sunyer C., Hotter A., Gaig C. et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 2015; 30: 229–237. DOI: 10.1002/mds.26077 PMID: 25449044.
34. Sauerbier A., Jenner P., Todorova A., Chaudhuri K.R. Non motor subtypes and Parkinsonism Relat Disord 2016; 22(1): 41–46. DOI: 10.1016/j.parkrel.2015.09.027 PMID: 26459660.
35. Sauerbier A., Qamar M.A., Rajah T., Chaudhuri K.R. New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 2016; 16: 365–370. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-4-365 PMID: 27481383.
36. Zis P., Martinez-Martin P., Sauerbier A. et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1145–1150. DOI: 10.1111/ene.12733 PMID: 25981492.
37. Titova N., Jenner P., Chaudhuri K.R. The future of Parkinson's treatment – personalised and precision medicine. *European Neurological Review* 2017; 12(1): 15–16.
38. Pavese N., Brooks D.J. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 722–729. DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.10.003 PMID: 18992326.
39. Happe S., Baier P.C., Helmschmied K. et al. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol* 2007; 254: 1037–1043. DOI: 10.1007/s00415-006-0483-6 PMID: 17351722.
40. Eisensehr I., Linke R., Noachtar S. et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000; 123: 1155–1160. PMID: 10825354.
41. Sakakibara R., Shinotoh H., Uchiyama T. et al. SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001; 187: 55–59. PMID: 11440745.
42. Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445 PMID: 15716302.
43. Bohnen N.I., Albin, R.L. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 2011; 221: 564–573. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.048 PMID: 20060022.
44. Shimada H., Hirano S., Shinotoh H. et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009; 73(4): 273–278. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b58 PMID: 19474411.
45. Gjerloff T., Fedorova T., Knudsen K. et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with 11C-donepezil PET. *Brain* 2015; 138(Pt 3): 653–663. DOI: 10.1093/brain/awu369 PMID: 25539902.
46. Politis M., Wu K., Loane C., Kiferle L. et al. Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11C-DASB PET study. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 216–221. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.05.028 PMID: 20594979.
47. Pavese N., Metta V., Bose S.K. et al. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010; 133(11): 3434–3443. DOI: 10.1093/brain/awq268 PMID: 20884645.
48. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab PMID: 21098407.
49. Espay A.J., LeWitt P.A., Kaufmann H. Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Mov Disord* 2014; 29(14): 1710–1719. DOI: 10.1002/mds.26048 PMID: 25297066.
50. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(3): 42–80. DOI: 10.1002/mds.23884 PMID: 22021174.
51. Schrag A., Sauerbier A., Chaudhuri K.R. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1490–1504. DOI: 10.1002/mds.26415 PMID: 26371623.

Информация об авторах: Титова Наталия Владимировна – к.м.н., ст.н.с. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики леч. факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: nattitova@yandex.ru;
Чаудхури К. Рэй – проф., Международный Центр Передового Опыта Национального Фонда Болезни Паркинсона, Королевский колледж Лондона и Королевский госпиталь, Лондон, Великобритания

Information about the authors: Natalia V. Titova, PhD, Senior Researcher, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. 117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovityanova, 1. E-mail: nattitova@yandex.ru;
K. Ray Chaudhuri, Professor, National Parkinson Foundation International Centre of Excellence, King's College London and King's College Hospital, London, United Kingdom