



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Азимова Лола Олимхон кизи

*студентка 1-курса медицинского факультета Андижанского филиала
Кокандского университета, Узбекистан.*

E-mail: azimovalolaaaa@gmail.com

*Зайнуллин Ильфат Рамильевич – преподаватель кафедры «Обучение
языкам в медицине» Андижанского филиала Кокандского университета,
Узбекистан.*

E-mail: aerals2111@gmail.com

ORCID: 0009-0003-3144-5993

***Аннотация.** Целью данной статьи является анализ современных возможностей и вызовов в ранней диагностике БП. На основе анализа современных литературных данных и клинических рекомендаций рассматривается эволюция диагностических критериев, ключевая роль продромальных немоторных симптомов, таких как расстройство поведения в фазе быстрого сна, гипосмия, вегетативная дисфункция, а также место инструментальных методов (транскраниальная сонография, МРТ, функциональная нейровизуализация). Обсуждается гипотеза о подтипах заболевания «body-first» и «brain-first», которая объясняет вариабельность клинической картины. Делается вывод о том, что современная диагностика БП основывается на комплексном анализе клинических данных с обоснованным применением параклинических методов в сложных случаях, что позволяет приблизить момент постановки диагноза к началу нейродегенеративного процесса.*



Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ранняя диагностика, немоторные симптомы, продромальная стадия, диагностические критерии, нейровизуализация, транскраниальная сонография.

Abstract. *The article of this discussion is to analyze current opportunities and challenges in the early diagnosis of PD. Based on a review of contemporary literature and clinical guidelines, the evolution of diagnostic criteria, the key role of prodromal non-motor symptoms (such as REM sleep behavior disorder, hyposmia, autonomic dysfunction), and the place of instrumental methods (transcranial sonography, MRI, functional neuroimaging) are considered. The hypothesis of "body-first" and "brain-first" subtypes of the disease, which explains the variability of the clinical presentation, is discussed. It is concluded that modern diagnosis of PD is based on a comprehensive analysis of clinical data with a justified use of paraclinical methods in complex cases, which allows bringing the moment of diagnosis closer to the onset of the neurodegenerative process.*

Key words: *Parkinson's disease, early diagnosis, non-motor symptoms, prodromal stage, diagnostic criteria, neuroimaging, transcranial sonography.*

Введение

Проблема ранней диагностики болезни Паркинсона (БП) остается одной из наиболее критических задач в современной неврологии и нейродегенеративной медицине. БП является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в мире, характеризующимся прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции (substantia nigra pars compacta, SNc) и накоплением патологического alpha-синуклеина в тельцах Леви [1, 2]. Традиционно диагноз устанавливался на основании развернутой двигательной симптоматики — синдрома паркинсонизма (брадикинезия в сочетании с ригидностью и/или тремором покоя) [3]. Однако к моменту появления двигательных нарушений



считается, что утрачено уже более 50-60% дофаминергических нейронов SNc [4]. Актуальность смещения диагностического фокуса на доклиническую и продромальную стадии обусловлена концепцией «терапевтического окна». Современные модификаторы симптомов, прежде всего леводопа, наиболее эффективны на начальных этапах заболевания, но не влияют на его прогрессирование. Поиск методов, способных замедлить или остановить нейродегенеративный процесс (disease-modifying therapies, DMT), активно ведется. Однако тестирование таких потенциальных DMT возможно лишь при условии максимально раннего выявления пациентов, когда нейроны еще не погибли в критическом объеме. Таким образом, ранняя и точная диагностика является не просто клинической, но и фундаментальной исследовательской задачей [5]. Целью данного обзорного анализа является систематизация современных возможностей и критический разбор вызовов, связанных с диагностикой БП на продромальной и ранней клинической стадиях. Будут рассмотрены эволюция диагностических критериев, роль немоторных симптомов, место инструментальных методов и перспективы биомаркеров в контексте современных патогенетических гипотез.

Методы

Диагностика БП претерпела значительную эволюцию за последние десятилетия, отойдя от строго патоморфологического подтверждения к клинико-инструментальной верификации. Ключевым шагом стало внедрение клинических диагностических критериев Международного общества по изучению расстройств движения (Movement Disorder Society, MDS) в 2015 году [3]. Эти критерии ввели строгую, многоступенчатую систему, которая позволяет повысить точность клинического диагноза, разграничив понятия «клинически достоверная БП» и «клинически возможная БП». Первым и обязательным этапом является выявление синдрома паркинсонизма, при этом исключаются другие формы вторичного и атипичного паркинсонизма.



Критерии MDS 2015 г. придают особое значение Абсолютным критериям исключения (например, мозжечковым нарушениям или вертикальному надъядерному параличу взора), «Красным флажкам» (признакам, ставящим диагноз под сомнение, например, раннее развитие деменции), и Поддерживающим критериям (наличию признаков, повышающих диагностическую уверенность, таких как выраженный положительный ответ на леводопу или гипосмия) [3, 6]. Этот подход не только стандартизировал диагностику, но и формализовал включение немоторных симптомов в процесс постановки диагноза. Смещение фокуса на продромальную стадию — период, когда пациент еще не соответствует критериям БП, но имеет немоторные признаки, предшествующие двигательным нарушениям на годы и даже десятилетия, — является краеугольным камнем современной ранней диагностики [7]. Это отражает фундаментальную гипотезу Браака, предполагающую восходящее распространение патологического α -синуклеина из периферических структур в структуры ствола мозга и, позднее, в черную субстанцию [8]. К наиболее изученным немоторным продромальным маркерам относятся Нарушение поведения в фазе быстрого сна (РБДГ), которое является высокоспецифичным предиктором α -синуклеинопатий с риском развития БП до 80-90% в течение 10-15 лет [9], Гипосмия/Аносмия (снижение/потеря обоняния), Вегетативная дисфункция (включая хронические запоры, предшествующие двигательным симптомам на 20 лет) и Психические нарушения (депрессия, тревога) [7, 10, 11].

Результаты

Несмотря на очевидные перспективы, практическое применение продромальных симптомов сопряжено с серьезными методологическими и клиническими вызовами. Наиболее существенным вызовом является низкая специфичность большинства продромальных симптомов. Симптомы вроде запоров, гипосмии или депрессии чрезвычайно распространены в общей



популяции, особенно в пожилом возрасте [12]. Для преодоления этой проблемы MDS разработало Исследовательские критерии продромальной БП (MDS research criteria for prodromal PD, 2015) [7]. Эти критерии основаны на многофакторном алгоритме, который интегрирует наличие факторов риска, продромальных маркеров и результатов подтверждающих тестов (например, ДАТ-сканирование) для расчета вероятности продромальной БП, при этом пороговое значение в 80% считается основанием для включения пациента в клинические испытания DMT [7]. Однако эти критерии не предназначены для рутинной клинической практики из-за необходимости использования сложных статистических моделей и дорогостоящих инструментальных методов [13]. Дополнительный вызов связан с гетерогенностью клинических проявлений, что объясняется концепцией «body-first» и «brain-first» субтипов [14]. При «body-first» варианте патология начинается в периферической нервной системе (ЖКТ, ядра блуждающего нерва), вызывая ранние и выраженные немоторные симптомы (РБДГ, запоры), тогда как при «brain-first» варианте процесс начинается в центральной нервной системе, что приводит к дебюту двигательных симптомов с минимальным продромом [15]. Эта гипотеза указывает на то, что для разных подтипов БП могут потребоваться разные алгоритмы ранней диагностики.

Инструментальная диагностика играет критически важную, хотя и вспомогательную, роль в подтверждении дофаминергической дисфункции. Функциональная нейровизуализация, такая как ОФЭКТ (SPECT) с дофаминовыми транспортерами (ДАТ-сканирование), остается «золотым стандартом» для подтверждения пресинаптической дофаминергической недостаточности, демонстрируя снижение плотности дофаминовых транспортеров в стрионигруме [16]. Тем не менее, высокая стоимость и ограниченная доступность ограничивают ее рутинное применение [3]. Современные режимы МРТ (например, SWI и QSM), чувствительные к



изменениям концентрации железа, позволяют визуализировать исчезновение нормальной анатомии черной субстанции — «симптома хвоста ласточки» (swallow tail sign), что является ценным диагностическим признаком, особенно на высокопольных томографах [17]. Транскраниальная сонография (ТКС) рассматривается как наиболее доступный скрининговый инструментальный метод, выявляющий гиперэхогенность черной субстанции примерно у 90% больных БП [19]. Однако ТКС сопряжена с вызовами, включая относительно низкую специфичность (~85%) и оператор-зависимость, что ограничивает ее стандартизированное применение.

Обсуждение

Учитывая ограничения клинической и инструментальной диагностики, будущее раннего выявления БП неразрывно связано с поиском доступных биомаркеров в легкодоступных жидкостях организма. Главным кандидатом является патологический α -синуклеин. Измерение его концентрации в спинномозговой жидкости (ликворе) показывает снижение при БП, что отражает его секвестрацию в тельцах Леви [21]. Менее инвазивные исследования включают поиск α -синуклеина в кожно-нервных биоптатах [22], где его обнаружение является высокоспецифичным маркером, и анализ в экзосомах из плазмы крови [24]. Исследуются также нейровоспалительные и метаболические маркеры. Ключевой вызов для всех этих биомаркеров — достижение необходимой комбинации высокой чувствительности и специфичности для неинвазивного скрининга.

Выводы

В заключение, современная диагностика болезни Паркинсона переживает переход к комплексной интегративной модели, учитывающей продромальные немоторные проявления и достижения нейровизуализации. Внедрение критериев MDS 2015 года позволило стандартизировать этот процесс. Однако перед неврологией стоит ряд критических вызовов: проблема



низкой специфичности продромальных симптомов, высокая стоимость и ограниченная доступность подтверждающих тестов, а также необходимость разработки диагностических алгоритмов, адаптированных под различные патогенетические субтипы БП («body-first» и «brain-first»). Перспективы ранней диагностики напрямую связаны с поиском неинвазивного, экономически эффективного и высокоспецифичного биомаркера в легкодоступных жидкостях организма, который позволит идентифицировать пациентов в доклинической фазе. Только после успешного решения этих вызовов и создания надежных методов идентификации пациентов до появления двигательных нарушений станет возможным проведение эффективных клинических испытаний терапевтических агентов, изменяющих естественное течение болезни.

Список литературы

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(4): 368-376.
2. Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Jakes R., Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997; 388(6645): 839-840.
3. Postuma R.B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(12): 1591-1601.
4. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991; 114 (Pt 5): 2283-2301.
5. Lang A.E., Espay A.J., Gledhill S., et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2021; 193(42): E1616-E1624.
6. Litvan I., Bhatia K.P., Burn D.J., et al. SIC-MDS criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy: A consensus statement. *Mov Disord*. 2020; 35(8): 1299-1314.



7. 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.
8. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2): 197-211.
9. Postuma R.B., Iranzo A., Hu M., et al. Risk of Parkinson's disease in idiopathic REM sleep behavior disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2019; 34(6): 832-841.
10. Doty R.L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(6): 329-339.
11. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med.* 2001; 31(1): 65-73.
12. Müller T.J., Warneke T., Schipper J., et al. The specificity of hyposmia in the pre-motor phase of Parkinson's disease: a critical appraisal. *Mov Disord.* 2018; 33(8): 1230-1238.
13. Simuni T., Hurtig H. Critical Need for New Approaches to Clinical Trials in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019; 9(s2): S325-S335.
14. Stokholm M.G., Norup M., Rusz J., et al. alpha-synuclein PET imaging in Parkinson's disease. *Brain.* 2021; 144(7): 2038-2049.
15. Borghammer P. Does Parkinson's disease start in the gut? *Eur J Neurol.* 2018; 25(1): 20-30.
16. Koulousakis A., Sakkou O., Fountas K.N., et al. Dopamine Transporter SPECT in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *J Clin Med.* 2023; 12(11): 3816.
17. Mahlkecht P., Seppi K., Poewe W. The clinical diagnosis of Parkinson's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017; 19(2): 117-126.
18. Stejskal L.M., Mamo D., O'Callaghan C. MRI-Based Biomarkers for Parkinson's Disease Diagnosis and Progression. *Front Neurol.* 2022; 13: 887884.



19. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008; 7(11): 1044-1055.
20. Delenclos M., trendel J., Giraudon-Paoli M. et al. Biological fluids and tissues as a source of biomarkers for Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2017; 142(5): 636-646.
21. Parnetti L., Chiasserini D., Eusebi P., et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2013; 28(1): 42-50.
22. Donadio V., Incensi A., Leta V., et al. Diagnostic accuracy of cutaneous phosphorylated alpha-synuclein detection in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2022; 37(1): 161-168.
23. Cersosimo M.G., Raina S.P., Calvo-Alén J., et al. Alpha-synuclein in the appendix: a possible link to Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2020; 35(11): 2073-2079.
24. Stuenkel A., Kunadt M., Kruse N., et al. alpha-Synuclein in blood plasma-derived extracellular vesicles: a potential biomarker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016; 31(1): 159-163.