

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.2.79>

А. В. Бойко

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ БЫСТРОГО ТИПА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

При болезни Паркинсона (БП) условно выделяется несколько типов прогрессирования. Определение достоверных критериев для выявления пациентов с быстрым типом прогрессирования БП на ранних стадиях заболевания позволит приступить к разработке терапии, направленной на торможение его развития.

Целью исследования явилось определение клинико-лабораторных предикторов быстрого типа прогрессирования БП на белорусской когорте пациентов.

Пациентам с БП провели общесоматическое и неврологическое обследование. Немоторные симптомы были оценены путем заполнения соответствующих шкал. Лабораторные исследования включали определение антител к  $\alpha$ -синуклеину, исследование уровней кортизола, IL-1 $\beta$  и IL-10, расчет альбуминового коэффициента (Qalb). Продольное исследование с тремя группами: 1) быстро прогрессирующий тип БП, 2) медленно прогрессирующий и 3) неопределенный. При сравнении клинических и лабораторных показателей пациентов с быстрым или медленным типами прогрессирования БП были получены предикторы-кандидаты. При динамическом наблюдении за пациентами с неопределенным типом прогрессирования определили чувствительность и специфичность предикторов.

113 человек с БП: группа 1 – 32 пациента, группа 2 – 26, группа 3 – 55. При сравнении клинико-лабораторных характеристик групп 1 и 2 методом Манн-Уитни и затем при ROC-анализе получены пороговые значения показателей для определения вероятности быстрого типа прогрессирования: Qalb менее 83,95, антитела к  $\alpha$ -синуклеину в сыворотке более 4,11 ng/ml, MoCA менее 26 баллов. В зависимости от данных показателей пациенты группы 3 были разделены на 2 подгруппы: 3а) «возможно быстро прогрессирующее» течение (n = 21) и 3б) «возможно медленно прогрессирующее» течение БП (n = 34). У 16 (76%) пациентов из группы 3а был подтвержден быстрый тип прогрессирования. У 28 (82%) пациентов из группы 3б был подтвержден медленный тип прогрессирования.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности показателей. Необходимы дальнейшие исследования для разработки методов терапии, изменяющих течение БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, предикторы прогрессирования, биомаркеры, определение вероятности, нейровоспаление.

A. V. Boika

## CLINICAL AND LABORATORY PREDICTORS OF RAPID PROGRESSION OF PARKINSON'S DISEASE

In Parkinson's disease (PD), several types of progression are conditionally distinguished. Determination of reliable criteria for identifying patients with a rapid type of PD progression in the early stages of the disease will allow us to begin the development of therapy aimed at inhibiting its development.

The aim of the study was to determine the clinical and laboratory predictors of the rapid type of PD progression in the Belarusian cohort of patients.

Patients with PD underwent a general somatic and neurological examination. Non-motor symptoms were assessed by completing the appropriate scales. Laboratory studies included the determination of antibodies to  $\alpha$ -synuclein, the study of the levels of cortisol, IL-1 $\beta$  and IL-10, the calculation of the albumin coefficient (Qalb). Longitudinal study with three groups: 1) rapidly progressive type of PD, 2) slowly progressive, and 3) indeterminate. Candidate predictors were obtained by comparing clinical and laboratory parameters of patients with fast or slow types of PD progression. During dynamic monitoring of patients with an indeterminate type of progression, the sensitivity and specificity of predictors were determined.

113 people with PD: group 1 – 32 patients, group 2 – 26, group 3 – 55. Threshold values of indicators were obtained by comparing the clinical and laboratory characteristics of groups 1 and 2 by the Mann-Whitney method and then by ROC analysis to determine the probability of a fast type progression: Qalb less than 83.95, antibodies to  $\alpha$ -synuclein in serum more than 4.11 ng/ml, MoCA less than 26 points. Depending on these indicators, patients of group 3 were divided into 2 subgroups: 3a) «possibly rapidly progressive» course ( $n = 21$ ) and 3b) «possibly slowly progressive» course of PD ( $n = 34$ ). In 16 (76%) patients from group 3a, the rapid type of progression was confirmed. In 28 (82%) patients from group 3b, a slow type of progression was confirmed.

The obtained results testify to the high sensitivity and specificity of the indicators. Further research is needed to develop therapies that change the course of PD.

**Key words:** Parkinson's disease, progression predictors, biomarkers, probability determination, neuroinflammation.

**Б**лезнь Паркинсона (БП) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которым болеют главным образом люди пожилого и старческого возраста. Через 10–20 лет от начала заболевания примерно 40–75% пациентов с БП умирают, а около 50% выживших нуждаются в постоянном постороннем уходе [1, 2]. По мнению исследователей [3], прогрессирование БП как и его развитие определяется рядом факторов: возрастом пациента к дебюту болезни, клинической формой заболевания и сопутствующей патологией. Условно выделяют следующие типы прогрессирования БП: 1) быстрый темп, при котором смена стадий происходит в течение 2 или менее лет; 2) умеренный темп, при котором смена стадий происходит в течение 3–5 лет; 3) медленный темп – со сменой стадий в течение более 5 лет. Одним из путей снижения социального бремени заболевания является разработка эффективных методов терапии, направленных на модификацию течения заболевания, торможение его прогрессирования. Данные исследования невозможны без наличия статистически значимых, достоверных критериев выявления пациентов с быстрым типом прогрессирования БП на ранних стадиях заболевания (1-я или 1,5 стадия по шкале Хена-Яра).

К сожалению, несмотря на почти 200-летнюю активную историю научного изучения, начатую ее первым научным исследователем Джеймсом Паркинсоном, этиология заболевания пока до сих пор окончательно не установлена. Среди ученых и клиницистов, в том числе и в настоящее время по-прежнему ведется дискуссия о вероятной роли в развитии БП различных внешних и внутренних (врожденных, наследственных) факторов, в том числе токсинов окружающей среды, травм головы, митохондриальной дисфункции, патологии различных внутриклеточных белков, наследственной предрасположен-

ности и оксидантного стресса [4, 5]. При этом ряд многочисленных лабораторных и морфологических исследований показал наличие у части пациентов с БП классических признаков воспаления, включая активацию фагоцитоза, увеличение синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и активацию комплемента [6, 7, 8]. Стоит учитывать, что по мнению ряда авторов [9], процесс нейровоспаления жизненно важен для нормального функционирования и защиты центральной и периферической нервной системы (ЦНС и ПНС). Но в некоторых случаях БП эти реакции могут выходить из-под контроля и приводить к чрезмерной активации микроглии, избыточному продуцированию цитокинов и других провоспалительных медиаторов, таких как, например, активные радикалы кислорода. Учитывая тот факт, что дофаминергические нейроны черной субстанции (ЧС) крайне уязвимы к «стрессовым воздействиям», а также то, что в данной области представлена довольно большая популяция клеток микроглии, по сравнению с другими структурами ЦНС, вероятно, эти изменения могут способствовать формированию и нейродегенерации.

Можно предположить, что факторы окружающей среды и генетические поломки способствуют повреждению дофаминергических нейронов, которое, в свою очередь, само индуцирует локальное воспаление, поддерживает иммуноопосредованную реакцию и также, возможно, может вызывать прогрессирование заболевания. Следовательно, нейровоспаление может служить не только инициирующим фактором дегенерации дофаминергических нейронов, но и фактором, влияющим на его прогрессирование. Однако роль воспалительных реакций в прогрессировании БП до настоящего времени неизвестна. Как потенциальные биомаркеры развития и/или прогрессирования БП рассматривались ранее:

S-100b протеин, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, MCP1, IL-8, IL-10, and GCSF, IL-17A, витамин B12, метилмалоновая кислота, гомоцистеин, мочевиная кислота, С-реактивный белок, ферритин и железо [10, 11]; Ab1-42, T-tau, P-tau, а-синуклеин в ликворе [12] и др., а также генетические: мутации, которые обуславливают моногенное наследование БП, а также относящиеся к предрасполагающим факторам развития [13]. Однако изолированное определение величины того или иного фактора не позволяло построить достоверную прогностическую модель. Это лишнее раз подчеркивает полиэтиологичность развития БП и необходимость использовать для прогнозирования прогрессии заболевания совокупность различных факторов (клинических, лабораторных и/или инструментальных).

**Цель исследования.** На белорусской когорте пациентов с БП выявить информативность клинико-лабораторных (нейровоспалительных) предикторов быстрого типа прогрессирования заболевания.

**Методы.** Постановку диагноза БП проводили согласно объединенным общепринятым клиническим критериям [14]. Пациентам с БП были проведены следующие исследования: традиционный общесоматический осмотр и стандартное неврологическое обследование с оценкой степени тяжести БП по шкале Хен и Яра. Немоторные симптомы заболевания были оценены путем заполнения соответствующих шкал: Гамильтона для оценки депрессии (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), МОКА (Монреальская шкала когнитивной оценки, от англ. Montreal Cognitive Assessment, МОСА), НМС БП (опросник немоторных симптомов болезни Паркинсона, от англ. Non-motor symptoms Questionnaire), ИКСП (индекс качества сна Питтсбурга, от англ. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), шкала дневной сонливости Эпворта (англ. Epworth Sleepiness scale, ESS). С целью дифференцированной диагностики БП пациентам проводилась нейровизуализация (компьютерная или магнитно-резонансная томография) головного мозга. Для дифференцированной диагностики экстрапирамидного синдрома, а также изучения проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), уровня цитокинов в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости (СМЖ) выполнялись соответствующие лабораторные исследования. Они включали: 1) определение антител к  $\alpha$ -синуклеину (АСИН, ng/ml) иммуноферментным методом; 2) исследование уровней кортизола (нмоль/л), интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ , pg/ml) и интерлейкина 10 (IL-10, pg/ml)

с использованием панели ELISA; 3) расчет альбуминового коэффициента (Qalb) как отношение уровня альбуминов в сыворотке (мг/мл) к уровню альбуминов в ликворе (мг/мл) [15]. Забор биологических жидкостей (сыворотка крови и СМЖ) для исследования не производили при наличии у пациента острых воспалительных заболеваний и/или обострений хронических воспалительных заболеваний на момент взятия биобразцов и за 2 недели до него.

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование. Оценка когнитивных функций и заполнение опросников проводилась в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов.

Исследование осуществлялось на базе учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» (УЗ 5-я ГКБ) г. Минска (одобрено главным врачом учреждения и независимым этическим комитетом).

По мере включения пациентов в исследование, формировали три группы сравнения:

1) с быстро прогрессирующим типом течения БП (наличие двусторонней моторной симптоматики у лиц с длительностью заболевания до 5 лет от первых двигательных нарушений),

2) с медленно прогрессирующим течением БП (при осмотре односторонняя моторная симптоматика при длительности заболевания более 5 лет)

3) с неопределенным типом течения БП (односторонняя моторная симптоматика у пациентов с длительностью заболевания до 5 лет). Лица с неопределенным типом течения БП динамически наблюдались в клинике для определения типа течения заболевания (ежегодный неврологический осмотр, до истечения 5 лет от дебюта моторных симптомов БП или развития моторных симптомов со второй стороны тела).

На первом этапе, при сравнении клинических и лабораторных показателей пациентов с быстрым или медленным типами прогрессирования БП, были получены предикторы-кандидаты. Это были характеристики (показатели), отличия по которым между группами 1 и 2 носило статистически значимый характер. Окончательный анализ полученных клинических и лабораторных показателей провели при достижении длительности моторных симптомов БП у пациентов 5 и более лет (получения клинического подтверждения типа прогрессирования БП). При динамическом наблюдении с помощью статистического анализа планировали определить

чувствительность и специфичность обнаруженных характеристик, предикторов-кандидатов для оценки вероятности наличия быстро типа прогрессирования БП).

Для статистической обработки полученных клинических и лабораторных данных использовали непараметрические методы статистики. Распределение величин представляли в виде медианы, 25 и 75 перцентилей ((Me, Q25-Q75)). Т-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test, U-тест) использовали для сравнения двух групп. ROC-анализ (англ. Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приёмника) использовался для объективной оценки диагностической значимости тестирования (выбранных прогностических показателей), зависимости количества верно классифицированных положительных примеров (истинно положительного множества) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (ложноотрицательного множества). Данный метод является полезным классическим алгоритмом для определения предсказательной способности теста [16]. Уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Данная величина является достаточной при проведении медико-биологических исследований [17]. Использовали программный пакет «STATISTICA 6.0» для персонального компьютера при проведении статистической обработки данных.

**Результаты.** Включение лиц в основную и контрольную группу был начат в апреле 2015. К январю 2017 года было набрано 113 человек: группа 1 – пациенты с быстро прогрессирующим течением БП ( $n = 32$ ), группа 2 – лица с медленно прогрессирующим течением БП ( $n = 26$ ), груп-

па 3 – пациенты с «неопределённым» типом прогрессирования БП ( $n = 55$ ).

Результаты сравнения клинических характеристик групп 1 и 2 объединены в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1 следует, что различия по возрасту дебюта моторных симптомов БП, длительности заболевания на момент обследования и по полу между группами не носят статистически значимый характер ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о клинической однородности полученных групп по данным признакам и возможности продолжить дальнейшую статистическую обработку полученных результатов.

Сравнение выраженности немоторных симптомов БП у пациентов групп 1 и 2 суммированы в таблице 2.

Из данных, представленных в таблице 2 следует, что имеются статистически значимые отличия между пациентами с быстрым и медленным типом прогрессирования БП по урону когнитивных нарушений, оцененных по шкале МОСА. Отличия между подгруппами по шкалам HDRS, NMS-PD, ESS носят статистически незначимый характер ( $p > 0,05$ ), что говорит об отсутствии возможной прогностической клинической значимости по выраженности данных немоторных симптомов БП и не позволяет их рассматривать маркерами различных типов прогрессирования БП.

Медиана уровней лабораторных биомаркеров в сыворотке крови групп 1 и 2 с результатами определения статистической значимости выявленных различий между группами представлена в таблице 3.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients in groups

	Возраст дебюта	Длительность БП	Пол
Группа 1	59 [53; 67]	5 [3; 7]	12 муж.:20 жен.
Группа 2	59 [49;66]	4,5 [4; 7]	12 муж.: 14 жен.
Статистическая значимость различия (Mann-Whitney test, U, z, p)	U = 386, z = -0,46, p = 0,64	U = 385, z = -0,47, p = 0,64	U = 380, z = 0,56, p = 0,58

Таблица 2. Выраженность немоторных симптомов БП

Table 2. Severity of non-motor symptoms of PD

	МОСА	HDRS	PSQI	ESS	NMS
Группа 1	24,0 [19,5; 26,0]	12,0 [7,0; 13,5]	6,5 [4,5; 8,0]	4,5 [2,5; 7,0]	10,0 [6,5; 12,0]
Группа 2	25,0 [24,0; 27,0]	12,0 [8,0; 14,0]	5,5 [3,0; 8,0]	5,0 [2,0; 6,0]	11,0 [7,0; 12,0]
Статистическая значимость различия (Mann-Whitney test, U, z, p)	<b>U = 285,5, z = 2,03, p = 0,04</b>	U = 383,5, z = 0,5, p = 0,62	U = 370, z = -0,71, p = 0,48	U = 390, z = 0,39, p = 0,69	U = 380, z = 0,56, p = 0,58

Таблица 3. Характеристика биомаркеров сыворотки крови

Table 3. Characterization of biomarkers of blood serum

	АСИН	IL-1 $\beta$	IL-10	Кортизол
Группа 1	4,14 [3,03; 5,44]	1,03 [0,88; 1,27]	0,42 [0,28; 0,83]	989,9 [696,6; 1200,0]
Группа 2	2,98 [1,29; 3,92]	0,96 [0,79; 1,08]	0,69 [0,36; 1,67]	830,8 [498,5; 1200,0]
Статистическая значимость различия (Mann-Whitney test, U, z, p)	<b>U = 270,5,</b> <b>z = -2,27,</b> <b>p = 0,02</b>	U = 291, z = -1,95, p = 0,052	U = 308, z = 1,68, p = 0,09	U = 325,5, z = -1,4, p = 0,16

Таблица 4. Характеристика лабораторных показателей СМЖ

Table 4. Characterization of laboratory parameters in CSF

	IL-1 $\beta$	IL-10	Кортизол	Q <sub>alb</sub>
Группа 1	1,03 [0,84; 1,37]	0,76 [0,45; 1,14]	21,3 [15,7; 36,4]	97,0 [78,5; 109,1]
Группа 2	0,91 [0,8; 1,11]	0,98 [0,64; 1,45]	25,2 [18,6; 33,4]	112,6 [98,2; 130,3]
Статистическая значимость различия (, Mann-Whitney test, U, z, p)	U = 296, z = -1,87, p = 0,06	U = 301, z = 1,79, p = 0,07	U = 403,5, z = 0,19, p = 0,85	<b>U = 238,</b> <b>z = 2,8,</b> <b>p = 0,005</b>

Данные, представленные в таблице 3 свидетельствуют о более высоком уровне антител к  $\alpha$ -синукл. в сыворотке крови лиц с быстрым типом прогрессирования БП по сравнению с медленным типом. Выявленные отличия имеют статистически значимый характер. Это говорит о возможной прогностической клинической значимости высокоого уровня антител к  $\alpha$ -синукл. в сыворотке крови и позволяет рассматривать данный показатель маркером различных типов прогрессирования БП.

Медиана уровней лабораторных биомаркеров в СМЖ и Q<sub>alb</sub> групп 1 и 2 с результатами определения статистической значимости выявленных различий представлена в таблице 4.

Из данных, представленных в таблице 4 следует, что имеются статистически значимые отличия между пациентами с быстрым и медленным типом прогрессирования БП по степени нарушения проницаемости ГЭБ (показатель Q<sub>alb</sub>). Отличия между подгруппами по уровням IL-1 $\beta$ , IL-10 и кортизолу носят статистически незначимый характер ( $p > 0,05$ ), что говорит об отсутствии возможной прогностической клинической значимости уровней данных биомаркеров и не позволяет их рассматривать предикторами различных типов прогрессирования БП.

В зависимости от имеющихся клинко-лабораторных характеристик пациенты с неопределенным типом течения БП (55 человек) были распределены на 2 подгруппы: «возможно быстро прогрессирующее» течение (21 (38,2%) пациентов) и «возможно медленно прогрессирующее» течение БП (34 (61,8%) пациентов).

Разделение пациентов на группы было основано на результатах ROC-анализа клинических и лабораторных показателей, которые статистически значимо отличались среди пациентов с различными типами прогрессирования БП (быстрым и медленным).

Так, учитывая полученную ранее разницу в тестировании по МОСА ( $p < 0,05$ ), что, возможно, свидетельствует о прогностической значимости величины когнитивного снижения на вероятность быстрого типа прогрессирования заболевания. Результаты ROC-анализа результатов тестирования по МОСА представлены на рисунке 1.

Результаты ROC-анализа позволяют считать величину оценки по МОСА менее 26 баллов маркером быстрого прогрессирования БП (чув-

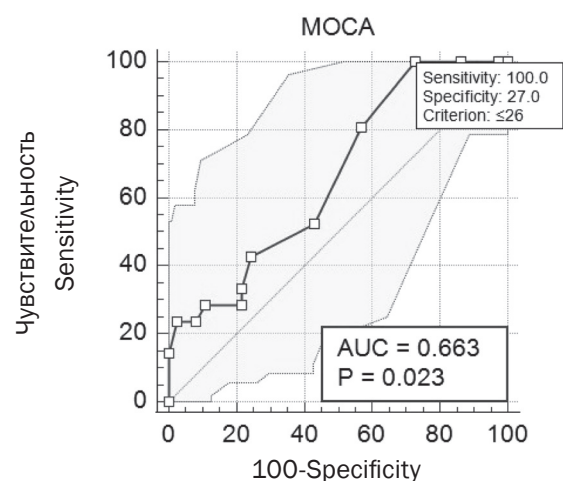


Рис. 1. ROC-анализ оценки когнитивных функций по МОСА

Fig. 1. ROC-analysis of the assessment of cognitive functions according to MOCA

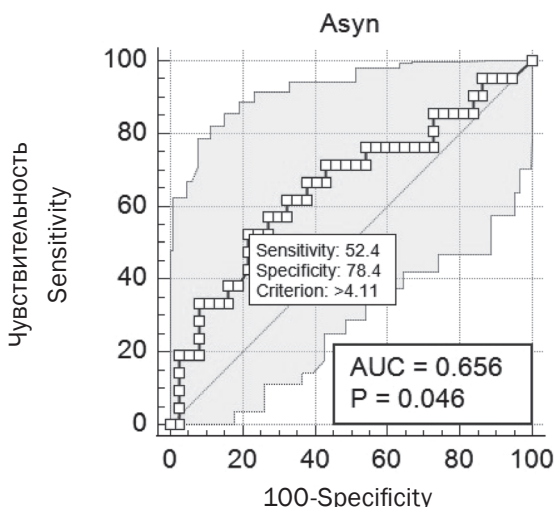


Рис. 2. ROC-анализ прогностической значимости уровня антител к  $\alpha$ -синуклеину в сыворотке крови

Fig. 2. ROC-analysis of the prognostic significance of the level of antibodies to  $\alpha$ -synuclein in blood serum

чувствительность = 100%, специфичность = 27%, площадь под ROC-кривой (от англ. Area Under Curve, AUC) = 0,663.

Поскольку сравнение уровней антител к  $\alpha$ -синуклеину в сыворотке крови также показало наличие статистически значимых отличий ( $p < 0,05$ ) между группами 1 и 2, что, возможно, также свидетельствует о прогностической значимости этой величины для определения вероятности быстрого типа прогрессирования заболевания. Результаты ROC-анализа уровней антител к  $\alpha$ -синуклеину в сыворотке крови представлены на рисунке 2.

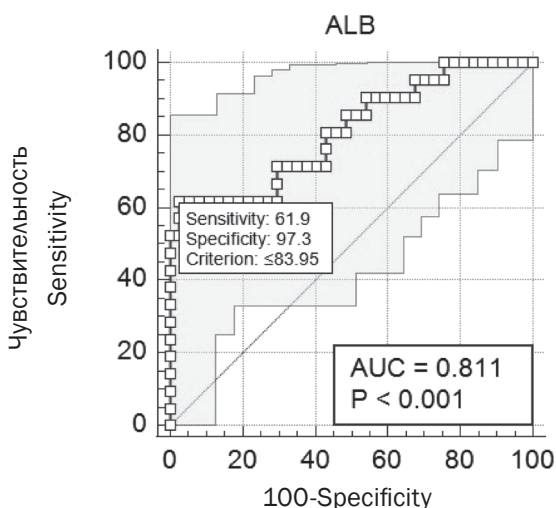


Рис. 3. ROC-анализ величины  $Q_{alb}$

Fig. 3. ROC analysis of  $Q_{alb}$  data

Результаты ROC-анализа позволяют рассматривать уровень антител к  $\alpha$ -синуклеину в сыворотке крови более 4,11 ng/ml маркером быстрого прогрессирования БП (чувствительность = 52,4%, специфичность = 78,4%, площадь под ROC-кривой (от англ. Area Under Curve, AUC) = 0,656.

Поскольку сравнение величины  $Q_{alb}$  также показало наличие статистически значимых отличий ( $p < 0,05$ ) между группами 1 и 2, что, возможно, также свидетельствует о прогностической значимости величины нарушения проницаемости ГЭБ на вероятность наличия быстрого типа прогрессирования заболевания. Результаты ROC-анализа уровней  $Q_{alb}$  представлены на рисунке 3.

Результаты ROC-анализа позволяют считать величину  $Q_{alb}$  менее 83,95 маркером быстрого прогрессирования БП (чувствительность = 61,9%, специфичность = 97,3%, площадь под ROC-кривой (от англ. Area Under Curve, AUC) = 0,811.

В таблице 5 приведены клинико-лабораторные характеристики (предикторы-кандидаты) и их величины, отобранные для дальнейшего исследования прогностической значимости вероятности наличия быстрого типа прогрессирования БП.

**Таблица 5. Пороговые значения показателей, используемые для определения вероятности быстрого типа прогрессирования БП**

**Table 5. Threshold values of indicators used to determine the likelihood of a rapid type of PD progression**

Показатель	Пороговое значение
$Q_{alb}$	83,95 <
АСИН в сыворотке	> 4,11 ng/ml
МОКА	26 баллов <

Вероятность наличия быстропрогрессирующего типа течения БП у пациента считали легкой при превышении порогового значения одним любым из указанных показателей, умеренной – двумя любыми из указанных показателей, высокой – всеми тремя показателями.

Так у 5 (23,8%) пациентов группы «возможно быстро прогрессирующее» течение БП была высокая вероятность быстрого прогрессирования заболевания, у 8 (38,1%) пациентов – умеренной степени и у 8 (38,1%) – легкой.

При финальной оценке типа прогрессирования БП было получено, что у 76% пациентов из группы «возможно быстрого типа» прогрес-

сирования БП было подтверждено развитие моторной симптоматики со второй стороны тела в срок до 5-ти лет от дебюта первых моторных симптомов БП. У 82% пациентов из группы «возможно медленно прогрессирующее» течение БП было подтверждено отсутствие развития моторной симптоматики со второй стороны тела в срок до 5-ти лет от дебюта первых моторных симптомов БП. Результаты ROC-анализа выбранных прогностических показателей представлены на рисунке 4.

ROC-анализ продемонстрировал приемлемую статистически значимую чувствительность (83,8%) и специфичность (76,2%) выбранных пороговых значений критериев для определения вероятности наличия быстрого типа прогрессирования БП у пациентов с длительностью заболевания до 5 лет

**Обсуждение полученных результатов.** Анализ доступных медицинских публикаций свидетельствует об актуальности нашего исследования. Предложенный клиничко-лабораторный подход для определения вероятности быстрого типа прогрессирования БП соответствует общемировому научно-исследовательскому тренду. В настоящее время активно проводятся масштабные продольные исследования с использованием клинических, молекулярных и генетических данных для разработки прогностических моделей, сравнения потенциальных биомаркеров и выявления новых предикторов моторного прогрессирования при БП [18, 19, 20]. Так было показано, что исходные, базовые уровни высоко чувствительного С-реактивного белка (high-sensitivity CRP) в плазме связаны с нарушением двигательных функций и двигательным прогнозом у пациентов с БП [21]. А китайские исследователи разработали удовлетворительную, простую в использовании номограмму и соответствующий онлайн-калькулятор на основе трех важных факторов (возраст пациента, продолжительность БП и стадия по Хену и Яру) для прогнозирования выживаемости пациентов с БП. По мнению исследователей, эта модель может помочь в индивидуальном лечении и принятии клинических решений [22]. При сравнении уровней аполиipoproteина A1, С-реактивного белка, мочевой кислоты и витамина D с подтипами БП, полученными на основании выделения ведущих клинических признаков, был выявлен профиль провоспалительных биомаркеров, значимо связанный с фенотипом тяжелого моторного/немоторного проявления забо-

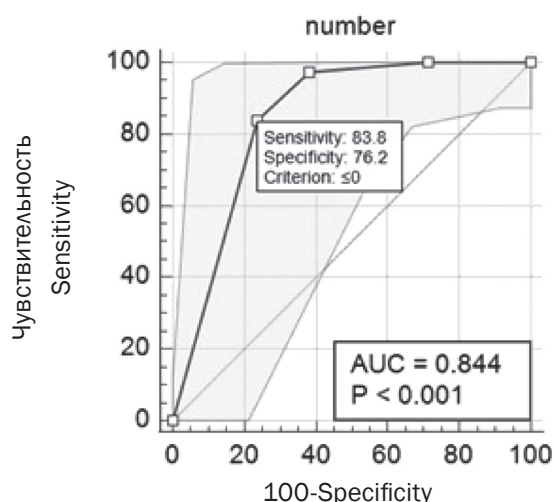


Рис. 4. ROC-анализ показателей вероятности наличия быстрого типа прогрессирования БП

Fig. 4. ROC-analysis of probability indicators

левания. Однако авторы отмечают, что ни один из предложенных ими биомаркеров крови, сам по себе не позволяет прогнозировать скорость нарастания моторной или немоторной симптоматики [23]. Приведенные выше данные свидетельствуют, что предложенные нами биомаркеры хоть и отличаются от зарубежных аналогов, но при этом также соответствуют практическому использованию результатов фундаментальных исследований, подтвердивших участие нейровоспалительных реакций в патогенезе БП. Все то множество изменений в иммунной системе пациента с БП, связанное с прогрессирующей патологической нейродегенерацией, мы с точки зрения направленности будущей терапии предложили определять как «нейровоспалительная пенумбра» [24].

Необходимость более детального изучения вклада нейровоспалительных реакций в нейродегенеративный процесс подтверждается результатами как наших работ, так и данными зарубежных коллег. При последующем включении пациентов в исследование нам стала доступна для анализа информация о 207 лицах с БП. При сравнении клиничко-лабораторных данных пациентов с различным типом прогрессирования БП, нами уже на большем числе пациентов были подтверждены различия между группами не только по уровню антител к  $\alpha$ -синуклеину в сыворотке крови и  $Q_{alb}$ , но также выявлены отличия по уровням IL-10 в сыворотке крови и IL-1 $\beta$  в СМЖ (см. таблицу 6).

**Таблица 6. Клинико-лабораторные биомаркеры пациентов с различным типом прогрессирования БП**

**Table 6. Clinical-laboratory biomarkers of patients with different types of PD progression**

	Быстрый тип прогрессирования, n = 116	Медленный тип прогрессирования, n = 91	Статистическая значимость различия (Mann-Whitney test, U, z, p)
АСИН, сыворотка крови	3,87 [2,86; 5,07]	2,72 [1,03; 6,81]	U = 4158,5, z = -2,62, p = 0,009
IL-1β, сыворотка крови	0,87 [0,76; 1,12]	0,81 [0,71; 1,14]	U = 4767, z = -1,19, p = 0,23
IL-10, сыворотка крови	0,53 [0,31; 0,72]	0,57 [0,41; 1,19]	U = 3952, z = 3,1, p = 0,002
Кортизол, сыворотка крови	857,4 [598,1; 1200]	822,4 [498,5; 998,3]	U = 4554, z = -1,69, p = 0,09
Q <sub>alb</sub>	93,8 [78,3; 108,5]	117,6 [111,2; 138,4]	U = 299, z = 4,7, p < 0,0001
АСИН, СМЖ	2,1 [1,02; 3,67]	1,52 [0,85; 2,86]	U = 619,5, z = -1,58, p = 0,11
IL-1β, СМЖ	1,03 [0,87; 1,23]	0,86 [0,73; 1,24]	U = 463,5, z = -3,09, p = 0,002
IL-10, СМЖ	0,74 [0,56; 1,01]	1,02 [0,79; 1,24]	U = 601,5, z = 1,75, p = 0,08
Кортизол, СМЖ	19,9 [12,3; 36,5]	20,9 [18,6; 31,5]	U = 762,5, z = 0,18, p = 0,85
МОСА	23,0 [19,0; 26,0]	24,0 [20,0; 27,0]	U = 4865,5, z = 2,06, p = 0,04
HDRS	12,0 [8,0; 15,0]	10,0 [8,0; 13,0]	U = 4383, z = 2,09, p = 0,04
ESS	6,0 [3,5; 8,0]	4,0 [3,0; 6,0]	U = 4233, z = -2,44, p = 0,01

Согласно данным, представленным в таблице 6 следует, что имеются статистически значимые отличия между пациентами с быстрым и медленным типом прогрессирования БП по степени нарушения проницаемости ГЭБ (показатель Q<sub>alb</sub>), уровню антител к α-синуклеину в сыворотке крови, величине IL-10 в сыворотке крови и уровню IL-1β в СМЖ. Возможно, что выявленные отличия по лабораторным показателям между группами отражают различную выраженность/участие нейровоспалительных реакций в формировании разных типов прогрессирования заболевания. Косвенное подтверждение этому предположению можно также найти при сравнении клинико-лабораторных биомаркеров сыворотки крови и СМЖ пациентов с БП и лиц группы сравнения (ГС, пациенты, которые поступали на плановое хирургическое лечение (грыжесечение или пластика малого

таза под перидуральной анестезией (пациентам не требовался дополнительный поясничный прокол для взятия СМЖ, т.к. его и так делали для анестезии)) в УЗ 5-я ГKB г. Минска.

Так данные, представленные в таблице 7, демонстрируют как прогнозируемое статистически значимое отличие между группами по уровню антител к α-синуклеину в сыворотке крови и показателю Q<sub>alb</sub>, так и отсутствие статистически значимых отличий между пациентами БП и ГС по уровню IL-10 в сыворотке и уровню IL-1β в СМЖ. При этом результаты сравнения этих показателей между группами с быстрым и медленным типом прогрессирования (представлены в таблице 6) показывают статистическую значимость различий. Полученные нами данные свидетельствуют не только о большой дисперсии полученных величин лабораторных биомаркеров, но и о возможном участии цито-

**Таблица 7. Клинико-лабораторные биомаркеры пациентов с БП и лиц группы сравнения**

**Table 7. Clinical-laboratory biomarkers of patients with PD and comparison group**

	БП, n = 207	ГС, n = 34	Статистическая значимость различия (Mann-Whitney test, U, z, p)
АСИН, сыворотка крови	3,56 [2,39; 5,48]	1,29 [0,0; 2,5]	U = 1450,5, z = 5,49, p < 0,0001
IL-1β, сыворотка крови	0,85 [0,73; 1,12]	0,7 [0,52; 0,81]	U = 2112,5, z = 3,7, p = 0,0002
IL-10, сыворотка крови	0,53 [0,36; 0,84]	0,7 [0,4; 0,98]	U = 2876,5, z = -1,7, p = 0,09
Кортизол, сыворотка крови	829,8 [553,9; 1108,6]	782,7 [509; 1194,8]	U = 3475, z = -0,12, p = 0,91
Q <sub>alb</sub>	106,7 [83,6; 120,7]	182,3 [167,7; 208,6]	U = 189, z = -7,25, p < 0,0001
IL-1β, СМЖ	0,96 [0,82; 1,18]	1,08 [0,84; 1,26]	U = 1141,5, z = 1,35, p = 0,18
IL-10, СМЖ	0,85 [0,58; 1,23]	0,77 [0,58; 0,9]	U = 1188, z = -1,06, p = 0,29
Кортизол, СМЖ	20,4 [14,1; 33,2]	27,9 [17,4; 36,7]	U = 1131,5, z = -1,4, p = 0,16
МОСА	24,0 [19,0; 26,0]	28,0 [26,0; 30,0]	U = 1294, z = -5,9, p < 0,001
HDRS	11,0 [8,0; 14,0]	3,0 [2,0; 7,0]	U = 1193, z = 6,17, p < 0,001
ESS	5,0 [3,0; 7,0]	3,0 [2,0; 4,0]	U = 2087, z = 3,8, p < 0,001
NMS	10,0 [7,0; 14,0]	4,0 [3,0; 7,0]	U = 829, z = 7,14, p < 0,001



кинов в формировании типов прогрессирующей БП.

Стоит отметить, что кроме клинико-лабораторных предикторов, ряд исследователей предлагают использовать и инструментальные биомаркеры. Так на основе данных морфометрии головного мозга при магнитно-резонансной томографии и определения уровня амилоид- $\beta$  спинномозговой жидкости исследователями была выявлена диффузная злокачественная форма болезни Паркинсона (diffuse malignant Parkinson's disease) [25].

Следует подчеркнуть, что в последние годы в научных публикациях, посвященных изучению БП, все чаще можно встретить исследования, направленные как на выявление пациентов с быстрым типом прогрессирующей БП, так и лиц, находящихся на премоторных/пресимптоматической стадии заболевания [26, 27]. Это, возможно, связано с активной разработкой методов терапии, позволяющих тормозить прогрессирование БП (модифицировать течение заболевания). Особо перспективным для этого направлением считают воздействие на нейровоспалительный компонент прогрессирующей нейродегенерации. Поскольку иммуногистохимия/иммунофлуоресценция, количественная и фенотипическая оценка Т-клеточной инфильтрации в компактной части черной субстанции человека показала, что нигральная цитотоксическая инфильтрация CD8 Т-клеток является более ранним патогенным событием, чем агрегация  $\alpha$ -синуклеина и гибель нейронов, и что она параллельна прогрессирующему гибели нейронов и синуклеинопатии при БП [28].

Говоря об определении вероятности наличия быстрого типа прогрессирующей БП у конкретного пациента, ряд исследователей считают [29, 30], что в дебюте заболевания первоначально проведенные клинические исследования в большинстве случаев не позволяют прогнозировать темп прогрессирующей БП. Однако, ряд лабораторных и генетических биомаркеров, повторно определяемых с развитием заболевания могут косвенно говорить о скорости прогрессирующей. И действительно, это хорошо согласуется с нашими собственными наблюдениями, ког-

да в течение первых лет от дебюта моторных симптомов БП, первоначальная «классическая» экстрапирамидная симптоматика может завершиться развитием у пациента заболевания из группы паркинсонизм-плюс или вторичного паркинсонизма.

Наши результаты не могут быть обобщаемыми, так как все наши пациенты были европеоидами. Возможно, что в других этнических группах расчетные показатели будут другими. Также стоит отметить, что включение пациентов в исследование шло до начала COVID-19 пандемии. Учитывая наличие у SARS-CoV-2 нейротропных свойств, возможны изменения показателей биомаркеров из-за вирусной активации нейровоспалительного компонента патогенеза БП. Возможно, в будущем будут найдены и другие клинико-лабораторно-инструментальные биомаркеры, обладающие не только большей чувствительностью и специфичностью, но и меньшей травматичностью для пациентов (необходимость предельной люмбальной пункции для забора СМЖ для определения Qalb). Таким образом, можно предположить, что дальнейшие научно-исследовательские работы в данном направлении являются перспективными, поскольку они могут указывать на патофизиологические процессы, которые участвуют в формировании не только различных клинических симптомов БП и типов прогрессирующей заболевания, но и старения в целом.

### Выводы

Проведенное исследование является актуальным, а полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности полученных показателей. Необходимы дальнейшие исследования для разработки методов терапии, изменяющих течение БП у пациентов с риском наличия быстрого типа прогрессирующей заболевания. Возможность прогнозировать тип прогрессирующей БП позволит врачам персонализированно разрабатывать нейропротективные стратегии и планировать долгосрочные лечебные мероприятия, а также определять группы риска ранней инвалидизации пациентов с учетом индивидуальных особенностей.

### Литература

1. *The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years* / M. A. Hely [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 67, N 3. – P. 300–307. <http://doi.org/10.1136/jnnp.67.3.300>

2. *The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years* / M.A. Hely [et al.] // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23, N 6. – P. 837–844. <http://doi.org/10.1002/mds.21956>

3. *Шток, В. Н. Лечение паркинсонизма* / Шток, В. Н., Федорова Н. В. – М, 1997. – 194 с.

4. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease* / H. Braak [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2003. – Vol. 24, N 2. – P. 197–211. [http://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](http://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
5. *Tufekci, K.U. Inflammation in Parkinson's disease* / K.U. Tufekci, R. Meuwissen // *Adv Protein Chem Struct Biol*. – 2012. – Vol. 1, N 88. – P. 69–132. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-398314-5.00004-0>
6. *Lu, M. Targeting metabolic inflammation in Parkinson's disease: implications for prospective therapeutic strategies* / M. Lu, G. Hu // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2012. – V. 7. № 39. – P. 577–585. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05650.x>
7. *Saiki, S. The association of Parkinson's disease pathogenesis with inflammation* / S. Saiki // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2014. – V. 12. N. 54. – P. 1125–1127. <http://doi.org/10.5692/clinicalneuro.54.1125>
8. *Immunology, autoimmunity, and autoantibodies in Parkinson's disease* / M. Benkler [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2012. – V. 4, N. 42. – P. 164–171. <http://doi.org/10.1007/s12016-010-8242-y>
9. *Blesa, J. Editorial: Parkinson's disease: cell vulnerability and disease progression* / J. Blesa, J. L. Lanciego, J. A. Obeso // *Front Neuroanat*. – 2015. – V. 9, N. 15. – P. 125. <http://doi.org/10.3389/fnana.2015.00125.eCollection2015>
10. *Serum inflammatory biomarkers in Parkinson's disease* / M. Dufek [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2009. – Vol. 15. – P. 318–320. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.014>
11. *Serum iron and ferritin level in idiopathic Parkinson's disease* / M. Farhoudi [et al.] // *Park J Biol Sci*. – 2012. – Vol. 15. – P. 1094–1097. <http://doi.org/10.3923/pjbs.2012.1094.1097>
12. *Association of cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and alpha-synuclein levels with clinical features of drug-naïve patients with early Parkinson disease* / J. H. Kang [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70, N 10. – P. 1277–1287. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3861>
13. *Lesage, S. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors* / S. Lesage, A. Brice // *Hum Mol Genet*. – 2009. – Vol. 18, N R1. – P. R48–R59. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>
14. *Раздорская, В. В. Клиническая диагностика болезни Паркинсона* / В. В. Раздорская, Г. К. Юдина // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2014. Том 4, № 3, – С. 175–177.
15. *Лукьянов, А.М. Использование расчетных индексов и коэффициентов в комплексной диагностике нейросифилиса* / А. М. Лукьянов // *Инструкция по применению*. – Минск : 2008. – С. 9.
16. *Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие* / Петри А., Сэбин К.; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с. : ил. ISBN 978-5-9704-4884-7
17. *Гланц, С. Медико-биологическая статистика* / С. Гланц; McGraw-Hill, 1994; пер. с англ. – Москва: Практика, 1998. – 459 с.
18. *Schulz-Schaeffer, W.J. «The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia* / W.J. Schulz-Schaeffer // *Acta Neuropathol*. 2010. – Vol. 120, N 2. – P. 131–143. <http://doi.org/10.1007/s00401-010-0711-0>
19. *Houlden, H. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease* / H. Houlden // *Mov. Disord*. – 2012. – Vol. 124, N 3. – P. 325–338. <http://doi.org/10.1007/s00401-012-1013-5>
20. *Kett, L.R. Leucine-rich repeat kinase 2 for beginners: six key questions* / L.R. Kett // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. – Vol. 2, N 3. – P. a009407. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a009407>
21. *Baseline Plasma C-Reactive Protein Concentrations and Motor Prognosis in Parkinson Disease* / A. Umemura [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, N 8. – P. e0136722. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0136722>
22. *A simple-to-use web-based calculator for survival prediction in Parkinson's disease* / Y. Tang [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13, N 4. – P. 5238–5249. <http://doi.org/10.18632/aging.202443>
23. *Blood biomarkers with Parkinson's disease clusters and prognosis: The oxford discovery cohort*. / Lawton M, [et al.] // *Mov Disord*. – 2020. – Vol. 35, N 2. – P. 279–287. <http://doi.org/10.1002/mds.27888>
24. *Neuroinflammatory penumbra in Parkinson's disease* / V.V. Ponomarev, [et al.] // *International neurological journal*. – 2021. – Vol. 17, N 5. – P. 101–104. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.240918>
25. *Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression* / S. M. Fereshtehnejad [et al.] // *Brain*. – 2017. – Vol. 140, N. 7. – P. 1959–1976. <http://doi.org/10.1093/brain/awx118>
26. *Hustad, E. Clinical and Imaging Markers of Prodromal Parkinson's Disease* / E. Hustad, J. O. Aasly // *Front Neurol*. 2020. – Vol. 11. – P. 395. <http://doi.org/10.3389/fneur.2020.00395>
27. *Meles, S. K. Circuit imaging biomarkers in pre-clinical and prodromal Parkinson's disease* / S. K. Meles, W. H. Oertel, K. L. Leenders // *Mol Med*. – 2021. – Vol. 27, N 1. – P. 111. <http://doi.org/10.1186/s10020-021-00327-x>
28. *CD8 T cell nigral infiltration precedes synucleinopathy in early stages of Parkinson's disease* / J. Galiano-Landeira [et al.] // *Brain*. – 2020. – Vol. 143, N 12. – P. 3717–3733. <http://doi.org/10.1093/brain/awaa269>
29. *Alpha-synuclein in Lewy bodies* / M. G. Spillantini [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 388. – P. 839–840. <http://doi.org/10.1038/42166>
30. *Groves, B. N.J. Cousins could hold key to Parkinson's: possible genetic link discovered* / B. Groves // *The Record*. Bergen County, NJ. – 1996. – P. A1.

## References

1. *Hely M. A., Morris J. G. L., Traficante R., Reid W. G. J., O'Sullivan D. J., Williamson P. M. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, vol. 67, no. 3, pp. 300–307. <http://doi.org/10.1136/jnnp.67.3.300>
2. *Hely M. A., Reid W. G. J., Adena M. A., Halliday G. A., Morris J. G. L. The Sydney multicenter study of Parkinson's*

- disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord*, 2008, vol. 23, no. 6, pp. 837–844. <http://doi.org/10.1002/mds.21956>
3. Shtok V. N., Fedorova N. V. *Lechenie parkinsonizma* [Treatment of parkinsonism], Moskva, 1997. 194 p. (in Russian)
  4. Braak H., Tredici KD, Rüb U., de Vos RAI, Steur E N.H. J, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 2003, vol. 24, no. 2. pp. 197–211. [http://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](http://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9).
  5. Tufekci, K.U., Meuwissen R. Inflammation in Parkinson's disease. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2012, vol. 1, no. 88, pp. 69–132. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-398314-5.00004-0>
  6. Lu M., Hu G. Targeting metabolic inflammation in Parkinson's disease: implications for prospective therapeutic strategies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, vol. 7, no. 39, pp. 577–585. <http://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05650.x>
  7. Saiki S. The association of Parkinson's disease pathogenesis with inflammation. *Rinsho Shinkeigaku*, 2014. V. 12. no. 54, pp. 1125–1127. <http://doi.org/10.5692/clinicalneuro.54.1125>
  8. Benkler M., Agmon-Levin N. Immunology, autoimmunity, and autoantibodies in Parkinson's disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, vol. 4, no. 42, pp. 164–171. <http://doi.org/10.1007/s12016-010-8242-y>
  9. Blesa J., Lanciego J. L. Editorial: Parkinson's disease: cell vulnerability and disease progression. *Front Neuroanat*. 2015, vol. 9, no. 15, pp. 125. <http://doi.org/10.3389/fnana.2015.00125>. eCollection 2015
  10. Dufek M, Hamanová M, Lokaj J, Goldemund D, Rektorová I, Michálková Z, et al. Serum inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, vol. 15, pp. 318–320. <http://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2008.05.014>.
  11. Farhoudi M., Taheraghdam A., Farid G. A., Talebi M., Pashapou A., Majidi J., et al. Serum iron and ferritin level in idiopathic Parkinson's disease. *Park J Biol Sci*, 2012, vol. 15, pp. 1094–1097. <http://doi.org/10.3923/pjbs.2012.1094.1097>
  12. Kang J. H., Irwin D. J., Chen-Plotkin A. S., et al. Association of cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and alpha-synuclein levels with clinical features of drug-naïve patients with early Parkinson disease. *JAMA Neurol*, 2013, vol. 70, no. 10, pp. 1277–1287. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3861>
  13. Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*, 2009, vol. 18, no. R1, pp. R48–R59. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>
  14. Razdorskaya V. V., Yudina G. K. Klinicheskaya diagnostika bolezni Parkinsona. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii* [Bulletin of medical Internet conferences], 2014, vol. 4, no. 3, pp. 175–177. (in Russian)
  15. Luk'yanov A. M. Ispol'zovanie raschetnykh indeksov i koefitsientov v kompleksnoi diagnostike neurosifilisa. *Instruktsiya po primeneniyu* [Instructions for use], Minsk, 2008, 9 p. (in Russian)
  16. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika: ucheb. posobie / per. s ang. pod red. V.P. Leonova. – 3-e izd., pererab. i dop. – Moskva : GEOTAR-Media, 2019, 216 p. : il. ISBN 978-5-9704-4884-7 (in Russian)
  17. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. McGraw-Hill, 1994; per. s angl. Moskva: Praktika, 1998, 459 p. (in Russian)
  18. Schulz-Schaeffer W. J. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia». *Acta Neuropathol*, 2010, vol. 120, no. 2, pp. 131–143. <http://doi.org/doi:10.1007/s00401-010-0711-0>
  19. Houlden H. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Mov. Disord*, 2012, vol. 124, no. 3, pp. 325–338. doi:10.1007/s00401-012-1013-5
  20. Kett L. R. Leucine-rich repeat kinase 2 for beginners: six key questions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012, vol. 2, no. 3, pp. a009407. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a009407>
  21. Umemura A., Oeda T., Yamamoto K., Tomita S., Kohsaka M., Park K., Sugiyama H., Sawada H. Baseline Plasma C-Reactive Protein Concentrations and Motor Prognosis in Parkinson Disease. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 8, p. e0136722. doi: 10.1371/journal.pone.0136722
  22. Tang Y., Wang J., Chen G., Ye W., Yan N., Feng Z. A simple-to-use web-based calculator for survival prediction in Parkinson's disease. *Aging (Albany NY)*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 5238–5249. <http://doi.org/10.18632/aging.202443>
  23. Lawton M., Baig F., Toulson G., Morovat A., Evetts S. G., Ben-Shlomo Y., Hu M. T. Blood biomarkers with Parkinson's disease clusters and prognosis: The Oxford discovery cohort. *Mov Disord*, 2020, vol. 35, no. 2, pp. 279–287. <http://doi.org/10.1002/mds.27888>
  24. Ponomarev V. V., Boika A. V., Hladkova Z. A., Kuznetsova T. Y., Sialitski M. M., Aleinikava N. E., Bahamaz V. A. Neuroinflammatory penumbra in Parkinson's disease. *International neurological journal*, 2021, vol. 17, no. 5, pp. 101–104.
  25. Fereshtehnejad S. M., Zeighami Y., Dagher A., Postuma R. B. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*, 2017, vol. 140, no. 7, pp. 1959–1976. <http://doi.org/10.1093/brain/awx118>
  26. Hustad E., Aasly J. O. Clinical and Imaging Markers of Prodromal Parkinson's Disease. *Front Neurol*, 2020, vol. 11, pp. 395. <http://doi.org/10.3389/fneur.2020.00395>
  27. Meles S. K., Oertel W. H., Leenders K. L. Circuit imaging biomarkers in preclinical and prodromal Parkinson's disease. *Mol Med*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 111. <http://doi.org/10.1186/s10020-021-00327-x>
  28. Galiano-Landeira J., Torra A., Vila M., Bové J. CD8 T cell nigral infiltration precedes synucleinopathy in early stages of Parkinson's disease. *Brain*, 2020, vol. 143, no. 12, pp. 3717–3733. <http://doi.org/10.1093/brain/awaa269>
  29. Spillantini M. G., Schmidt M. L., Lee V. M., Trojanowski J. Q., Jakes R, Goedert M: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997, vol. 388, pp. 839–840. <http://doi:10.1038/42166>
  30. Groves B. N.J. cousins could hold key to Parkinson's: possible genetic link discovered. *The Record. Bergen County, NJ*. 1996, p. A1.

Поступила 16.02.2023 г.