Medical
Research
Journal

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ И НЕМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Алиев Мансур Абдухоликович
Специализированный научно-практический центр нейрохирургии и нейрореабилитации при Самаркандском Медицинском Университете

Аннотация

Актуальность. Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарушением нигростриарной дофаминергической передачи, дисфункцией базальных ганглиев и развитием широкого спектра двигательных и немоторных нарушений. Несмотря на ведущую диагностическую роль брадикинезии, мышечной ригидности и тремора покоя, функциональное состояние пациентов во многом определяется когнитивными расстройствами, нарушениями сна, вегетативной дисфункцией, постуральной нестабильностью и осложнениями дофаминергической терапии. Современные исследования свидетельствуют о значительной клинической и молекулярной гетерогенности заболевания, что обусловливает необходимость индивидуализированного подхода к диагностике, прогнозированию и лечению.

Материалы и методы. Проведён аналитический обзор международных клинических рекомендаций, проспективных когортных исследований, рандомизированных контролируемых испытаний, систематических обзоров и метаанализов. Изучены клинические диагностические критерии, молекулярные биомаркеры, методы оценки двигательных и когнитивных функций, фармакотерапия, непрерывные системы доставки противопаркинсонических препаратов, глубинная стимуляция мозга и нейрореабилитация.

Результаты. Систематизированы основные двигательные и немоторные фенотипы болезни Паркинсона, клинические факторы неблагоприятного прогрессирования и методы функциональной оценки. Проведено сравнительное рассмотрение дофаминергической терапии, лечения когнитивных и вегетативных нарушений, глубинной стимуляции мозга и немедикаментозной реабилитации. Разработаны шесть аналитических таблиц и предложена авторская концептуальная модель PARK-FUNCTION, предназначенная для интеграции клинических, неврологических, биологических и функциональных показателей.

Заключение. Комплексное ведение болезни Паркинсона требует систематической оценки двигательных и немоторных симптомов, своевременной коррекции лекарственных осложнений и индивидуализированного планирования нейрореабилитации. Молекулярные биомаркеры и адаптивная нейромодуляция расширяют возможности персонализированной медицины, однако не заменяют клиническое обследование и нуждаются в дальнейшем изучении. Предложенная модель требует проспективной клинической валидации.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенерация, брадикинезия, моторные флуктуации, немоторные симптомы, когнитивные нарушения, α-синуклеин, глубинная стимуляция мозга, прогнозирование, нейрореабилитация.

PARKINSON KASALLIGI: HARAKAT VA NOMOTOR BUZILISHLARNI KOMPLEKS KLINIK-NEVROLOGIK BAHOLASH, KASALLIK RIVOJLANISHINI PROGNOZLASH HAMDA DAVOLASHNING SHAXSIYLASHTIRILGAN YONDASHUVLARI

Aliyev Mansur Abduxoliqovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti huzuridagi Neyroxirurgiya va neyroreabilitatsiya ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy markazi

Annotatsiya

Dolzarbligi. Parkinson kasalligi nigrostriatal dopaminergik tizim faoliyatining buzilishi, bazal gangliyalar disfunksiyasi hamda turli motor va nomotor belgilar bilan tavsiflanadigan surunkali progressiv neyrodegenerativ kasallikdir. Bradikineziya, mushak rigidligi va tinch holatdagi tremor asosiy diagnostik belgilar bo‘lsa-da, bemorlarning funksional holati ko‘pincha kognitiv buzilishlar, uyqu muammolari, vegetativ disfunksiya, postural beqarorlik hamda dopaminergik davolash asoratlari bilan belgilanadi. Kasallikning klinik va molekulyar geterogenligi diagnostika, prognozlash va davolashni individual rejalashtirish zaruratini kuchaytiradi.

Materiallar va usullar. Xalqaro klinik tavsiyalar, istiqbolli kohort tadqiqotlari, randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotlar, tizimli sharhlar va metatahlillar o‘rganildi. Klinik diagnostika mezonlari, molekulyar biomarkerlar, harakat va kognitiv funksiyalarni baholash, farmakoterapiya, dorilarni uzluksiz yuborish tizimlari, bosh miyaning chuqur stimulyatsiyasi va neyroreabilitatsiya usullari tahlil qilindi.

Natijalar. Parkinson kasalligining asosiy motor va nomotor fenotiplari, noqulay progressiya omillari hamda funksional baholash usullari tizimlashtirildi. Dopaminergik terapiya, kognitiv va vegetativ buzilishlarni davolash, chuqur miya stimulyatsiyasi va nomedikamentoz reabilitatsiya qiyosiy ko‘rib chiqildi. Oltita tahliliy jadval va PARK-FUNCTION konseptual modeli ishlab chiqildi.

Xulosa. Parkinson kasalligini kompleks davolash motor va nomotor belgilarni muntazam baholash, dori asoratlarini o‘z vaqtida korreksiya qilish hamda individual neyroreabilitatsiyani talab qiladi. Molekulyar biomarkerlar va adaptiv neyromodulyatsiya yangi imkoniyatlar yaratadi, biroq klinik tekshiruv o‘rnini to‘liq bosa olmaydi.

Kalit so‘zlar: Parkinson kasalligi, neyrodegeneratsiya, bradikineziya, motor fluktuatsiyalar, nomotor belgilar, kognitiv buzilishlar, alfa-sinuklein, bosh miyaning chuqur stimulyatsiyasi, prognozlash, neyroreabilitatsiya.

PARKINSON'S DISEASE: COMPREHENSIVE CLINICAL AND NEUROLOGICAL ASSESSMENT OF MOTOR AND NONMOTOR DISORDERS, PROGRESSION PREDICTION, AND PERSONALIZED THERAPEUTIC APPROACHES

Aliev Mansur Abdukholikovich
Specialized scientific and practical center for Neurosurgery and Neurorehabilitation at the Samarkand State Medical University

Abstract

Background. Parkinson's disease is a chronic progressive neurodegenerative disorder characterized by impaired nigrostriatal dopamine transmission, basal ganglia dysfunction, and a broad spectrum of motor and nonmotor manifestations. Although bradykinesia, rigidity, and resting tremor remain central to clinical diagnosis, long-term functional outcomes are strongly influenced by cognitive impairment, sleep disturbances, autonomic dysfunction, postural instability, and complications of dopaminergic treatment. Clinical and molecular heterogeneity highlights the need for individualized diagnostic, prognostic, and therapeutic strategies.

Materials and Methods. A narrative analytical review of international clinical guidelines, prospective cohort studies, randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses was conducted. Clinical diagnostic criteria, molecular biomarkers, motor and cognitive assessment, pharmacological treatment, continuous drug-delivery systems, deep brain stimulation, and neurorehabilitation were examined.

Results. Major motor and nonmotor phenotypes, prognostic characteristics, and functional assessment methods were systematically analyzed. Comparative analyses addressed dopaminergic

treatment, management of cognitive and autonomic disorders, deep brain stimulation, and multidisciplinary rehabilitation. Six analytical tables and an original conceptual framework, PARK-FUNCTION, were developed to integrate clinical, neurological, biological, and functional parameters.

Conclusion. Comprehensive Parkinson's disease management requires systematic evaluation of motor and nonmotor manifestations, timely recognition of treatment-related complications, and individualized rehabilitation. Molecular biomarkers and adaptive neuromodulation offer emerging opportunities for personalized care but cannot replace comprehensive clinical assessment. Prospective validation of the proposed framework is necessary.

Keywords: Parkinson's disease, neurodegeneration, bradykinesia, motor fluctuations, nonmotor symptoms, cognitive impairment, α-synuclein, deep brain stimulation, prognosis, neurorehabilitation.

Введение. Болезнь Паркинсона занимает особое место среди нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы вследствие сочетания прогрессирующего двигательного дефицита, разнообразных немоторных проявлений и длительного характера течения. Патологический процесс традиционно связывается с дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части чёрного вещества, снижением содержания дофамина в стриатуме и нарушением функционирования двигательных контуров базальных ганглиев. Однако современные исследования показывают, что клинические проявления заболевания невозможно полностью объяснить исключительно дофаминергическим дефицитом [1, 2]. Значительное увеличение распространённости болезни Паркинсона обусловливает необходимость совершенствования диагностических и лечебных подходов. Согласно опубликованному в 2025 году прогностическому моделированию Su и соавторов, количество пациентов с болезнью Паркинсона в мире может увеличиться приблизительно с 11,9 миллиона в 2021 году до 25,2 миллиона к 2050 году. Ведущим демографическим фактором подобного роста считается старение населения, однако существенное значение также могут иметь изменения продолжительности жизни, диагностики и распространённости факторов окружающей среды [3]. В современной клинической неврологии болезнь Паркинсона определяется прежде всего на основании характерного синдрома паркинсонизма. Согласно диагностическим критериям Международного общества по изучению болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS), наличие брадикинезии в сочетании с тремором покоя либо мышечной ригидностью является обязательным условием установления синдрома паркинсонизма. Затем оцениваются исключающие критерии, настораживающие признаки и характеристики, поддерживающие диагноз болезни Паркинсона [4]. При этом нейродегенеративный процесс может начинаться задолго до появления типичных двигательных симптомов. Berg и соавторы предложили исследовательские критерии продромальной болезни Паркинсона, предусматривающие вероятностную оценку различных клинических и биологических признаков. К потенциально значимым проявлениям относятся нарушения обоняния, вегетативная дисфункция, определённые расстройства сна и факторы генетической предрасположенности [5].

Особое значение в исследованиях продромального периода приобрело изолированное расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз. В многоцентровом проспективном исследовании Postuma и соавторов, включившем 1280 пациентов, расчётная вероятность развития клинически выраженного нейродегенеративного заболевания в течение двенадцати лет достигала 73,5%. Однако данный показатель характеризовал риск развития различных α-синуклеинопатий и не являлся специфическим исключительно для болезни Паркинсона [6]. Важнейшим направлением современных исследований стала молекулярная диагностика патологической агрегации α-синуклеина. Siderowf и соавторы продемонстрировали высокую диагностическую информативность метода амплификации затравочной активности α-синуклеина в спинномозговой жидкости. При этом чувствительность теста зависела от клинических и генетических особенностей исследованных пациентов [7]. Появление подобных биомаркеров способствовало разработке

новых исследовательских классификаций. Höglinger и соавторы предложили концепцию SynNeurGe, объединяющую признаки патологической α-синуклеиновой агрегации, нейродегенерации и генетических факторов. Данный подход направлен на более точную биологическую стратификацию пациентов [8].

Simuni и соавторы разработали интегрированную систему стадирования нейрональной α-синуклеиновой болезни, учитывающую биологические характеристики и степень функциональных нарушений. Однако подобные модели пока предназначены преимущественно для исследований и не заменяют общепринятых клинических критериев [9]. Наряду с двигательными симптомами существенное место занимают немоторные нарушения. Goldman подчёркивает, что болезнь Паркинсона сопровождается поражением различных нейромедиаторных систем и многочисленных отделов центральной и периферической нервной системы. Именно поэтому когнитивные, вегетативные, эмоциональные и сенсорные симптомы могут значительно влиять на качество жизни [10]. Chaudhuri и соавторы ещё в ранних комплексных обзорах немоторных проявлений показали, что депрессия, нарушения сна, запоры, ортостатическая гипотензия, боль и когнитивные изменения нередко остаются недостаточно выявленными при традиционном моторно-ориентированном обследовании [11].

Стандартизация клинической оценки стала возможной благодаря созданию унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона в редакции MDS - MDS-UPDRS. Она объединяет анализ немоторных проявлений, повседневных двигательных функций, результатов моторного осмотра и осложнений медикаментозного лечения [12].

Дополнительным инструментом определения клинической стадии остаётся классификация Hoehn–Yahr, позволяющая оценивать распространённость двигательных нарушений, выраженность постуральной нестабильности и степень ограничения самостоятельной мобильности. Однако она не отражает в достаточной степени когнитивные и другие немоторные симптомы [13]. Особого внимания заслуживает когнитивное прогрессирование. Litvan и соавторы предложили критерии умеренных когнитивных нарушений при болезни Паркинсона, предусматривающие оценку внимания, исполнительных функций, памяти, зрительно-пространственной деятельности и других когнитивных доменов [14]. При развитии деменции могут применяться препараты, влияющие на центральную холинергическую передачу. В рандомизированном исследовании Emre и соавторов ривастигмин продемонстрировал умеренное улучшение когнитивных показателей по сравнению с плацебо, однако сопровождался более высокой частотой некоторых нежелательных реакций [15]. Международный доказательный обзор Seppi и соавторов систематизировал фармакологические и немедикаментозные подходы к лечению немоторных симптомов, подчеркнув необходимость индивидуальной оценки депрессии, психотических проявлений, когнитивных нарушений, расстройств сна и автономной дисфункции [16]. Одним из наиболее значимых вегетативных осложнений является нейрогенная ортостатическая гипотензия. Grosu и соавторы рассматривают её как результат нарушения автономной сердечно-сосудистой регуляции, способный сопровождаться головокружением, пресинкопальными состояниями, падениями и снижением функциональной самостоятельности [17]. Wyant и Kotagal подчёркивают, что лечение ортостатической гипотензии при болезни Паркинсона требует оценки лекарственных факторов, потребления жидкости, сопутствующих заболеваний и риска гипертензии в положении лёжа. Следовательно, универсального подхода к коррекции данного состояния не существует [18].

При нарушениях сна необходимо разграничивать инсомнию, дневную сонливость, расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз и нарушения сна, связанные с ночными моторными флуктуациями. Клинические рекомендации Американской академии медицины сна предусматривают меры обеспечения безопасности спального пространства и индивидуальное рассмотрение фармакологических вмешательств [19]. По мере прогрессирования заболевания значительное место занимают моторные флуктуации. Regensburger и соавторы подчёркивают, что колебания двигательного состояния могут

сопровождаться изменениями тревожности, настроения, болевой чувствительности, вегетативных симптомов и когнитивной активности, формируя комплекс моторных и немоторных флуктуаций [20]. Рациональная дофаминергическая терапия остаётся ведущим направлением лечения двигательных нарушений. В рекомендациях Американской академии неврологии леводопа рассматривается как наиболее эффективный препарат для симптоматической коррекции ранней двигательной дисфункции [21]. Вместе с тем исследование LEAP не подтвердило наличие убедительного болезнь-модифицирующего эффекта более раннего начала леводопы, что подчёркивает необходимость выбирать время назначения препарата на основании клинических потребностей пациента [22]. В обновлённом доказательном обзоре MDS 2025 года были рассмотрены 102 рандомизированных исследования лечения моторных флуктуаций. Авторы выделили несколько эффективных и вероятно эффективных вмешательств, включая лекарственные препараты, инфузионные технологии и глубинную стимуляцию мозга [23].

Развитие систем непрерывной доставки леводопы направлено на уменьшение колебаний дофаминергической стимуляции. В исследовании Soileau и соавторов непрерывная подкожная инфузия фослеводопы и фоскарбидопы продемонстрировала возможность уменьшения периодов выключения двигательной активности [24]. Исследование BouNDless, проведённое Espay и соавторами, подтвердило эффективность непрерывной подкожной инфузии леводопы и карбидопы по отдельным показателям моторных флуктуаций у отобранных пациентов [25]. При выраженных моторных осложнениях применяется глубинная стимуляция мозга. В исследовании EARLYSTIM было показано, что нейростимуляция в сочетании с медикаментозной терапией может улучшать качество жизни отдельных пациентов с относительно ранними двигательными осложнениями [26]. В рандомизированном сравнительном исследовании Follett и соавторов стимуляция субталамического ядра и внутреннего сегмента бледного шара обеспечивала сопоставимые результаты улучшения ряда двигательных характеристик при различиях некоторых когнитивных и эмоциональных исходов [27].

Новой технологией становится адаптивная глубинная стимуляция, при которой параметры электрического воздействия изменяются в зависимости от регистрируемых нейрофизиологических сигналов. В пилотном исследовании Oehrn и соавторов продемонстрирована осуществимость подобного подхода, однако небольшая выборка ограничивает возможность обобщения результатов [28]. Нейрореабилитация также является важной составляющей комплексного лечения. Метаанализ El Hayek и соавторов подтвердил значение физических вмешательств для улучшения определённых показателей ходьбы, равновесия и функционального состояния [29]. В исследовании van der Kolk и соавторов была продемонстрирована возможность выполнения домашних аэробных тренировок с дистанционным наблюдением у пациентов с болезнью Паркинсона, что создаёт дополнительные перспективы повышения доступности реабилитации [30]. Schenkman и соавторы изучили влияние высокоинтенсивной аэробной нагрузки на моторные симптомы ранней болезни Паркинсона и выявили результаты, обосновывающие дальнейшие исследования структурированных тренировочных программ [31]. Zoetewei и соавторы продемонстрировали возможности внешней сенсорной подсказки для уменьшения эпизодов застывания походки. При этом эффект преимущественно проявлялся в период непосредственного использования устройства [32]. Систематический обзор Terrens и соавторов 2026 года подчеркнул значение междисциплинарных немедикаментозных вмешательств, включая физиотерапию, эрготерапию, коррекцию нарушений речи и глотания, а также обучение повседневным двигательным стратегиям [33]. Современное понимание прогрессирования болезни Паркинсона основывается на предположении о взаимодействии различных биологических процессов. Irmady и Przedborski подчёркивают значение молекулярных и клинических маркеров, а также неоднородность индивидуальных траекторий нейродегенерации [34]. Kempster рассматривает динамику заболевания как постепенное увеличение моторных и немоторных ограничений, причём выраженность прогрессирования существенно зависит от продолжительности наблюдения и используемых

шкал [35]. В опубликованном в 2026 году продольном исследовании Gonzalez-Latapi и соавторов оценивались пятилетние траектории прогрессирования у 345 пациентов с ранней спорадической болезнью Паркинсона и положительным α-синуклеиновым амплификационным тестом. Полученные данные демонстрируют перспективность объединения молекулярных маркеров и функционального стадирования [36]. Morse и соавторы дополнительно сравнили течение α-синуклеин-положительной LRRK2-ассоциированной болезни Паркинсона и спорадических форм. Исследование продемонстрировало различия некоторых исходных характеристик, но не выявило существенных различий отдельных продольных траекторий после сопоставления групп [37].

Действующие рекомендации NICE подчёркивают необходимость систематической оценки двигательных и немоторных симптомов, рационального использования лекарственных средств, своевременного направления к профильным специалистам и участия мультидисциплинарной команды [38].

Материалы и методы. Работа выполнена в формате аналитического обзора научной литературы с последующей разработкой авторской концептуальной модели комплексной клинико-неврологической оценки болезни Паркинсона. Информационную основу составили международные клинические рекомендации, проспективные когортные исследования, рандомизированные контролируемые испытания, метаанализы, систематические обзоры и исследования молекулярных биомаркеров. Анализ охватывал публикации 1967–2026 годов, при этом основное внимание уделялось исследованиям последних десяти лет. Более ранние работы включались при наличии фундаментального значения для диагностики, оценки когнитивных осложнений и развития нейрохирургических методов. В русскоязычной терминологии указанные понятия соответствовали болезни Паркинсона, двигательным и немоторным симптомам, когнитивным нарушениям, вегетативной дисфункции, моторным флуктуациям, α-синуклеиновым биомаркерам, глубинной стимуляции мозга и нейрореабилитации. Для анализа клинической картины выделялись брадикинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная нестабильность, нарушения ходьбы, застывания движений, моторные флуктуации и дискинезии. Немоторные нарушения оценивались с учётом состояния когнитивных функций, эмоционального статуса, сна, автономной регуляции, болевых проявлений и функциональной самостоятельности.

В качестве основных инструментов клинической оценки рассматривались критерии MDS, MDS-UPDRS, шкала Hoehn–Yahr, Монреальская шкала когнитивной оценки, показатели качества жизни и специализированные опросники немоторной симптоматики. Диагностические возможности молекулярных биомаркеров анализировались отдельно от традиционной клинической оценки, поскольку современные исследовательские биологические критерии не полностью эквивалентны действующим диагностическим подходам. При сравнении терапевтических методов рассматривались симптоматическая эффективность, ограничения применения, вероятность нежелательных реакций, влияние на функциональное состояние и возможность индивидуализации лечения.

Для оценки нейрохирургических подходов анализировались исследования стимуляции субталамического ядра, внутреннего сегмента бледного шара и адаптивных систем нейромодуляции. Для анализа реабилитации использовались исследования физических упражнений, тренировки ходьбы, сенсорных подсказок, коррекции равновесия и мультидисциплинарного сопровождения пациентов. На основании качественной интеграции опубликованных данных разработана авторская концептуальная модель PARK-FUNCTION, направленная на систематизацию клинических, неврологических, функциональных и биологических параметров. Модель не представляет собой валидированную диагностическую или прогностическую шкалу. Настоящая работа не является систематическим обзором по методологии PRISMA. Независимая оценка риска систематической ошибки всех включённых исследований, статистическое объединение первичных данных и собственный метаанализ не проводились. Собственная клиническая выборка пациентов отсутствовала. Все количественные результаты приводятся по опубликованным исследованиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-патогенетическая характеристика двигательных нарушений. Проведённый анализ позволяет выделить несколько основных механизмов формирования двигательного дефицита при болезни Паркинсона. Брадикинезия представляет собой один из наиболее специфичных компонентов синдрома паркинсонизма и характеризуется замедлением движений с прогрессирующим уменьшением амплитуды либо скорости при выполнении повторных двигательных действий. В нейрофизиологическом отношении развитие брадикинезии связано с нарушением дофаминергической регуляции базальных ганглиев и изменением активности таламокортикальных двигательных контуров. Мышечная ригидность представляет собой повышение сопротивления пассивным движениям, которое может сопровождаться феноменом зубчатого колеса. Тремор покоя формируется с участием сложных взаимодействий базально-ганглионарных, таламических, кортикальных и мозжечковых нейрональных сетей. Постуральная нестабильность и нарушения ходьбы имеют более сложный патогенез, поскольку в их развитии участвуют дофаминергические и недофаминергические механизмы. По мере прогрессирования болезни могут формироваться эпизоды застывания походки, уменьшение длины шага, нарушения поворотов, снижение скорости ходьбы и повышенный риск падений. Значение этих проявлений определяется не только выраженностью двигательного дефицита, но и их влиянием на самостоятельность пациента.

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных двигательных синдромов болезни Паркинсона

Двигательный синдром	**Клинические проявления**	**Предполагаемые нейрофизиологические механизмы**	**Функциональные последствия**
Брадикинезия	Замедление движений, уменьшение амплитуды повторных действий	Дисфункция нигростриарной дофаминергической системы	Затруднение самообслуживания и повседневной активности
Мышечная ригидность	Повышение сопротивления пассивным движениям	Нарушение взаимодействия двигательных контуров	Скованность и ограничение подвижности
Тремор покоя	Ритмические непроизвольные движения в покое	Изменение активности базально-ганглионарных и таламических сетей	Ограничение точных двигательных действий
Постуральная нестабильность	Нарушение равновесия и защитных реакций	Мультисистемная двигательная дисфункция	Повышенный риск падений
Застывание походки	Кратковременная невозможность инициировать или продолжить шаг	Нарушение автоматизации и регуляции ходьбы	Падения, ограничение самостоятельной мобильности
Моторные флуктуации	Чередование периодов хорошей и сниженной двигательной активности	Колебания дофаминергической стимуляции	Непредсказуемость функционального состояния
Дискинезии	Непроизвольные избыточные движения	Изменение реакции двигательных сетей на	Нарушение двигательного

		дофаминергическую терапию	контроля и качества жизни

Немоторные проявления и их клиническое значение. Немоторные симптомы являются важной составляющей заболевания и могут возникать на различных этапах его развития. Когнитивная дисфункция характеризуется нарушением внимания, исполнительных функций, скорости обработки информации и зрительно-пространственной деятельности. У части пациентов в дальнейшем возможно развитие деменции, сопровождающейся ограничением самостоятельной повседневной активности. Существенное значение имеют расстройства сна, включая инсомнию, дневную сонливость и расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз. Вегетативные нарушения могут проявляться ортостатической гипотензией, запорами, мочевыми дисфункциями, изменением терморегуляции и другими симптомами. Эмоциональные расстройства включают депрессивные проявления, тревожность, апатию и изменения мотивации. Отдельную клиническую группу составляют психотические симптомы, возникающие при взаимодействии нейродегенеративных процессов, лекарственных факторов и сопутствующих заболеваний. Поскольку многие немоторные проявления не всегда спонтанно сообщаются пациентами, их выявление требует целенаправленного опроса.

Таблица 2. Клинико-неврологическая оценка немоторных нарушений при болезни Паркинсона

Группа нарушений	**Основные проявления**	**Методы оценки**	**Клиническое значение**
Когнитивные	Замедление мышления, нарушения памяти, внимания и исполнительных функций	MoCA, нейропсихологическое исследование	Прогноз функциональной зависимости
Эмоциональные	Депрессия, тревожность, апатия	Клиническое интервью, валидированные опросники	Влияние на качество жизни и приверженность лечению
Нарушения сна	Инсомния, дневная сонливость, расстройство поведения в фазе быстрого сна	Анамнез, специализированные шкалы, полисомнография по показаниям	Утомляемость, травматизм, нарушение восстановления
Вегетативные	Ортостатическая гипотензия, запоры, мочевые нарушения	Ортостатическая проба, автономная оценка	Риск падений и соматических осложнений
Сенсорные	Гипосмия, болевые синдромы	Клиническое обследование, специализированные тесты	Ранние проявления и снижение качества жизни
Психотические	Иллюзии, галлюцинации, бредовые симптомы	Клиническая и психиатрическая оценка	Ограничение возможностей отдельных видов терапии
Речевые и бульбарные	Гипофония, дизартрия, дисфагия	Логопедическая оценка, исследование глотания	Коммуникативные ограничения, риск аспирации

Прогрессирование болезни и факторы неблагоприятного функционального исхода. Прогрессирование болезни Паркинсона характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью. У одних пациентов длительное время преобладают двигательные симптомы с удовлетворительным ответом на терапию. У других относительно рано появляются выраженные постурально-локомоторные нарушения, когнитивный дефицит, вегетативная дисфункция и ограничения самостоятельной деятельности. Возраст начала заболевания, исходная выраженность двигательных нарушений и наличие определённых немоторных симптомов могут иметь прогностическое значение. Когнитивное ухудшение представляет собой один из наиболее значимых факторов последующего ограничения функциональной независимости. Появление частых падений, застываний походки и выраженной ортостатической гипотензии также сопровождается увеличением риска травматизации и утраты самостоятельной мобильности. Наличие патологической α-синуклеиновой затравочной активности позволяет характеризовать определённые молекулярные процессы, но не обеспечивает точного индивидуального прогнозирования сроков наступления инвалидизирующих осложнений. Генетическая неоднородность дополнительно ограничивает применение универсальных прогностических коэффициентов. Поэтому клиническое прогнозирование должно основываться на интеграции возраста, динамики двигательных функций, когнитивного статуса, немоторных проявлений и результатов наблюдения.

Таблица 3. Потенциальные факторы неблагоприятного течения болезни Паркинсона

Фактор	**Клиническое значение**	**Возможный функциональный исход**
Более старший возраст	Повышенная вероятность сопутствующих заболеваний и когнитивных нарушений	Ограничение самостоятельности
Выраженная аксиальная симптоматика	Нарушение ходьбы, равновесия и поворотов	Повышенный риск падений
Повторные эпизоды застывания походки	Нарушение автоматизированных двигательных программ	Снижение мобильности
Умеренное когнитивное нарушение	Нарушение исполнительных и других когнитивных функций	Риск дальнейшего когнитивного ухудшения
Нейрогенная ортостатическая гипотензия	Нарушение автономной сердечно-сосудистой регуляции	Падения, пресинкопальные состояния
Выраженные моторные флуктуации	Нестабильность лекарственного ответа	Увеличение периодов функциональной зависимости
Дисфагия	Нарушение безопасного глотания	Риск аспирационных осложнений
Множественные немоторные симптомы	Мультисистемная клиническая нагрузка	Снижение качества жизни
Генетическая и молекулярная неоднородность	Различные биологические механизмы прогрессирования	Необходимость индивидуальной интерпретации прогноза

Количественные результаты значимых клинических исследований. Результаты опубликованных исследований подтверждают необходимость разграничения различных компонентов прогрессирования заболевания. В многоцентровом исследовании Postuma и соавторов оценивались продромальные клинические признаки и вероятность феноконверсии

у пациентов с изолированным расстройством поведения во сне с быстрыми движениями глаз. В исследовании Siderowf и соавторов была продемонстрирована высокая диагностическая информативность определения патологической α-синуклеиновой активности, но чувствительность теста зависела от генетических и клинических характеристик. В рандомизированном исследовании Emre и соавторов ривастигмин обеспечивал умеренное улучшение когнитивных показателей при деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона. В современных исследованиях инфузионной терапии продемонстрирована возможность уменьшения продолжительности периодов выключения двигательной активности. При анализе реабилитационных вмешательств установлено, что физические упражнения способны улучшать отдельные показатели двигательной функции, но универсальный протокол, обеспечивающий одинаковый эффект у всех пациентов, отсутствует.

Таблица 4. Результаты опубликованных исследований и их клиническая интерпретация

Исследование	**Популяция**	**Основные опубликованные результаты**	**Практическое значение**
Postuma и соавт., 2019	1280 пациентов с изолированным расстройством поведения во сне	Расчётный риск развития явной нейродегенеративной болезни за 12 лет - 73,5%	Подтверждает продромальную значимость синдрома
Siderowf и соавт., 2023	Участники PPMI	Чувствительность α-синуклеинового теста в общей группе болезни Паркинсона - 87,7%; специфичность относительно здорового контроля - 96,3%	Поддерживает дальнейшее развитие молекулярной диагностики
Emre и соавт., 2004	Пациенты с деменцией при болезни Паркинсона	Улучшение по ADAS-cog на 2,1 балла в группе ривастигмина при ухудшении на 0,7 балла в группе плацебо	Умеренная когнитивная польза с риском нежелательных реакций
de Bie и соавт., 2025	Систематический обзор	Включено 102 рандомизированных исследования	Формирует современную доказательную основу лечения моторных флуктуаций
Oehrn и соавт., 2024	4 пациента	Продемонстрирована осуществимость индивидуальной адаптивной стимуляции	Предварительные данные, ограниченные малой выборкой
El Hayek и соавт., 2023	46 исследований, 3905 пациентов	Подтверждена польза отдельных физических вмешательств для двигательных и функциональных исходов	Поддерживает роль структурированной нейрореабилитации
Terrens и соавт., 2026	29 клинических рекомендаций	9 рекомендационных документов соответствовали высокому порогу	Подчёркивает значение междисциплинарной помощи

		качества; в них выявлено 114 рекомендаций	
Gonzalez-Latapi и соавт., 2026	345 пациентов с ранней α-синуклеин-положительной болезнью Паркинсона	Проведён пятилетний анализ клинических и биомаркерных траекторий	Обоснование разработки биологически ориентированных моделей прогрессирования

Современные терапевтические подходы. Фармакологическое лечение болезни Паркинсона направлено прежде всего на коррекцию двигательных проявлений и уменьшение функциональных ограничений. Леводопа остаётся наиболее эффективным препаратом для лечения брадикинезии и ригидности. При прогрессировании заболевания могут возникать флуктуации двигательного ответа, связанные с изменением способности дофаминергической системы поддерживать стабильную нейромедиаторную передачу. Коррекция моторных флуктуаций предусматривает пересмотр схемы леводопы, рассмотрение дополнительных противопаркинсонических препаратов и в отдельных случаях использование систем непрерывной доставки. Существенное значение имеет оценка психоневрологических побочных эффектов, особенно при применении агонистов дофаминовых рецепторов у пациентов с когнитивными нарушениями. При развитии деменции может рассматриваться терапия ингибиторами холинэстеразы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При ортостатической гипотензии необходима оценка сопутствующих заболеваний, лекарственной нагрузки и возможностей немедикаментозной коррекции. При расстройствах сна требуется дифференциация различных причин симптомов и выбор специализированного лечения. Глубинная стимуляция мозга рассматривается у тщательно отобранных пациентов с выраженными моторными осложнениями, сохраняющимися несмотря на оптимизированную медикаментозную терапию. Нейрореабилитация должна включать восстановление двигательной активности, равновесия, ходьбы и повседневных навыков.

Таблица 5. Персонализированные подходы к лечению основных клинических проявлений болезни Паркинсона

Клиническая проблема	**Основные направления лечения**	**Дополнительные условия**
Брадикинезия и ригидность	Индивидуализированная дофаминергическая терапия	Контроль лекарственного ответа
Тремор покоя	Оптимизация противопаркинсонических препаратов	При рефрактерности - специализированная оценка
Моторные флуктуации	Коррекция схемы леводопы, дополнительные препараты, инфузионные системы	Оценка продолжительности периодов включения и выключения
Дискинезии	Пересмотр дофаминергической терапии, специализированные методы	Баланс между мобильностью и непроизвольными движениями
Когнитивные нарушения	Нейропсихологическая оценка, коррекция лекарств, терапия по показаниям	Определение степени функционального ограничения
Ортостатическая гипотензия	Индивидуальные немедикаментозные и лекарственные мероприятия	Контроль гипертензии лёжа и риска падений
Расстройства сна	Диагностика типа нарушения сна и целевая терапия	Особое внимание безопасности при

		расстройстве поведения во сне
Застывания походки	Тренировка ходьбы, внешние сенсорные подсказки, коррекция терапии	Оценка эффективности во время реального использования
Выраженные моторные осложнения	Рассмотрение глубинной стимуляции мозга	Предоперационная когнитивная и психиатрическая оценка
Функциональная зависимость	Мультидисциплинарная нейрореабилитация	Индивидуальные цели, участие семьи и ухаживающих лиц

Авторская концептуальная модель PARK-FUNCTION. На основании проведённого анализа разработана концептуальная модель PARK-FUNCTION, предназначенная для комплексной оценки болезни Паркинсона с учётом двигательных, немоторных, когнитивных, функциональных и биологических характеристик. Модель предусматривает последовательное определение клинического фенотипа, диагностику немоторной симптоматики, оценку двигательных осложнений, анализ функциональной самостоятельности и разработку индивидуального лечебного плана. Отдельным компонентом является определение необходимости специализированных методов лечения, включая инфузионные системы и глубинную стимуляцию мозга. Важное значение имеет динамическая оценка результата терапии и выявление осложнений, не отражающихся в обычном моторном осмотре.

Таблица 6. Концептуальная модель PARK-FUNCTION для комплексного ведения болезни Паркинсона

Домен	**Основные оцениваемые параметры**	**Клиническая задача**
P - Parkinsonian phenotype	Брадикинезия, ригидность, тремор, асимметрия симптомов	Характеристика клинического фенотипа
A - Autonomic status	Ортостатическая гипотензия, кишечная и мочевая дисфункция	Выявление автономных осложнений
R - Risk of progression	Возраст, когнитивные нарушения, падения, аксиальная симптоматика	Качественная оценка риска прогрессирования
K - Kinetic fluctuations	Периоды включения и выключения, дискинезии	Оптимизация лекарственного лечения
F - Functional independence	Самообслуживание, мобильность, бытовая активность	Оценка повседневных ограничений
U - Unified neurological assessment	MDS-UPDRS, Hoehn–Yahr, неврологический статус	Стандартизированное наблюдение
N - Nonmotor manifestations	Сон, настроение, боль, когнитивные и психотические симптомы	Комплексная диагностика немоторных нарушений
C - Cognitive status	Внимание, память, исполнительные функции	Оценка когнитивного прогрессирования
T - Therapeutic response	Ответ на препараты, переносимость, осложнения	Индивидуализация фармакотерапии

I - Individualized advanced treatment	Инфузионная терапия, нейростимуляция	Определение специализированных лечебных возможностей
O - Outcomes and monitoring	Боль, функция, качество жизни, падения	Оценка клинических результатов
N - Neurorehabilitation	Ходьба, равновесие, физическая активность, речь и глотание	Сохранение функциональной самостоятельности

Обсуждение. Результаты проведённого анализа свидетельствуют, что болезнь Паркинсона необходимо рассматривать как мультисистемное нейродегенеративное заболевание, клинические проявления которого определяются взаимодействием дофаминергических и недофаминергических механизмов. Bloem и соавторы подчёркивают, что современные подходы к болезни Паркинсона должны учитывать разнообразие двигательных, когнитивных, вегетативных и эмоциональных проявлений. Подобная концепция существенно расширяет традиционную модель заболевания, основанную исключительно на нарушении нигростриарной дофаминергической передачи [1]. Tanner и Ostrem также рассматривают клиническую гетерогенность болезни как один из основных факторов, определяющих сложность диагностики и лечения. Авторы подчёркивают значение последовательного клинического обследования и индивидуального выбора терапии [2]. Прогноз Su и соавторов относительно увеличения глобального числа пациентов свидетельствует о необходимости расширения специализированной неврологической помощи и внедрения функциональных программ длительного наблюдения [3]. Важнейшей основой диагностики остаются критерии Postuma и соавторов. Их применение позволяет разграничивать типичную болезнь Паркинсона и альтернативные формы паркинсонизма, что принципиально важно при выборе лечения [4]. Исследовательские критерии продромальной болезни Паркинсона, предложенные Berg и соавторами, открыли новые возможности для изучения ранних стадий заболевания. Вместе с тем их использование не означает, что у пациента с отдельным продромальным симптомом обязательно сформируется клиническая болезнь Паркинсона [5].

Исследование Postuma и соавторов продемонстрировало высокую вероятность последующего развития α-синуклеинопатии у пациентов с изолированным расстройством поведения во сне с быстрыми движениями глаз. Эти данные подтверждают значимость длительного наблюдения за соответствующими группами пациентов [6]. Молекулярная диагностика формирует новые возможности для раннего выявления патологических процессов. В исследовании Siderowf и соавторов был показан высокий потенциал α-синуклеинового амплификационного теста, однако его чувствительность оказалась неодинаковой в различных клинических и генетических группах [7]. Классификация SynNeurGe, предложенная Höglinger и соавторами, отражает переход к более детальной биологической характеристике заболевания [8]. Интегрированная система стадирования Simuni и соавторов также предусматривает оценку биологических процессов и функционального состояния. Однако данные подходы требуют дальнейшей проверки и не должны рассматриваться как полноценная замена действующей клинической диагностики [9]. Goldman подчёркивает, что немоторные симптомы являются закономерной составляющей болезни Паркинсона, поскольку нейродегенеративный процесс затрагивает многочисленные нейрональные и нейромедиаторные системы [10]. Chaudhuri и соавторы ранее показали, что немоторные проявления нередко оказываются недостаточно диагностированными и существенно влияют на качество жизни пациентов [11].

Стандартизированное применение MDS-UPDRS позволяет более полно регистрировать клинические проявления, однако для отдельной оценки когнитивных и других немоторных функций могут потребоваться дополнительные исследования [12]. Классификация Hoehn–Yahr сохраняет клиническую полезность для общей оценки двигательной стадии, но её недостаточно для полноценного определения функциональной тяжести заболевания [13]. В когнитивной сфере особое значение имеют критерии Litvan и

соавторов, позволяющие выделять умеренные когнитивные нарушения до формирования деменции. Подобная ранняя оценка может способствовать своевременному планированию медицинской и социальной помощи [14]. Рандомизированное исследование Emre и соавторов подтвердило умеренную эффективность ривастигмина при деменции, связанной с болезнью Паркинсона. Однако выраженность эффекта необходимо сопоставлять с риском тошноты, рвоты и других побочных реакций [15]. Систематический обзор Seppi и соавторов продемонстрировал значительные различия доказательной эффективности методов лечения немоторных нарушений. Поэтому единая универсальная фармакологическая схема не может использоваться для всех пациентов [16]. Нейрогенная ортостатическая гипотензия представляет самостоятельную клиническую проблему. Grosu и соавторы подчёркивают её влияние на повседневную активность и риск падений [17]. Wyant и Kotagal дополнительно указывают на необходимость индивидуального подбора терапии с учётом гипертензии в положении лёжа, сопутствующих заболеваний и влияния лекарственных средств [18]. При нарушениях сна рекомендации Howell и соавторов предусматривают комплексную оценку причин симптомов, применение мер безопасности и индивидуальное рассмотрение медикаментозной терапии [19]. Моторные и немоторные флуктуации необходимо оценивать совместно. Regensburger и соавторы подчёркивают, что периоды снижения эффективности дофаминергического лечения могут сопровождаться не только брадикинезией, но и тревожностью, болью, усталостью и другими изменениями состояния [20]. Рекомендации Pringsheim и соавторов поддерживают применение леводопы как основного эффективного средства лечения двигательных нарушений ранней болезни Паркинсона [21]. Исследование Verschuur и соавторов не подтвердило убедительного болезнь-модифицирующего действия ранней леводопы. Следовательно, её назначение должно определяться выраженностью симптомов и функциональными потребностями пациента [22]. Обновлённый доказательный обзор de Bie и соавторов систематизировал широкий спектр методов лечения моторных флуктуаций и подтвердил наличие нескольких эффективных фармакологических и аппаратных вмешательств [23]. Исследование Soileau и соавторов показало возможности непрерывной подкожной доставки фослеводопы и фоскарбидопы при выраженных моторных осложнениях [24]. Рандомизированное исследование BouNDless подтвердило преимущества непрерывной подкожной доставки леводопы и карбидопы по отдельным показателям периодов включения и выключения. Однако подобные системы требуют специального наблюдения и не предназначены для всех пациентов [25]. Глубинная стимуляция мозга занимает значимое место в лечении моторных осложнений. В исследовании EARLYSTIM было продемонстрировано улучшение качества жизни после нейростимуляции в сочетании с медикаментозной терапией у тщательно отобранных пациентов [26]. Сравнительное исследование Follett и соавторов показало, что стимуляция субталамического ядра и внутреннего сегмента бледного шара может обеспечивать сходные двигательные результаты, но различаться по некоторым когнитивным, эмоциональным и лекарственным характеристикам [27]. Пилотное исследование Oehrn и соавторов подтвердило техническую возможность адаптивной глубинной стимуляции. Вместе с тем небольшая численность участников и специфические условия исследования не позволяют сделать окончательные выводы о её сравнительной эффективности [28]. Реабилитационные вмешательства также должны рассматриваться как обязательная составляющая комплексного лечения. Метаанализ El Hayek и соавторов подтверждает возможности физических программ в улучшении двигательного и функционального состояния [29]. Исследование van der Kolk и соавторов продемонстрировало перспективность домашних аэробных тренировок с дистанционным наблюдением. Это особенно важно для пациентов, имеющих ограниченный доступ к специализированным реабилитационным центрам [30]. Schenkman и соавторы показали перспективность высокоинтенсивной аэробной нагрузки, однако полученные результаты требуют дальнейшей проверки для установления её влияния на долгосрочное прогрессирование заболевания [31]. Zoetewei и соавторы продемонстрировали клиническую полезность внешних подсказок при застываниях походки. В то же время отсутствие выраженного остаточного эффекта после прекращения

использования устройства подчёркивает необходимость разграничения симптоматической помощи и устойчивого восстановления двигательного контроля [32]. Систематический обзор Terrens и соавторов 2026 года подтвердил значение мультидисциплинарных немедикаментозных мероприятий и выявил различия в уровне уверенности рекомендаций для отдельных видов помощи [33]. Irmady и Przedborski подчёркивают необходимость объединения клинических, молекулярных и биомаркерных данных при изучении прогрессирования болезни Паркинсона. При этом биологическая гетерогенность заболевания затрудняет разработку универсального прогностического инструмента [34]. Kempster также указывает, что индивидуальные траектории прогрессирования могут различаться по клиническим и временным характеристикам, а потому динамическое наблюдение имеет самостоятельное диагностическое значение [35].

Продольное исследование Gonzalez-Latapi и соавторов позволило оценить пятилетнее прогрессирование в α-синуклеин-положительной популяции ранней болезни Паркинсона. Подобные исследования формируют научную основу для дальнейшей оценки биологически ориентированных систем стадирования [36]. Morse и соавторы показали, что у α-синуклеин-положительных пациентов с LRRK2-ассоциированной болезнью Паркинсона некоторые траектории прогрессирования могут быть сопоставимы со спорадическими формами после учёта исходных характеристик. Это подтверждает сложность прогностической интерпретации отдельного генетического варианта [37]. Рекомендации NICE подчёркивают значение последовательного клинического наблюдения, индивидуального подбора лекарственной терапии и комплексного участия специалистов различного профиля [38].

Заключение. Болезнь Паркинсона представляет собой прогрессирующее мультисистемное нейродегенеративное заболевание, клиническая картина которого определяется взаимодействием двигательных, когнитивных, вегетативных, эмоциональных и других немоторных нарушений. Основой клинической диагностики остаётся выявление брадикинезии в сочетании с мышечной ригидностью либо тремором покоя при последовательной оценке дополнительных диагностических признаков. Немоторные симптомы являются важными компонентами заболевания и нередко существенно определяют функциональное состояние и качество жизни пациентов. Когнитивное ухудшение, ортостатическая гипотензия, нарушения сна, постуральная нестабильность и моторные флуктуации требуют самостоятельной оценки и целенаправленного лечения. Современные молекулярные методы, включая определение патологической затравочной активности α-синуклеина, позволяют исследовать отдельные биологические характеристики болезни Паркинсона, однако пока не заменяют комплексное клиническое обследование. Фармакологическое лечение должно основываться на индивидуальной оценке двигательных симптомов, функциональных потребностей, лекарственного ответа и риска нежелательных реакций. При выраженных моторных осложнениях возможно применение непрерывных систем доставки дофаминергических препаратов и глубинной стимуляции мозга у тщательно отобранных пациентов. Мультидисциплинарная нейрореабилитация является важным компонентом долгосрочного ведения и должна включать восстановление ходьбы, равновесия, повседневной активности, коммуникации и других функций. Разработанная авторская модель PARK-FUNCTION объединяет клинические, неврологические, биологические и функциональные характеристики болезни Паркинсона в единую концепцию комплексной оценки. Дальнейшие исследования должны быть направлены на проспективную валидацию данной модели, уточнение прогностических факторов и определение оптимальных персонализированных стратегий лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bloem B. R., Okun M. S., Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2021;397(10291):2284–2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
2. Tanner C. M., Ostrem J. L. Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2024;391(5):442–452. DOI: 10.1056/NEJMra2401857.

3. Su D., Cui Y., He C., et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: Modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ*. 2025;388. DOI: 10.1136/bmj-2024-080952.
4. Postuma R. B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.
5. Berg D., Postuma R. B., Adler C. H., et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431.
6. Postuma R. B., Iranzo A., Hu M., et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: A multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744–759. DOI: 10.1093/brain/awz030.
7. Siderowf A., Concha-Marambio L., Lafontant D. E., et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α-synuclein seed amplification: A cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2023;22(5):407–417. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00109-6.
8. Höglinger G. U., Adler C. H., Berg D., et al. A biological classification of Parkinson's disease: The SynNeurGe research diagnostic criteria. *The Lancet Neurology*. 2024;23(2):191–204. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00404-0.
9. Simuni T., Chahine L. M., Poston K., et al. A biological definition of neuronal α-synuclein disease: Towards an integrated staging system for research. *The Lancet Neurology*. 2024;23(2):178–190. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00405-2.
10. Goldman J. G. Non-motor Symptoms and Treatments in Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics*. 2025;43(2):291–317. DOI: 10.1016/j.ncl.2024.12.008.
11. Chaudhuri K. R., Healy D. G., Schapira A. H. V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2006;5(3):235–245. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
12. Goetz C. G., Tilley B. C., Shaftman S. R., et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008;23(15):2129–2170. DOI: 10.1002/mds.22340.
13. Hoehn M. M., Yahr M. D. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–442. DOI: 10.1212/WNL.17.5.427.
14. Litvan I., Goldman J. G., Tröster A. I., et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*. 2012;27(3):349–356. DOI: 10.1002/mds.24893.
15. Emre M., Aarsland D., Albanese A., et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(24):2509–2518. DOI: 10.1056/NEJMoa041470.
16. Seppi K., Chaudhuri K. R., Coelho M., et al. Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease-An Evidence-Based Medicine Review. *Movement Disorders*. 2019;34(2):180–198. DOI: 10.1002/mds.27602.
17. Grosu C., Noea O., Maștaleru A., Ignat E. B., Leon M. M. Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease-A Narrative Review of Diagnosis and Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(2):630. DOI: 10.3390/jcm14020630.
18. Wyant K. J., Kotagal V. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Therapeutic considerations. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2025;18:17562864251363292. DOI: 10.1177/17562864251363292.
19. Howell M., Avidan A. Y., Foldvary-Schaefer N., et al. Management of REM sleep behavior disorder: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2023;19(4):759–768.
20. Regensburger M., Csoti I., Jost W. H., et al. Motor and non-motor fluctuations in Parkinson's disease: The knowns and unknowns of current therapeutic approaches. *Journal of Neural Transmission*. 2026;133:309–324. DOI: 10.1007/s00702-025-02990-4.

21. Pringsheim T., Day G. S., Smith D. B., et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease: Practice Guideline Summary. *Neurology*. 2021;97(20):942–957. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012868.
22. Verschuur C. V. M., Suwijn S. R., Boel J. A., et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):315–324. DOI: 10.1056/NEJMoa1809983.
23. de Bie R. M. A., Katzenschlager R., Swinnen B. E. K. S., et al. Update on Treatments for Parkinson's Disease Motor Fluctuations-An International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review. *Movement Disorders*. 2025;40(5):776–794. DOI: 10.1002/mds.30162.
24. Soileau M. J., Aldred J., Budur K., et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: A randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2022;21(12):1099–1109. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00400-8.
25. Espay A. J., Stocchi F., Pahwa R., et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): A phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *The Lancet Neurology*. 2024;23(5):465–476. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00052-8.
26. Schuepbach W. M. M., Rau J., Knudsen K., et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(7):610–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158.
27. Follett K. A., Weaver F. M., Stern M., et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(22):2077–2091. DOI: 10.1056/NEJMoa0907083.
28. Oehrn C. R., Cernera S., Hammer L. H., et al. Chronic adaptive deep brain stimulation versus conventional stimulation in Parkinson's disease: A blinded randomized feasibility trial. *Nature Medicine*. 2024;30:3345–3356. DOI: 10.1038/s41591-024-03196-z.
29. El Hayek M., Lobo Jofili Lopes J. L. M., LeLaurin J. H., et al. Type, Timing, Frequency, and Durability of Outcome of Physical Therapy for Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2023;6(7). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24860.
30. van der Kolk N. M., de Vries N. M., Kessels R. P. C., et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: A double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2019;18(11):998–1008. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30285-6.
31. Schenkman M., Moore C. G., Kohrt W. M., et al. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2018;75(2):219–226. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3517.
32. Zoetewei D., Herman T., Ginis P., et al. On-Demand Cueing for Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Movement Disorders*. 2024;39(5):876–886. DOI: 10.1002/mds.29762.
33. Terrens A. F., Taylor N. F., Lewis A., Harding K., Morris M. E. Non-Pharmacological and Non-Surgical Management of Parkinson's Disease: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2026;13(5):1147–1165. DOI: 10.1002/mdc3.70453.
34. Irmady K., Przedborski S. Progression in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2026;16(6). DOI: 10.1101/cshperspect.a041641.
35. Kempster P. A. Understanding the progression of Parkinson's disease: A review. *BMJ Neurology Open*. 2025;7(2). DOI: 10.1136/bmjno-2025-001215.
36. Gonzalez-Latapi P., Gochanour C., Choi S. H., et al. Five-Year Disease Progression in Synuclein Seeding Positive Sporadic Parkinson's Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2026;13(9):1791–1806. DOI: 10.1002/acn3.70323.

37. Morse L. A., Choi S. H., Gochanour C., et al. Clinical Progression in Alpha-Synuclein Positive LRRK2-PD and Sporadic Parkinson's Disease: A Longitudinal Analysis. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2026;13(9):2216–2224. DOI: 10.1002/mdc3.70640.
38. National Institute for Health and Care Excellence. *Parkinson's Disease in Adults: Diagnosis and Management*. NICE Guideline NG71. London: NICE; 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ng71