

Немоторные нарушения при болезни Паркинсона, их влияние на качество жизни пациентов

О.В. Шаленко, С.А. Крижановский, И.Н. Карабань
 ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В обзорной статье приведены современные представления о немоторных проявлениях клинической симптоматики при болезни Паркинсона, их влияние на качество жизни пациента. Рассмотрен широкий спектр немоторных симптомов при болезни Паркинсона, в том числе симптомов, развивающихся в течение длительного лечения леводопасодержащими препаратами. Обсуждаются новые диагностические возможности для выявления немоторных симптомов и методы коррекции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, качество жизни.

Согласно общепринятому в настоящее время определению, болезнь Паркинсона (G20) — это хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных, расстройств сна и бодрствования) [31, 32]. Болезнью Паркинсона (БП) страдают приблизительно 1-2% населения в возрасте старше 65 лет и до 3-5% людей старше 85 лет. Ожидается рост распространенности БП в связи с увеличением средней продолжительности жизни населения планеты [4]. Несмотря на то, что немоторные симптомы (НМС) широко представлены у больных БП, они недостаточно диагностируются в клинической практике из-за отсутствия активных жалоб со стороны пациента, а также ввиду отсутствия целенаправленного опроса врачами-неврологами [2]. Это приводит к тому, что немоторные проявления БП зачастую остаются нераспознанными, а в случаях отсутствия адекватного

лечения оказывают негативное влияние на качество жизни пациента. Отдельные немоторные симптомы БП могут являться частой причиной госпитализации пациента, повышая затраты на лечение в 4 раза [3, 18, 19].

Недавний международный опрос выявил, что до 62% НМС при БП не диагностируются во время визита к врачу, поскольку пациенты не связывают их с симптомами основного заболевания [1]. Так, в исследовании с использованием «Анкет немоторных симптомов» (Non-Motor Symptom Questionnaire — NMSQ) пациенты с БП предъявляли 9 из 12 разных НМС, которые ранее не были объектом внимания на предыдущих визитах у врача [9].

Впервые НМС при БП были систематизированы и подробно описаны в 2006 году K.R. Chaudhuri и соавт. [3]. Неослабевающий клинический и научный интерес к НМС обусловлен их высокой частотой и значительным влиянием на качество жизни пациента с БП [7]. В клинический симптомокомплекс НМС включают: нервно-психические расстройства (эмоционально-тревожные, когнитивные, психические, поведенческие), нарушения сна и бодрствования, дисфункцию вегетативной системы, сенсорные расстройства, усталость и др. [1, 2, 9, 14, 16].

НМС при БП наблюдаются не только на поздних, но и на ранних стадиях заболевания, а некоторые симптомы, такие как гипо-

© О.В. Шаленко, С.А. Крижановский, И.Н. Карабань

смия, констипация, расстройства поведения во время быстрого сна и депрессия, развиваются более чем за 10 лет до появления классических моторных симптомов [3]. В связи с этим считают, что НМС во многом отражают «премоторную» стадию заболевания и делают клиническую диагностику БП на этой стадии практически невозможной [16, 17]. На более прогрессирующих стадиях БП НМС наблюдаются у большинства пациентов на фоне леводопатерапии с моторными флюктуациями, проявляясь на фоне ограниченной двигательной активности пациента (период «выключения») или при оптимальной двигательной активности (период «включения») [15].

Установлено, что НМС наблюдаются у 90% пациентов с БП в течение всех этапов развития заболевания [5]. Shulman и соавт., обследовав 99 пациентов с БП без деменции, сообщили, что более половины пациентов имели по крайней мере два НМС и 25% — более трех [5]. В недавнем исследовании с участием 49 пациентов с БП McKinlay и соавт. выявили в 77% случаев один и более НМС, в то время как 46% пациентов имели три и более симптомов [6]. В исследовании PRiAMO, проведенном в 2009 году, с участием 1072 пациентов с БП выявлено, что в 98,6% случаев выявляется по крайней мере один НМС. Частота НМС увеличивается с тяжестью заболевания, и пациенты с когнитивным дефицитом имеют больше НМС, чем без него [32]. В последнем исследовании с использованием «Шкалы немоторных симптомов» (Non-Motor Symptoms Scale — NMSS) только 2 из 411 пациентов с БП сообщили об отсутствии НМС [7].

НМС сопровождают все стадии БП, будучи значительным фактором, влияющим на качество жизни пациента. Показано, что частота НМС увеличивается в течение всего периода развития заболевания [2]. Так, в клинко-морфологическом исследовании, проведенном Банком мозга Великобритании (UK brain bank) в 2008 году, сообщается, что из когорты 433 пациентов 91 (21%) пациент обратился по поводу НМС до установления диагноза БП, что привело к большому количеству неверных диагнозов и к задержке начала патогенетически обоснованного лечения [8]. По данным Shulman L.M. и соавт., распространенность НМС достигает 88% после 7 лет прогрессирования заболевания [5]. В недавнем международном исследовании показано, что НМС, такие как констипация, дисфункция мочевого пузыря и чувство то-

ски, встречаются более чем у половины пациентов, значительно распространены у пациентов с БП, по сравнению с контрольной группой, и коррелируют с длительностью заболевания [3, 9].

В табл. 1 представлены основные НМС, характерные для пациентов с БП.

Многие НМС, такие как депрессия, могут приводить пациентов с БП к значительной

Таблица 1 Комплекс немоторных симптомов при болезни Паркинсона (K.R. Chaudhuri et al., 2011) [14]

<i>Нервно-психические симптомы</i> Депрессия Тревога Панические атаки, панинг Апатия Галлюцинации, иллюзии, спутанность сознания Бред (возможно, спровоцирован приемом лекарств) Когнитивные нарушения (деменция, умеренные когнитивные нарушения) Синдром дофаминовой дисрегуляции (леводопаиндуцированный) Расстройство контроля над импульсами (индуцирован приемом дофаминергических препаратов)	<i>Нарушение сна</i> Синдром «беспокойных ног» Периодические движения конечностями Расстройства поведения во время быстрого сна Бред (REM-фазы) (возможный премоторный симптом) Нарушение дыхания во время сна Чрезмерная дневная сонливость, нарколепсия по типу «атаки сна» Бессонница Двигательные расстройства вне REM-фазы сна
<i>Желудочно-кишечные симптомы</i> Слюнотечение Нарушение глотания Тошнота Агевзия Рефлюкс, рвота Констипация Недержание кала	<i>Симптомы вегетативной дисрегуляции</i> Дисфункция мочевого пузыря (частые и императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия) Потливость Ортоstaticкая гипотензия Сексуальная дисфункция
<i>НМС, индуцированные приемом дофаминергических препаратов</i> Галлюцинации, психозы, бред Синдром дофаминовой дисрегуляции Расстройство контроля над импульсами	<i>Усталость</i> Центрального происхождения (связана с вегетативной дисфункцией) Периферического происхождения
<i>Другие НМС, индуцированные приемом дофаминергических препаратов</i> Кожные проявления Эритематоз Отек голени Одышка Фиброзные осложнения	<i>Немоторные флюктуации</i> Вегетативная дисфункция Сенсорные проявления/боль Когнитивные/психические проявления Туман перед глазами
<i>Сенсорные симптомы</i> Боль Нарушение обоняния Гипосмия Нарушение зрения (туман перед глазами, двоение, контрастная чувствительность)	<i>Другие симптомы</i> Снижение массы тела Увеличение массы тела (возможно, спровоцировано лекарствами)

несостоятельности и ухудшению качества жизни [10]. В одномоментном международном исследовании с участием несколько сотен пациентов на всех стадиях заболевания K.R. Chaudhuri и соавт. оценивали НМС с помощью NMSS [11]. Было проведено сопоставление с показателями Опросника PDQ-39 (39-item Parkinson Disease Questionnaire) [12], качества жизни, показавшее ухудшение при большей выраженности НМС.

Показано, что в основе развития немоторных проявлений лежит многогранный нейродегенеративный процесс, связанный не только с дофаминергической, адренергической, серотонинергической и холинергической нейротрансмиттерными системами [13], но и с другими структурами ЦНС (ядра ствола, гипоталамуса, ретикулярная формация, кора полушарий головного мозга). Известно, что значительная часть НМС резистентна к препаратам леводопы, поэтому недофаминергическая терапия играет важную роль в лечении большинства НМС [2]. Относительно небольшой эффект дофаминергической терапии по отношению к НМС позволяет предположить, что недофаминергические функциональные системы имеют более значительное влияние на развитие нарушений этих симптомов [29, 30]. Установлено также, что немоторные проявления нередко возникают или усиливаются под действием противопаркинсонических препаратов [16, 17].

Как было отмечено выше, спектр **нервно-психических нарушений** при БП включает: депрессию, апатию, тревогу, обсессивно-компульсивный синдром, аффективную лабильность, ангедонию.

Депрессия. Нейропсихический синдром, который значительно влияет на социальную адаптацию и качество жизни, характеризуется патологически сниженным настроением с пессимистической оценкой себя и своего положения в окружающей действительности, замедлением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением инициативы и соматовегетативными нарушениями [20]. Установлено, что до 45% пациентов с БП страдают депрессией, которая проявляется в основном большим депрессивным расстройством (17%), малым депрессивным расстройством (22%) и дистимией (13%) [21-23]. Депрессия при БП носит эндогенный и экзогенный характер. Эндогенная природа депрессии обусловлена дефицитом моноаминов, характерным для данного заболевания;

экзогенная депрессия связана с реакцией пациента на неуклонно прогрессирующее хроническое заболевание, неблагоприятные социально-экономические перспективы, изменения во взаимоотношениях с коллегами и родственниками [24]. Симптомы депрессии могут предшествовать двигательным проявлениям БП, а ее выраженность не коррелирует с тяжестью последних, поэтому угнетенное настроение нельзя считать лишь психологической реакцией на тяжелое инвалидизирующее заболевание, хотя данный фактор может иметь значение, особенно на ранних стадиях заболевания [33].

Депрессия при БП часто не диагностируется. Это объясняется некоторыми общими чертами, характерными для депрессивного синдрома и БП, в первую очередь уменьшением психомоторной активности, повышенной утомляемостью, снижением аппетита, снижением либидо, гипосмией, нарушением внимания, расстройством сна [24].

У больных с моторными флюктуациями встречается интермиттирующая депрессия периода «выключения», которая сопровождается нарастанием двигательных нарушений в период прекращения действия очередной дозы леводопасодержащего препарата. В части случаев на фоне моторных флюктуаций наблюдается закономерная смена депрессии и маниакальных состояний [25].

Депрессивный синдром у пациентов с БП ухудшает показатели качества жизни в большей мере, чем выраженность двигательных нарушений. Депрессия ухудшает ежедневную активность, уменьшает комплаентность пациента, отягощает течение основного заболевания, нередко может становиться фактором риска развития деменции у больных с БП. Кроме того, депрессия значительно ухудшает качество жизни больного и взаимоотношения с родственниками, которые проживают с пациентом или ухаживают за ним [34].

Для лечения депрессии при БП используют трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), средства, влияющие на несколько звеньев нейромедиаторных систем с норадренергическим и серотонинергическим влиянием. Депрессия, связанная с периодом «выключения», корректируется за счет оптимизации дозировок противопаркинсонических препаратов. Некоторые из них сами по себе обладают антидепрессивным эффектом (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО типа В) [24].

Так, значительное количество корректно проведенных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований выявило, что прамипексол у пациентов с БП и сопутствующей депрессией уменьшал расстройства настроения и ангедонию [35]. Baroleta с соавт. [26] сообщили о результатах 12-недельного многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования с маскировкой группы лиц, проводивших оценку. В этом исследовании дана сравнительная оценка прамипексола и сертралина у 67 пациентов с БП и большой депрессией без двигательных осложнений. Показано, что прамипексол оказывал более выраженный антидепрессивный эффект по сравнению с сертралином, кроме того, в группе пациентов, принимавших прамипексол, наблюдалось улучшение в двигательной сфере [27].

Нефармакологическое лечение депрессии при БП включает психотерапию (наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия) и транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС). С высокой степенью достоверности показано, что высокочастотная ритмическая ТМС левого дорсолатерального префронтального кортекса (DLPFC) может быть рекомендована для лечения депрессии, ассоциированной с БП (уровень доказательности В) [28].

Тревога. Тревожные расстройства характерны как для ранних, так и для продвинутых стадий БП, часто сочетаются с депрессией. Тревожные расстройства обычно включают генерализованную тревогу, панические атаки и социальные фобии и наблюдаются у 20-40% пациентов с БП [5, 34]. На ранних стадиях заболевания, по данным Borgoni В. и соавт., тревога наблюдается у 62,9% пациентов с БП [65]. Тревога и депрессия не имеют тесной связи с длительностью заболевания, тяжестью двигательных нарушений, дозой леводопы и степенью инвалидизации и могут иметь двухфазный характер в начале заболевания и на развернутой стадии [66]. По мнению Post В. и соавт., пациенты с развитием БП в пожилом возрасте (в течение шестого десятилетия жизни) более предрасположены к тревожным расстройствам [56]. Тревога, в той же мере что и депрессия, относится к факторам худшего уровня жизни на ранних и продвинутых стадиях заболевания [67].

Депрессия и тревога являются характерными признаками премоторной стадии БП, опережая двигательные проявления

обычно за 3-6 лет до установления диагноза. Несколько исследований показали, что пациенты с депрессией или тревожными расстройствами имеют выше риск развития БП в 2,2-3,2 раза [68].

Когнитивные нарушения. С помощью нейропсихологических тестов те или иные отклонения мнестических функций от возрастной нормы выявляются у 90-95% больных с БП [37, 42]. Показано, что на ранних стадиях заболевания преобладают легкие или умеренные когнитивные нарушения и лишь у небольшого числа больных развивается деменция, а спустя 5 лет и более число пациентов с деменцией начинает увеличиваться. При одномоментном обследовании больших групп с БП деменция выявляется в 15-40% случаев. Метаанализ 13 исследований показал, что средняя распространенность деменции при БП составляет 31,5% [40]. В то же время кумулятивная распространенность деменции при БП, отражающая ее возникновение на любом этапе заболевания и выявляемая при многолетнем наблюдении за избранной когортой больных, оказывается существенно выше, достигая почти 80% [41]. Риск развития деменции у больных с БП оказывается в 5-6 раз выше, чем у лиц того же возраста в общей популяции [40].

По данным Захарова В.В. и др., для БП характерно преобладание нейродинамических и регуляторных когнитивных расстройств, отражающих избирательное вовлечение в процесс подкорково-лобных систем [36-38]. Нейродинамические нарушения характеризуются наличием брадифрениции — замедленностью психических процессов, приводящей к увеличению времени выполнения нейропсихологических тестов, снижением внимания и скорости реакции [36]. Нарушение регуляторных функций у больных БП проявляется в неспособности планировать, инициировать и контролировать свою деятельность, правильно и своевременно реагировать на изменения окружающей среды, подавлять неадекватные реакции. Эти нарушения отражают ограничение возможностей внутреннего контроля и организации когнитивной деятельности и преимущественно связаны с дисфункцией префронтальной коры [36, 37]. Нарушение памяти характеризуется, прежде всего, расстройством воспроизведения новой информации, что обусловлено лобной дисфункцией, тогда как прочность хранения информации, зависящая от функции гиппо-

кампа, длительное время остается сохранной, о чем свидетельствует возможность узнавания запоминаемого материала, который больной не в состоянии активно вспомнить, а также эффективность приемов опосредованного запоминания, например семантического кодирования [37, 38].

Установлено, что более низкие показатели познавательных функций ухудшают качество жизни пациента, хотя эта корреляция менее выражена по сравнению с влиянием аффективных расстройств (например, нарушением настроения). Клерас и соавт. показали тесную связь между снижением памяти и качеством жизни пациентов с БП без депрессии. Также было установлено, что ухудшение зрительного внимания и памяти, зрительно-пространственной ориентации и исполнительного функционирования у пациентов с БП без деменции снижает показатели качества жизни [39].

По мнению Левина О.С., характерной особенностью когнитивных расстройств при БП является раннее развитие зрительно-пространственных нарушений, которые могут выражаться в затруднении способности копировать и воспроизводить по памяти рисунки и фигуры, узнавать лица и изображения на рисунках, «зашумленных» штриховкой или наложением других предметов, определять дистанцию и направление линий в пространстве и т.д. [38]. Расстройства зрительно-пространственных функций традиционно связывают с дисфункцией теменно-затылочных областей коры, но при БП они, по-видимому, объясняются нарушениями пространственного внимания, способностью планировать многоэтапные операции и создавать внутренний образ задачи, т.е. преимущественно нарушением регуляторных функций [38].

Считается установленным, что развитие деменции при БП сопряжено не только с усугублением нейродинамических и регуляторных нарушений, но и с присоединением нарушений операционных функций, связанных с дисфункцией задних отделов коры и выявляемых в тестах на речевые, зрительно-пространственные функции, память [43]. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания обычно происходит нарастание признаков дисфункции коры, т.е. своего рода «кортикализация» когнитивного дефекта [42]. Особенностью психического статуса у больных БП с деменцией являются также когнитивные флюктуации в виде

эпизодически возникающих кратковременных эпизодов спутанности и инактивности, а также сравнительно частое наличие психотических (зрительные галлюцинации или бред), аффективных и поведенческих нарушений (депрессия, апатия, тревога, возбуждение) [44].

Болевой синдром. Болевой синдром — один из наиболее часто встречающихся НМС на начальных стадиях БП, и его выраженность увеличивается в течение всего заболевания [2]. Болевой синдром может предшествовать появлению моторных симптомов БП. В недавнем случай-контроль исследовании частота боли у пациентов с БП была выше (69,9%) по сравнению с контрольной группой (62,8%) [69]. Сопутствующий болевой синдром, связанный с костно-мышечной системой, у пациентов с БП наблюдался чаще, чем у пациентов без БП [87]. Хронический болевой синдром наблюдается у 30-80% пациентов, и у 46% пациентов боль связана с проявлениями самого заболевания [2, 87].

В 2011 году На и Jankovic описали клинические особенности, распространенность, патофизиологию и лечение разных видов болевого синдрома при БП [7]. В табл. 2 представлен спектр проявлений болевого синдрома при БП. Наиболее распространенным видом болевого синдрома является боль, связанная с мышечно-костной системой, представляя собой результат совокупности таких факторов, как ригидность, артралгическая боль, деформация скелета, механические факторы [71]. Для БП характерна боль с дистоническими и недистоническими свойствами [69]. Боль, связанная с дистонией, считается дофаминзависимой и наблюдается у 40% пациентов [72]. Это клинически проявляется болевыми спазмами в нижних конечностях (дистония периода «выключения», «ранняя утренняя» дистония) и корригируется под действием леводопатерапии. Боль недистонического характера при БП включает в себя боль, крампи, периферическую и центральную нейропатическую боль. Радикулярная боль менее характерна для БП. Центральная нейропатическая боль имеет необычный характер, напоминает прохождение электрического тока, и ее локализация не ограничивается зоной иннервации одного нерва или сплетения [72].

В патофизиологию болевого синдрома вовлечены кортикобазальные ганглио-таламические круги, результатом чего является мультисенсорная интеграция боли. Повреж-

Таблица 2 Классификация болевого синдрома при болезни Паркинсона (A.D. Ha and J. Jankovic, 2012) [71]

Костно-мышечная боль	Ноющая, судорожная, артралгическая, миалгическая боль в суставах и мышцах; усиливается при увеличении ригидности, уменьшается при движениях; сочетается с ревматологическими или ортопедическими заболеваниями. Интенсивность боли колеблется в зависимости от доз противопаркинсонических препаратов и уменьшается под действием препаратов леводопы.
Дистоническая боль	Сочетается с медленными непроизвольными движениями конечностей и туловища; мышечные сокращения очень часто сильные и болезненные; тесно связаны с приемом противопаркинсонических препаратов: дистония «конца дозы», «ранняя утренняя» дистония, дистония «пика дозы», «двухфазная» дистония.
Радикулярная боль	Проявляется расстройствами чувствительности и двигательными признаками в зоне иннервации нерва или корешка.
Центральная или первичная боль	«Нейропатический» характер: чувство жжения, покалывания, ползания мурашек по телу, не ограничивается зоной иннервации корешка или нерва; сочетается с вегетативными проявлениями (одышка, висцеральные проявления), признаками немоторных флюктуаций и зависит от колебаний концентрации дозы леводопы в крови; не связана с ригидностью, дистонией, внутренними повреждениями.
Акатизия	Субъективное чувство беспокойства, сопровождающееся неудержимым желанием двигаться; колеблется в зависимости от эффекта препаратов, уменьшается под воздействием препаратов леводопы.
Другие виды боли	Боль в зоне рта или гениталий; как проявление сенсорного феномена «истощения разовой дозы»; улучшается под воздействием леводопы.

дение дофаминергической нигростриарной системы приводит к изменениям восприятия боли. Для БП характерна гиперактивация среднего ноцицептивного звена, т.е. аффективного компонента боли. Порог ноцицепции снижается при БП, но частично может нормализоваться во время действия леводопы за счет патогенетически значимого изменения порога восприятия боли [2].

Лечение болевого синдрома зависит от его вида и обычно требует междисциплинарного подхода. Не только леводопазависимая дистония, но и другие виды боли (мышечно-костная боль, связанная с ригидностью и акинезией) отвечают на оптимизацию леводопатерапии. Также активный болевой синдром регрессирует под действием дофаминергических препаратов, уменьшающих пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов. Для лечения фокальной болезненной дистонии используется ботулотоксин [71]. Другие нейротрансмиттеры, такие как норадреналин, серотонин, глутамат и опиоид-

ная система, также вносят вклад в развитие болевого синдрома при БП [73]. Этот факт подтверждается позитивным влиянием дулоксетина (ингибитора норадреналина и серотонина) на болевой синдром при БП [74].

Нарушения сна. Нарушение сна при БП наблюдается в 1,5-3,5 раза чаще по сравнению со здоровыми или пациентами с другими хроническими заболеваниями соответствующего возраста [47, 48]. Нарушения сна наблюдаются у 66-90% пациентов с БП. По мере прогрессирования заболевания частота расстройств сна увеличивается. Ночные расстройства могут проявляться одним из трех групп симптомов:

1. Двигательные нарушения, связанные с основным заболеванием: ночная акинезия, ранняя утренняя дистония, болевые крампи, тремор, трудности при поворотах в постели. Эти состояния корректируются применением агонистов дофаминовых рецепторов пролонгированного действия и леводопатерапией.
2. Ночные расстройства поведения (ажитация, спутанность сознания), связанные с психическими симптомами БП (галлюцинации, депрессия, тревога). Необходимы коррекция препаратов, обладающих свойством провоцировать возникновение этих проявлений, лечение депрессии и тревоги, оптимизация режима приема препаратов у пациентов с когнитивным дефицитом.
3. Другие ночные расстройства: бессонница в виде фрагментации сна (37%), расстройства поведения сна в REM-фазу (30%), синдром «беспокойных ног» (15%), периодические движения конечностей в течение сна и чрезмерная дневная сонливость (21%) [32].

На ранних стадиях заболевания расстройства сна обычно не характерны. По меньшей мере три исследования по оценке качества сна у пациентов с БП до назначения лечения показали наличие изменений по сравнению со здоровой группой соответствующего возраста [48]. Расстройства сна становятся более характерными в процессе прогрессирования нейродегенерации с вовлечением нигростриарной и других нейромедиаторных систем, усилением дофаминергического лечения и ухудшением моторной симптоматики. Исключением является раннее появление нарушений поведения во время фазы быстрого сна (REM-фазы), парасомнии, которые наблюдаются за несколько лет

до появления моторных нарушений у больных БП [49, 50]. В одном большом эпидемиологическом исследовании показано, что чрезмерная дневная сонливость наблюдалась у здоровых пожилых мужчин, у которых в последующем развилась БП [51]. В некоторых семейных формах паркинсонизма нарушения сна являются ранним признаком заболевания [52].

Бессонница. Для БП свойственна бессонница, связанная с началом сна (т.е. трудности с засыпанием), и бессонница, связанная с поддержкой сна (т.е. трудности с поддержкой сна в течение определенного периода сна). Трудности с засыпанием связывают собственно с БП и ее влиянием на сон, в то время как бессонница, вызванная трудностями поддержания сна, может быть обусловлена рядом причин, таких как ночная акинезия, моторные и НМС, которые развиваются в период «выключения» (например, никтурия, синдром «беспокойных ног», периодические движения конечностями, изменения паттерна сна) [53].

Фрагментация сна имеет значительное влияние на качество жизни пациента с БП. Назначение селегилина, амантадина, чрезмерные дозы дофаминергических средств на ранних стадиях БП оказывают влияние на ночные пробуждения. В 8-летнем лонгитудинальном наблюдении когорты пациентов с БП Gjerstad и соавт. показали, что распространенность бессонницы (т.е. фрагментация сна, трудности засыпания, ранние пробуждения, использование снотворных средств) составила 59% [54]. Средний возраст пациентов в начале исследования составил 73 года со стадией 2,9 по Hoehn a. Yahr и длительностью заболевания 8-10 лет. В течение 8 лет наблюдения выраженность бессонницы не изменилась, но модифицировался характер жалоб на нарушение сна. Длительность заболевания, женский пол и сопутствующая депрессия являются факторами, которые ассоциированы с высоким риском развития бессонницы. В том же исследовании показано, что чрезмерная дневная сонливость усиливалась по мере прогресса заболевания с 15,1% в начале исследования до 44,9% через 8 лет [54].

Дисрегуляция вегетативной системы. Вегетативная недостаточность на момент установления диагноза часто сопровождает БП, хотя это более характерно для продвинутых стадий заболевания [55, 64]. Остается спорным вопрос о патологическом субстрате

вегетативных нарушений на ранних стадиях БП, при рассмотрении возможности каудально-ростральной направленности нейродегенеративного процесса. При этом топический вектор начинается с нижних ядер ствола мозга, где находятся вегетативные центры [2, 53, 55], продолжается патологическим накоплением α -синуклеина в вегетативных ядрах грудного отдела, парасимпатических ядрах сакрального отдела спинного мозга, а также энтеральном сплетении пищевода, в симпатических узлах, блуждающем нерве и констатируется у 17% пациентов с длительным течением заболевания [55].

Вегетативная дисрегуляция при БП включает в себя ортостатическую гипотензию (ОГ), констипацию, сексуальную дисфункцию и дисфункцию мочевого пузыря, повышенную потливость [2, 64].

Желудочно-кишечные проявления. Ранние проявления нарушений в работе желудочно-кишечного тракта при БП объясняют поражением вегетативных нейрональных сетей как центральной, так и периферической нервной систем (вегетативные центры ствола мозга и энтеральное сплетение), в то время как при мультисистемной атрофии (МСА) патологический процесс локализуется преимущественно в вегетативных ядрах ствола мозга [55]. У 43% пациентов с БП до назначения адекватного лечения отмечается гастроптоз, который характеризуется дискомфортом и вздутием живота после приема пищи, тошнотой, снижением массы тела, ранним насыщением пищей [55]. Kurlan R. с соавт. наблюдали у 28 пациентов с БП до назначения лечения удлинение среднего времени полувыведения содержимого из желудка на 15 минут по сравнению с контрольной группой [55, 59]. Гастроптоз влияет на фармакокинетику леводопы, а задержка эвакуации еды из желудка с удержанием леводопы может привести к неконтролируемой абсорбции с последующим развитием моторных флюктуаций на более ранних стадиях. Констипация, как самый известный желудочно-кишечный симптом БП, развивается вследствие снижения моторики толстого кишечника и наблюдается на премоторной стадии болезни [55]. Исследования с использованием опросника SCOPA-AUT показали, что лишь 40% пациентов со стадией 1-2 по Hoehn a. Yahr отмечают наличие чувства переполнения желудка и констипацию [57].

Дисфункция мочевого пузыря. Пациенты с БП нередко предъявляют жалобы

на частые императивные позывы на мочеиспускание, неполное опорожнение мочевого пузыря, недержание мочи. Показана корреляция между дисфункцией мочевого пузыря при БП, инвалидностью и стадией заболевания. Раннее развитие дисфункции мочеполовой системы является классическим признаком МСА и развивается в течение первых 12 месяцев в сравнении с БП, при которой дизурические расстройства возникают на более поздних стадиях, а именно через 144 месяца от дебюта заболевания [55]. По данным специфических анкет также показано, что никтурия и императивные позывы к мочеиспусканию являются преобладающими жалобами на ранних стадиях БП [55]. В клинично-патологическом исследовании в 433 подтвержденных случаях БП дисфункция мочевого пузыря была наиболее распространенной жалобой среди НМС заболевания [8]. Более чем 80% пациентов с БП на 1-2-й стадиях заболевания предъявляли жалобы на частое мочеиспускание и никтурию, приблизительно 60% отмечали императивные позывы, и до 43% больных страдали недержанием мочи согласно данным, полученным с помощью опросника SCOPA-AUT [57].

Сексуальная дисфункция. Сексуальная дисфункция, особенно слабость эрекции и эякуляции, наблюдается у молодых людей к моменту установления диагноза БП [55]. На стадиях 1-2 (по Hoehn a. Yahr) сексуальная дисфункция регистрируется у 53% мужчин и проявляется в виде нарушения эрекции, эякуляции (39% случаев), у женщин отмечается недостаточность вагинальной lubricации (39% случаев), и 25% пациентов имеют аноргазмию [57]. В настоящее время сексуальную дисфункцию рассматривают как признак премоторной стадии БП [55].

Ортостатическая гипотензия, гипотензия после приема пищи. При диагностике ортостатической гипотензии (ОГ) или гипотензии после приема пищи фиксируется снижение систолического артериального давления (АД) более чем на 20 мм рт. ст. или диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. через 3 минуты после изменения положения с горизонтального в вертикальное или после приема пищи соответственно [55]. Такие проявления ОГ, как синкопе, постуральное головокружение и боль, локализованная в области шеи и плечевого пояса (так называемый синдром вешалки-плечиков), развиваются вследствие гипоперфузии головного мозга и мышц [55]. Увеличивается

количество доказательств того, что ОГ наблюдается на ранних стадиях БП, хотя этот НМС более распространен на продвинутых стадиях [55, 57]. Согласно полученным данным, использование опросника SCOPA-AUT у пациентов с БП на 1-2-й стадиях заболевания показало, что в 56% случаев имело место головокружение после изменения положения тела и только 2% имели синкопе [57]. Goldstein и соавт. наблюдали ОГ у 35 пациентов с БП в виде снижения систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического АД на 5 мм рт. ст. после изменения положения лежа-стоя. Среди этих пациентов у 21 (60%) ОГ развилась до, одновременно или в течение первого года после появления симптомов паркинсонизма [58].

Немоторные флюктуации. Немоторные нарушения при БП, как и моторные, могут носить характер флюктуаций. В большинстве случаев немоторные флюктуации (НМФ) возникают при длительном, тяжелом течении заболевания и значительном стаже лечения леводопасодержащими препаратами. По времени появления НМФ соответствуют периодам «включения» или чаще «выключения» [45].

Частота НМФ у пациентов с двигательными флюктуациями достигает 100% и проявляется в виде вегетативных, психических и сенсорных флюктуаций. Наиболее частыми НМФ являются вегетативные флюктуации, которые встречаются в 68% случаев в виде гипергидроза, ощущения жара или холода, покраснения или побледнения лица, приливов, сухости во рту, слюнотечения, дискомфорта в животе, частого мочеиспускания, сердцебиения, кардиалгии, диспноэ или навязчивого кашля, нарушения аккомодации. Психические флюктуации встречаются в 100% случаев [15, 46, 59]. Для периода «выключения» наиболее характерны тревога, дисфория или депрессия, панические атаки, раздражительность, брадикардия, нарушение памяти, чрезмерная усталость, а для периода «включения» свойственна эйфория. Сенсорные флюктуации наблюдаются в 90% случаев в виде акатизии, дизестезии (парестезии) и болевых ощущений (табл. 3).

В исследовании с опросом 50 пациентов с БП Witjas и соавт. пришли к заключению, что по крайней мере у каждого пациента наблюдался один признак НМФ и более чем у четверти пациентов НМФ преобладали над моторными флюктуациями [15]. Распространенными НМФ являются тревога (66%),

Таблиця 3 Спектр немоторних флюктуаций при бо-лезни Паркинсона (модификация S.H. Fox and Lang A.E., 2007) [59]

Немоторные флюктуации	Характерные симптомы
Нейропсихиатрические	Настроение: тревога, депрессия, панические атаки, апатия, стон/ крики, усталость Психические симптомы: зрительные галлюцинации, делирий, паранойя, гипомания/ мания, синдром дофаминовой дисрегуляции, эйфория, ажитация Когнитивные нарушения
Вегетативные	Терморегуляция: потливость, покраснение лица, бледность, гипертермия Дисфагия, слюнотечение, сухость во рту, тошнота, чувство вздутия живота, констипация Частые и настойчивые позывы к мочеиспусканию Колебания кровяного давления, тахикардия Одышка, кашель Периферические отеки Чувство голода Расширение зрачка
Сенсорные	Боль Чувство внутреннего дрожания Акатизия, синдром «беспокойных ног» Чувство онемения, парестезия

потливость (64%), брадифрения (58%), уста-лость (56%), акатизия (54%), раздражительно-сть (52%) и галлюцинации (49%) [2].

Диагностические тесты для выявления немоторных симптомов. Выявление и коррекция НМС при БП признаны важ-ной и недостаточно решенной проблемой по данным Национального института охра-ны здоровья и клинического мастерства Ве-ликобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) [2, 3, 53]. При этом считают, что улучшение диагно-стики НМС позволит усовершенствовать стратегию лечения и тем самым улучшить качество жизни пациентов. Для выявления НМС в клинических условиях могут исполь-зоваться специально разработанные шкалы и анкеты. Так, коллективом экспертов раз-работаны Анкета немоторных симптомов (NMSQuest), Шкала оценки НМС (NMS Scale) [2, 3, 7], Унифицированная рейтин-говая шкала оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS) и набор шкал оценки исходов при БП (Scales for Outcomes in Parkinson's disease — SCOPA).

Анкета немоторных симптомов (NMSQuest) — скрининговый инструмент для самооценки НМС, состоит из 30 пун-ктов, которые оценивают 10 систем: кардио-васкулярная, желудочно-кишечная, мо-чевыделительная, половая системы, сон/

усталость, настроение/когнитивная сфе-ра, проблемы восприятия/галлюцинации, внимание/память и др. Частоту НМС, по данным NMSQuest, сопоставляли с клини-ческими шкалами отдельных НМС. Напри-мер, в крупномасштабном исследовании была показана высокая корреляция между депрессией и качеством жизни, связанным со здоровьем, в то время как на эту функ-цию оказывают меньшее влияние усталость, нарушение терморегуляции, расстройство желудочно-кишечного тракта и вегетатив-ной системы (ортостатическая гипотензия), дневная сонливость и проблемы с мочеиспу-сканием [2, 3, 7].

Дисфункция вегетативной системы, пси-хические осложнения, боль, усталость и на-личие расстройства сна считают основными показателями худшего качества жизни боль-ных с БП, связанного со здоровьем [2].

Шкала немоторных симптомов БП (Non-Motor Symptoms Scale — NMSS) специаль-но разработана для комплексной оценки НМС и состоит из 30 пунктов, которые оценивают 9 признаков: сердечно-сосудистую систему, сон/усталость, настроение/апатия, проблемы восприятия/галлюцинации, внимание/па-мять, желудочно-кишечный тракт, расстрой-ства мочевого выделения, сексуальная функция и др. В каждом пункте оценивается частота и степень тяжести проявления симптома. Максимальный балл составляет 360 [11]. Бо-лее высокий балл свидетельствует о более вы-соком уровне бремени немоторных симпто-мов. NMSS имеет тесную связь с PDQ 39 [7] и коррелирует с NMSQ и PDQ 8 [2, 11].

Набор шкал для оценки исходов при БП (Scales for Outcomes in Parkinson's disease — SCOPA) — инструмент для оценки проблем, связанных с моторной и немоторной сфе-рами; оценка исходов когнитивной сферы при БП (SCOPA-COG) [2], оценка исхода сна при БП (SCOPA-Sleep scale), оценка исхода вегетативной дисфункции при БП (SCOPA-AUT) [57].

Обществом расстройств движений была пересмотрена первая часть Унифицирован-ной шкалы при БП (MSD-UPDRS), которая стала включать главные НМС. MSD-UPDRS (1-я часть) имеет сильную корреляцию с дру-гими валидными шкалами, которые приме-няются для оценки НМС при БП [60].

Для выявления и оценки выраженности немоторных флюктуаций при БП разрабо-тана Шкала оценки немоторных флюктуа-ций — NoMoFA [2].

В последнее время активно себя зарекомендовал новый инструмент оценки функционального состояния пациента с БП — Карта самочувствия пациента с болезнью Паркинсона (Parkinson's Well-Being Map — WBM), которая дает возможность оценить влияние так называемой внутренней картины болезни на качество жизни пациента. WBM разработана компанией UCB Pharma совместно с Европейской ассоциацией по проблеме БП (EPDA), Испанской федерацией БП и фондом Cure Parkinson's Trust (Великобритания), широко используется в специализированных паркинсонических центрах с 2011 года для самооценки пациентами симптомов заболевания и эффективности проводимого лечения [61].

Согласно полученным данным, основанным на обзорах доказательной медицины по лечению НМС при БП, только четыре препарата были утверждены Управлением за контролем качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA):

- прамипексол — эффективен для лечения симптомов депрессии;
- клозапин — для лечения психозов;
- ривастигмин — для лечения деменции;
- ботулотоксин — для лечения гиперсаливации при БП [2, 62].

Таким образом, приведенные исследования свидетельствуют о необходимости особого внимания клинициста к немоторным симптомам при БП [2, 3, 9, 11, 12, 14]. Во-первых, НМС нередко являются единственным признаком ранней, «премоторной» стадии заболевания. Во-вторых, НМС в значительной степени определяют качество жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц. Использование в комплексе стандартного обследования больного с БП специально разработанных анкет для самооценки пациентом заболевания обеспечивает врача достаточной информацией о наличии и динамике НМС и приближает к позиции индивидуального подхода к лечению каждого пациента с БП.

Список использованной литературы

1. Mitra T., Naidu Y., Martinez-Martin P. et al. The non declaration of non motor symptoms of Parkinson's disease to healthcare professionals. An international survey using the NMSQuest. 6th International Congress on Mental Dysfunctional and other Non-motor Features in Parkinson's disease and Related Disorders. Dresden. — October, 2008. Park. Related Disorders PoII. — P. 161.
2. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant clinical aspects / A.M. Bonnet, M.F. Jutras, V. Czernecki, J.C. Corvol, M. Vidailhet. Hindawi Publishing Corporation. Parkinson's Disease. — 2012. — 15 p. ID198316.
3. Chaudhuri K.R., Healy D., Shapira A.H. The non motor symptoms of Parkinson's disease NMSQuest. Diagnosis and management // The Lancet Neurology. — 2006. — Vol. 5. — P. 235-245.
4. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255 (Suppl. 5). — P. 18-32.
5. Shulman L.M., Taback R.L., Bean J., Weiner W.J. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16 (3). — P. 507-510.
6. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. — 2008. — Vol. 14 (1). — P. 37-42.
7. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K. et al. International study on the psychometric attributes of the Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson disease // Neurology. — 2009. — Vol. 73, № 19. — P. 1584-1591.
8. O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A., Massey L.A., Silveira-Moriyama L., and Lees A.J. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study // Mov. Disorders. — 2008. — Vol. 23, № 1. — P. 101-106.
9. Martinez-Martin P., Shapira A.H.V. and Stocchi F. Prevalence of non motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients // Mov. Disorders. — 2007. — Vol. 22. — P. 1623-1629.
10. Schrag A., Jahanshahi M. and Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population // Mov. Disorders. — 2000. — Vol. 15. — P. 112-118.
11. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Brown R.G. et al. The metric properties of a novel non-motor systems scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study // Mov. Disorder. — 2007. — Vol. 22, № 13. — P. 1901-1911.
12. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., and Chaudhuri K.R. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease // Mov. Disorders. — 2011. — Vol. 26, № 3. — P. 399-406.
13. Wolters E.C. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease // Parkinsonism and Related Disorders. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. S6-S12.
14. Chaudhuri K.R., Odin P., Antonini A., and Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues // Parkinsonism and Related Disorders. — 2011. — Vol. 17, № 10. — P. 717-723.
15. Witjas T., Kaphan E., Azulay J.P. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling // Neurology. — 2002. — Vol. 13. — P. 408-413.
16. Левин О.С. Недвигательные (немоторные) проявления болезни Паркинсона: диагноз и лечение. По материалам II Нац. конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. проф. С.Н. Иллариошкина, проф. О.С. Левина. Аннотированные доклады. — М., 2008. — С. 94-96.
17. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2008. — Vol. 23. — P. 837-844.

18. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17. — P. 60-07.
19. Findley L., Aujla M., Bain P.G. et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom // *Mov. Disord.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1139-1145.
20. Смулевич А.Б. Клиника и систематика депрессий у соматических больных // *Русский мед. журн.* — 1998. — № 2. — С. 10-15.
21. Burn D.J. Beyond the iron mask; towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17. — P. 445-454.
22. Reijnders J.S.A.M., Ehrst U., Weber W.E.J., Aarsland D., and Leentjens A.F.G. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease // *Mov. Disorders.* — 2008. — Vol. 23, № 2. — P. 183-189.
23. Tan L.C.S. Mood disorders in Parkinson's disease // *Parkinsonism and Related Disorders.* — 2012. — Vol. 18 (Suppl. 1). — P. S74-S76.
24. Федорова Н.В., Боровикова С.И. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона. По материалам II Нац. конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. проф. С.Н. Иллариошкина, проф. О.С. Левина. Аннотированные доклады. — М., 2008. — С. 73-76.
25. Hillen M., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease // *Neurology.* — 1996. — Vol. 47. — P. 1180-1183.
26. Barone P., Scarzella L., Marconi R. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease. A national multicenter parallel group randomized study // *J. Neurol.* — 2006. — Vol. 253. — P. 601-607.
27. Reichmann H., Brecht M.H., Koster J. et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease // *CNS Drugs.* — 2003. — Vol. 17. — P. 965-973.
28. Lefaucheur J-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clin. Neurophysiol.* — 2014. — P. 11-15.
29. Нодель М.Р. Клинические особенности и эффективность дофаминергической терапии поздних стадий болезни Паркинсона: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 151 с.
30. Mohr E., Fabriani G., Williams J. et al. Dopamine and memory function in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 1989. — Vol. 4. — P. 113-120.
31. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2009. — Vol. 24. — P. 2175-2186.
32. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of the life in Parkinson disease // *Mov. Disord.* — 2009. — Vol. 24. — P. 215-216.
33. Левин О.С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание. По материалам II Нац. конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. проф. С.Н. Иллариошкина, проф. О.С. Левина. — М., 2011. — С. 99-104.
34. Aarsland D., Larsen J.P., Karlsson K. et al. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 14. — P. 866-874.
35. Reichmann H., Brecht H.M., Kraus P.H. et al. Pramipexole in Parkinson's disease. Results of a treatment observation // *Nervenarzt.* — 2002. — Vol. 73. — P. 745-750.
36. Глозман Ж.М., Левин О.С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. В кн.: *Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению* / Под ред. В.Н. Штока и др. — М: Медпресс-информ, 2002. — С. 56-73.
37. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 36 с.
38. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: *Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению.* — М.: Медпресс-информ, 2002. — С. 125-151.
39. Klepac N., Trkulja V., Relja M., Babic T. Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 15 (2). — P. 128-133.
40. Emre M., Aarsland D., Brown R. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson disease // *Mov. Disord.* — 2007. — Vol. 22. — P. 1689-1707.
41. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P. et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study // *Arch. Neurol.* — 2003. — Vol. 60. — P. 387-392.
42. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 36 с.
43. Williams-Gray C.H., Foltynie T., Brayne C.E.G. et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort // *Brain.* — 2007. — Vol. 130. — P. 1787-1798.
44. Левин О.С., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинико-нейропсихологическое исследование // *Неврол. журн.* — 2002. — № 5. — С. 21-28.
45. Bayulkem K., Lopez G. Nonmotor fluctuation in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification // *J. Neurol. Sci.* — 2010. — Vol. 15. — P. 1-2; 89-92.
46. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Иванов А.К. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона // *Журн. неврол. и психиат.* — 2010. — 3. — С. 90-96.
47. Kumar S., Bhatia M., Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17. — P. 775-81.
48. Fabrinni G., Barbanti P., Aurilia C., et al. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17. — P. 1026-30.
49. Schenck C., Mahowald M.W. REM sleep behaviour disorder: Clinical, developmental and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP // *Sleep.* — 2002. — Vol. 55. — P. 281-8.
50. Iranzo A., Molinuevo J.L., Santamaria J. et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5. — P. 572-7.
51. Abbot R.D., Ross G.W., White L.R. et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease // *Neurology.* — 2005. — Vol. 65. — P. 1442-6.
52. Zarranz J.J., Fernandez-Bedoya A., Lambarri I. et al. Abnormal sleep architecture is an early feature in the E46K familial synucleinopathy // *Mov. Disord.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1310-15.

53. Chaudhuri K.R., Shcapiro A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 464-74.
54. Gjerstad M.D., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., Larsen J.P. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 78. — P. 476-9.
55. Chaudhuri K.R., Tolosa E., Schapira A., Poewe W. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease. — Oxford Univer. Press, 2009. — P. 19-36.
56. Post B., Speelman J.D., de Haan R.J., CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255. — P. 716-22.
57. Verbaan D., Marinus J., Visser M.J. et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease // *Neurology.* — 2007. — Vol. 69. — P. 333-41.
58. Goldstein D.S. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease // *Clin. Auton. Res.* — 2006. — Vol. 16. — P. 46-54.
59. Fox S.H. and Lang A.E. Motor and non-motor fluctuations // *Handbook of Clinical Neurology.* — 2007. — Vol. 84. — P. 157-184.
60. Gallagher D.A., Goetz C.G., Stebbins G., Lees A.J., Schrag A. Validation of the MDS-UPDRS Part 1 for nonmotor symptoms in Parkinson's disease // *Mov. Disorders.* — 2012. — Vol. 27, № 1. — P. 79-83.
61. Карабань И.Н., Карасевич Н.В., Крицкая О.В. и др. Инновационные возможности объективизации качества жизни пациента с болезнью Пракинсона // *Міжнар. неврол. журн.* — 2014. — № 4 (6). — С. 7-15.
62. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease // *Mov. Disorders.* — 2011. — Vol. 26, № 3. — P. S42-S80.
63. Kurlan R., Rothfield K.P., Woodward W.R. et al. Erratic gastric emptying of levodopa may cause 'random' fluctuations of parkinsonian mobility // *Neurology.* — 1988. — Vol. 38. — P. 419-21.
64. Visser M., Marinus J., Stiggelbout AM., van Hilten J.J. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT // *Mov. Disord.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1306-12.
65. Borroni B., Turla M., Bertasi V.J. et al. Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2008. — Vol. 47. — P. 53-61.
66. Mondolo F., Jahanshahi M., Grana A.J. et al. Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales // *Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 28. — P. 270-75.
67. Muslimovic D., Post B., Speelman J.D.J. et al. CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70. — P. 2241-7.
68. Leentjens A.F.G., Van den Akker M., Metsemakers J.F.M. et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study // *Mov. Disord.* — 2003. — Vol. 18. — P. 414-8.
69. Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G. et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study // *Archives of Neurology.* — 2008. — Vol. 65, № 9. — P. 1191-1194.
70. N'egre-Pagès L., Regragui W., Bouhassira D., Grandjean H., and Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey // *Mov. Disorders.* — 2008. — Vol. 23, № 10. — P. 1361-1369.
71. Ha A.D., Jankovic J. Pain in Parkinson's disease // *Mov. Disorders.* — 2012. — Vol. 27, № 4. — P. 485-491.
72. Beiske A.G., Loge J.H., Ronningen A., Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics // *Pain.* — 2012. — Vol. 141, № 1-2. — P. 173-177.
73. Lavreysen H. and Dautzenberg F.M. Therapeutic potential of group III metabotropic glutamate receptors // *Current. Medicinal. Chemistry.* — 2008. — Vol. 15, № 7. — P. 671-684.
74. Djaldetti R., Yust-Katz S., Kolianov V., Melamed E., Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease // *Clinical Neuropharmacology.* — 2007. — Vol. 30, № 4. — P. 201-205.

Надійшла до редакції 14.11.2016 р.

NON-MOTOR SYMPTOMS OF THE PARKINSON'S DISEASE AND THEIR INFLUENCE ON QUALITY OF LIFE THE PATIENTS

O.V. Shalenko, S.A. Kryzhanovskiy, I.N. Karaban

Abstract

The modern ideas about the non-motor manifestations of clinical symptomatic during Parkinson's disease and their influence on the life quality of patients are discussed. A wide spectrum of the non-motor symptoms, including those which have been developing during long-term levodopa-therapy is considered. The new diagnostic approaches to reveal the non-motor symptoms and methods for their correction are proposed.

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, quality of live.