

Проблема боли при болезни Паркинсона

И.Н. Карабань, Н.В. Карасевич, М.А. Чивликлий
 ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», Киев

Резюме. В статье представлены клиническая картина, проявления, классификация, патогенез боли при болезни Паркинсона (БП), а также схема ее лечения. Отмечено влияние противопаркинсонической терапии на выраженность болевого синдрома. Перспективной является мультимодальная комплексная патогенетическая терапия, предполагающая воздействие на все возможные источники боли у каждого конкретного пациента.

Ключевые слова: клиническая картина, классификация, патогенез, боль при болезни Паркинсона, лечение.

Клиническая картина болезни Паркинсона (БП) достаточно разнообразна. Если ранее считалось, что БП – это заболевание преимущественно двигательной сферы, то в наши дни концепция клинической картины БП значительно расширилась [1, 8, 9, 10].

Так, болезнь Паркинсона (БП) традиционно рассматривалась как заболевание, преимущественно поражающее моторную сферу. Известно, что классические двигательные проявления БП – гипокинезия, ригидность, тремор покоя – вызваны дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции вследствие дефицита дофамина в стриатуме [2, 4]. Но, помимо моторных симптомов, в клинической картине БП существуют и немоторные проявления, которые по мере прогрессирования болезни могут приобретать доминирующее значение, оказывая негативное влияние на прогноз течения БП. Немоторные нарушения отмечаются практически у всех пациентов с БП, независимо от возраста заболевания и стадии процесса [9, 10, 11].

Нередко они доминируют в клинической картине заболевания и значимо влияют на качество жизни пациентов с БП [12]. Недвигательными проявлениями БП являются:

- нервно-психические нарушения (эмоциональные, когнитивные, психотические, поведенческие);
- нарушения сна и бодрствования;
- вегетативные нарушения;
- боль;
- сенсорные нарушения;
- утомляемость и др.

В основе развития недвигательных нарушений при БП лежит, главным образом, дисфункция недофаминергических нейронов и их связей.

Большинство немоторных проявлений появляются и нарастают по мере прогрессирования заболевания, параллельно с углублением двигательных расстройств, но некоторые немоторные проявле-

ния, такие как болевые синдромы, расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз, депрессия возникают до развития классических моторных симптомов БП, определяя симптоматику так называемой «премоторной стадии» БП [3, 5].

Показано, что дофамин может обладать модулирующим эффектом в отношении боли на нескольких уровнях нервной системы, включая спинной мозг, таламус, центральное серое вещество, базальные ганглии и кору поясных извилин [13, 14]. Необъяснимая боль является важнейшим компонентом немоторного симптомокомплекса БП. Согласно данным исследования NMS Quest, боль отмечалась у 29% (158 из 545) пациентов [15]. В недавнем исследовании DOPAMIP (Douleur et maladie de Parkinson en Midi-Pyrenees), проведенном на юго-востоке Франции, изучали распространенность хронического болевого синдрома среди 450 пациентов с БП и сравнивали данные со специально подобранными по возрасту и полу пациентами, которые страдали другими хроническими заболеваниями. Оказалось, что у 62% пациентов с БП имела место по крайней мере одна разновидность хронического болевого синдрома [16]. Интенсивность боли у больных БП в среднем составляла 60 из 100 мм по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), что было вдвое сильнее, чем у пациентов из контрольной группы (после внесения поправок на коморбидность). Сходные показатели были получены в недавнем исследовании, проведенном в Италии методом «случай-контроль», результаты которого свидетельствуют, что в целом у 70% лиц изучавшейся популяции наблюдается болевой синдром [17].

В настоящее время предложены различные классификации боли у пациентов с БП, в которых отмечено, что в значительной части клинических случаев болевой синдром обусловлен моторными флуктуациями и дискинезиями вследствие лечения дофаминергическими лекарственными средствами [18]. Кроме этого отмечают, что боль при

Таблица Классификация боли при болезни Паркинсона (Quinn N.P. et al, 1986)

Костно-мышечная боль
Хроническая боль, связанная с БП (может быть эффективна терапия дофаминергическими препаратами): - центральная боль - висцеральная боль
Боль, связанная с флуктуациями (эффективна терапия дофаминергическими препаратами): - дискинетическая боль - боль, связанная с дистонией в периоды «включения» - генерализованная боль в периоды «выключения»
Ночная боль (терапия дофаминергическими препаратами, как правило, эффективна): - ночная боль, связанная с синдромом беспокойных ног или периодическими движениями конечностей - боль, связанная с ночной акинезией
Боль по типу «вешалки-плечиков» (coat-hanger pain): боль в области плечевого пояса (редко встречается при БП и связана с постуральной гипотензией)
Орофасциальная боль: - боль в височно-нижнечелюстном суставе - боль, связанная с бруксизмом - синдром жжения во рту (может купироваться приемом леводопы)
Периферическая боль в конечностях или боль в животе: - связанная с приемом лекарств - боль, связанная с периферическим отеком - боль в нижней части живота, ассоциируемая с забрюшинным фиброзом

БП может быть центрального генеза, орофасциальной, костно-мышечной или болью в конечностях. Боль, связанная с моторными флуктуациями и дискинезиями, наряду с центральной болью, по всей вероятности, связана с самой БП и поэтому может расцениваться как паркинсоническая, в то время как другие формы боли являются вторичными и не имеют прямой связи с БП (таблица 1). Эти категории могут в некоторой степени перекрываться. Например, при орофасциальной боли, которая считается вторичной, может помочь лечение дофаминергическими препаратами. Установлено также, что центральная боль при БП может быть дофаминзависимой. Сообщается [19], что болевой порог при холодовом воздействии у пациентов с БП, которые прекратили прием дофаминергических препаратов, был существенно ниже, чем у лиц контрольной группы, и что значения порога возвращались к норме на фоне лечения леводопой.

В другом исследовании изучали патофизиологию первичной центральной боли, развившейся без видимой причины. В исследовании принимали участие 9 пациентов с БП и первичной центральной болью, 9 пациентов с БП без болевого синдрома и 9 здоровых лиц (контроль). Установлено, что у лиц с БП и первичной центральной болью наблюдалась гипералгезия и отсутствовала адаптация симпатической реакции потоотделения к повторной боли. Эти отклонения регрессировали на фоне лечения леводопой в разовой дозе 100 мг [20]. Авторы предположили, что причины первичной центральной боли при БП связаны с нарушением дофаминергических центров, осуществляющих вегетативную регуляцию и подавление боли. По данным Djaldetti et al. [21], у пациентов с БП и болевым синдромом чувствительность к боли при воздействии высокой температуры была выше по сравнению с лицами без болевого синдрома, особенно на той стороне тела, где двигательные нарушения были выражены сильнее. Эти результаты свидетельствуют о том, что эндогенная боль при БП вызвана повышенной

чувствительностью к некоторым специфическим болевым раздражителям. Установлено, что при ночной боли и орофасциальной боли терапия дофаминергическими препаратами также может снизить выраженность симптоматики [21].

Следует подчеркнуть, что специальных доказательных исследований, посвященных лечению боли при БП дофаминергическими препаратами не проводилось, хотя результаты клинических наблюдений с участием 6 пациентов, страдавших ночной болью и синдромом беспокойных ног, свидетельствовали о значительном уменьшении боли после инфузии апоморфина в течение ночи [22]. Боль, ассоциирующаяся с периодами «выключения» уменьшалась после проведения стимуляции глубоких структур (СГС) головного мозга в зоне субталамического ядра, а также после приема тех леводопосодержащих препаратов, действие которых было направлено на купирование немоторной боли, связанной с состоянием «выключения». Лечение оказывалось эффективным, когда применяли идею постоянной дофаминергической стимуляции на фоне введения апоморфина или дуодопы-геля в течение всей ночи [23]. Lohrer et al. [24] сообщили о заметном уменьшении боли, связанной с периодами «выключения» на поздних стадиях БП, после проведения двусторонней СГС в зоне бледного шара.

В клинической синдромологии БП хроническая боль встречается чаще, чем депрессия (69-84% больных) [5, 7, 25]. У пациентов с БП прослеживается четкая связь между болью и депрессией (боль может вызвать депрессию и наоборот); при этом пациенты с БП и депрессией в 2 раза чаще страдают от боли по сравнению с больными БП, не имеющими депрессии. Несмотря на более высокие уровни хронической боли и депрессии, пациенты с БП реже принимают обезболивающие препараты, чем больные с хронической болью без БП, и еще реже получают антидепрессанты. По данным Varon et al. [26], от 23 до 33% больных с БП и депрессией не получают необходимого лечения, а 50% нуждающихся

ся в нем пациентов принимают препараты в субтерапевтических дозах.

Частота хронической боли у больных с БП, по данным разных авторов, колеблется от 40 до 70% и превышает таковую в общей популяции (от 10 до 40%) [27, 28]. Так, обследование 130 пациентов с ранней и развернутой стадиями БП выявило хронический болевой синдром в 52% случаев [6].

Примерно у 10% пациентов боль бывает начальным симптомом БП, предшествующим двигательным нарушениям; при этом она чаще всего возникает на стороне будущих моторных симптомов [18, 29].

Для локализации боли при БП характерны несколько особенностей. Во-первых, чаще, чем в среднем в популяции, встречается боль в конечностях. Причем болевой синдром на ранней стадии БП часто локализуется в проксимальных отделах верхних конечностей, в отличие от симптомов паркинсонизма, которые при БП первоначально наиболее заметны в дистальных отделах конечностей. В дебюте БП особенно часто встречаются боль и болезненность мышц в плече-лопаточной области, особенно двуглавой мышцы плеча [30]. Об этом феномене упоминал еще Д. Паркинсон.

Во-вторых, боль чаще выявлялась или существенно преобладала на стороне более выраженных моторных проявлений.

В-третьих, частота хронической боли в спине и, в частности, в поясничной области, не столь значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции, но у пациентов с БП могут отмечаться с повышенной частотой другие варианты аксиальной боли, например, боль в полости рта или промежности (хотя и в популяции лиц с БП их частота в целом не очень велика).

В клинических исследованиях С.О. Махнева, О.С. Левина [6] установлена связь болевого синдрома с моторными флуктуациями. Показано, что различий по частоте флуктуаций между группами пациентов с болью и без боли не было, однако интенсивность и длительность боли возрастала с увеличением длительности периода «выключения». Более того, хотя моторные флуктуации выявлялись у 16% пациентов, в 21% случаев (то есть у части больных, не имевших моторных флуктуаций) с помощью специального опросника (суточного дневника оценки боли при БП) удалось установить зависимость боли от фазы действия препарата леводопы - она возникала или усиливалась в период ослабления эффекта предшествующей дозы и снижалась на высоте эффекта следующей дозы леводопы. Авторы считают, что флуктуации не столько влияют на частоту болевого синдрома, сколько являются его «резонатором».

Примерно у половины больных с болью при клиническом осмотре, рентгенографии или МРТ выявляется скелетно-мышечная патология, связанная с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника и суставов, однако лишь у 27,9% пациентов ее можно было признать основной причиной хронического болевого синдрома. В подобных случаях при осмотре выявлялись локальная мы-

шечная болезненность, ограничение подвижности, не связанное с ригидностью или дистонией, механический характер боли [31, 32].

Следует подчеркнуть значение клинических проявлений первичной (центральной) боли при БП. Установлено, что у 19% пациентов с БП наблюдается необычный тип боли, который невозможно связать ни со скелетно-мышечной патологией, ни с локальными или регионарными изменениями мышечного тонуса, ни с суточными колебаниями эффекта препаратов леводопы [33]. Для данного типа боли характерны «размытость» локализации, глубокий ноющий характер болевых ощущений, более высокая их интенсивность (средняя оценка по ВАШ составила 7,4 балла, тогда как оценка боли, связанной с изменением мышечного тонуса, была 5,6+1,4 балла), сочетание с такими субъективными сенсорными жалобами, как онемение или парестезии, наличие своеобразного локализованного компонента акатизии (хотя развернутого синдрома акатизии ни в одном случае не отмечено).

Отдельное место в клинической синдромологии БП имеет проблема соотношения боли и депрессивной симптоматики. Так, депрессивная симптоматика отмечена у 72% больных с болевым синдромом. Средняя оценка по шкале Бека у пациентов с болевым синдромом, как правило, выше, чем у пациентов без боли. Более того, выраженность боли может коррелировать с выраженностью депрессивной симптоматики, определяемой по шкале Бека. Вместе с тем, болевой синдром у пациентов с выраженными депрессивными симптомами не имеет качественных особенностей. Причинно-следственные взаимоотношения между депрессией и болью, как и при других вариантах хронических болевых синдромов, остаются неоднозначными [5].

Авторы провели отдельное исследование, целью которого было установить взаимосвязь боли, моторных осложнений и депрессии при болезни Паркинсона и оценке влияния 3-месячной терапии агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом (мирапекс). Установлено, что жалобы на боли предьявляли 44,8% больных. Среди больных с моторными осложнениями этот процент был существенно выше. Множественный регрессионный анализ показал наличие корреляционной связи между выраженностью болей и моторных осложнений, между выраженностью боли и тяжестью моторных флуктуаций. Так, боль в спине коррелировала со степенью выраженности нарушений позы ($r=0,41$, $p<0,05$). Наличие легкой депрессии и пониженного настроения было выявлено у 37 больных. Выраженность боли у этих больных по ВАШ была достоверно выше, чем в группе больных без эмоциональных нарушений. Кроме этого, между выраженностью боли и тяжестью депрессии была установлена высокая корреляционная связь. Больные, получавшие агонист ДА-рецепторов прамипексолом (мирапекс) отмечали уменьшение выраженности боли в периоде «включения» в среднем на 48% ($p<0,0001$). В меньшей степени, но достоверно интенсивность боли снизилась в периоде «выключения» - 23,7%

($p < 0,05$). Тяжесть симптомов депрессии уменьшилась к концу 12 недели приема прамипексола с $15,2 \pm 2,3$ до $10,4 \pm 3,5$ баллов ($p < 0,0001$).

Отмечают влияние противопаркинсонической терапии на выраженность болевого синдрома [34]. Так, коррекция симптомов паркинсонизма и моторных флуктуаций с увеличением суточной дозы и кратности приема леводопы приводила к уменьшению боли у большинства больных. Положительная реакция на увеличение дозы леводопы отмечена при болевых синдромах, связанных с флуктуациями, локальным или регионарным повышением мышечного тонуса, а также при условно выделенной «центральной» боли. Выявлена связь болевого синдрома при БП с основными симптомами болезни на разных ее стадиях и с учетом влияния противопаркинсонической терапии [7, 35]. Показано, что выраженность болевого синдрома по ВАШ оказалась выше у пациентов с нейропатическими болями по сравнению с пациентами с ноцицептивными алгиями ($p = 0,04$).

Болевой синдром отмечался на протяжении всей болезни и имел при БП некоторые особенности. Боли в области плечевого сустава развивались преимущественно в премоторной фазе БП. На начальных стадиях локализация боли зависела от клинической формы болезни. На поздних стадиях БП определялся патоморфоз болевого синдрома. У пациентов с осложнениями на фоне терапии препаратами леводопы возникали болевые флуктуации, при этом значительное уменьшение болевого синдрома у пациентов с болевыми флуктуациями отмечалось при замене стандартного препарата леводопы на препарат с медленным высвобождением или добавлением ингибиторов КОМТ. Выраженность боли в этих случаях уменьшалась на 85% ($p < 0,05$); при болезненных дистониях уменьшение выраженности алгий после коррекции терапии составила 66% ($p < 0,05$); у пациентов с радикулопатиями интенсивность болевого синдрома уменьшилась на 25%. Выраженность боли при миофасциальном болевом синдроме на фоне противопаркинсонической терапии снизилась на 50% в области плеча, на 45% в области спины; у пациентов со спондилоартрическими болями и плечелопаточными периартропатиями выраженность болевого синдрома уменьшилась в среднем на 35%.

Независимо от характера и локализации боли коррекция противопаркинсонической терапии приводила не только к снижению интенсивности боли, но и к уменьшению выраженности двигательного дефицита.

Временная связь болевого синдрома с течением заболевания, его основными моторными и немоторными проявлениями, изменением порога болевой чувствительности, положительная реакция на противопаркинсоническую терапию позволяют заключить, что у большинства больных БП хронический болевой синдром патогенетически связан с самим заболеванием [6, 36, 11, 12].

Выделяют 4 основных признака, которые позволяют установить связь болевого синдрома с БП:

1) развитие боли одновременно с дебютом за-

болевания и/или на фоне нарастания симптомов паркинсонизма;

2) соответствие локализации (конгруэнтность) боли распределению основных моторных проявлений (преобладание боли на стороне более выраженных симптомов паркинсонизма);

3) уменьшение боли при назначении или коррекции противопаркинсонической терапии либо ее связь с моторными флуктуациями, фазами действия препаратов леводопы или дискинезиями;

4) отсутствие других причин, способных объяснить болевой синдром.

Боль, связанную с БП, можно констатировать при четкой положительной реакции на противопаркинсоническую терапию, в том числе при связи с колебаниями эффекта препарата леводопы (то есть при наличии 3-го критерия) либо при наличии 1-го, 2-го или 4-го критериев. На основе указанных критериев обосновано можно связать болевой синдром с БП у 35,3% больных.

Безусловно, выделение отдельных типов боли при БП носит условный характер ввиду частого присутствия комбинированных или переходных форм с разным соотношением тех или иных компонентов. Тем не менее, они могут служить ориентирами, структурирующими единый спектр болевых синдромов, выявляемых у больных БП.

Патогенез боли при БП. Причины развития боли при БП остаются недостаточно понятными. Болевой синдром при БП объясняется дисфункцией различных уровней нервной системы - от периферических нервных волокон до коры головного мозга [26]. В эксперименте показано, что базальные ганглии выполняют важную роль в переработке сенсорной информации и их дисфункция, вызываемая недостаточностью дофаминергической системы, способна приводить к дефициту нисходящих тормозных путей, которые модулируют прохождение импульсации по соматосенсорным болевым путям [26, 36]. Это подтверждается связью между болевым синдромом и снижением порога болевой чувствительности, а также тенденцией к его нормализации под действием дофаминергической терапии [10, 33, 8]. В последние годы у больных БП выявлено вовлечение периферических сенсорных волокон в дегенеративный процесс, однако клиническая значимость этого остается неясной [35]. Не удалось выявить клинические черты, типичные для периферической невропатической боли (распределение по полиневропатическому типу, наличие аллодинии или гипералгезии и т.д.).

Поскольку доказательств непосредственного поражения соматосенсорной системы при БП не существует, обозначать боль, связанную с БП, как невропатическую, в соответствии с современным определением последней, нет оснований [26]. Тем не менее, учитывая возможную роль подкорковых структур в развитии болевого синдрома, боль, связанная с БП, может быть определена как неврогенная.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что подходы к лечению боли у больных БП зависят от ее предполагаемой причины или причин. Наличие хро-

нического болевого синдрома всегда следует рассматривать как повод для оценки адекватности противопаркинсонической терапии. Это особенно важно при наличии критериев связи болевого синдрома с БП. При возникновении или усилении болевого синдрома в периоды ослабления действия препаратов леводопы необходима соответствующая коррекция противопаркинсонической терапии, направленная на укорочение периода «выключения» (повышение дозы или кратности приема препарата леводопы, добавление агониста дофаминовых рецепторов, ингибитора MAO типа B или ингибитора КОМТ).

Второй, но не менее важный аспект, связанный с оптимизацией лечения БП, заключается в необходимости расширения двигательной активности с использованием возможностей современной кинезиотерапии, лечебной гимнастики, массажа и т. д.

При выявлении депрессивной симптоматики необходима ее коррекция (агонисты дофаминовых рецепторов, антидепрессанты). При так называемой центральной боли усиление дофаминергической терапии не всегда приводит к уменьшению болевого синдрома [5, 7]. В подобных случаях наиболее перспективным представляется назначение антидепрессантов (имеющих норадренергический компонент действия), однако их эффективность следует проверить в специальных лонгитудинальных исследованиях.

Наконец, если боль связана с сопутствующей патологией скелетно-мышечной системы, ее лечение должно проводиться по общим правилам и должно включать комплекс физических методов воздействия, нестероидные противовоспалительные средства, центральные миорелаксанты и т.д. Перспективной является мультимодальная комплексная патогенетическая терапия, предполагающая воздействие на все возможные источники боли у каждого конкретного пациента.

Список использованной литературы

1. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин). - М.: МЕДпресс-информ., 2002. - С. 87-124.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999. - 416 с.
3. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. - М.: Миклош, 2010. - 216с.
4. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В. Болезнь Паркинсона (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). - М.: «Медицина», 2002. - 335 с.
5. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И. Боль и депрессия при болезни Паркинсона: новые терапевтические возможности прамипексола // Ж. невролог. и псих. им. СС Корсакова. - 2008. №11. - С. 36-38.
6. Махнев С.О., Левин О.С. Хронические болевые синдромы при болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройство движений. Руководство для врачей (Ред. С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин). - 2011, М. - С. 83-87.
7. Залылова З.А., Яковлева Л.А., Алтунбаев Р.А. Болевой синдром при болезни Паркинсона // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. - 11, 3. - С. 79-81.
8. O. Rascol, L. Negre-Pages, C. Brefel-Courbon, et al. //Chronic pain and Parkinson's disease. In: Non-motor symptoms of Parkinson's disease// Eds: K.R. Chaudhuri, E. Tolosa, A. Schapira, W. Poewe. Oxford University Press, 2009. - P. 287-295.
9. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. for the National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. - 2006. - №5. - P. 235-45.
10. O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A. et al. Non motor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. Mov Disord. - 2008. - V.23. - P. 101-6.
11. Goetz C.G., Wilson R.S., Tanner C.M., Garron D.C. Relationships among pain, depression, and sleep alterations in Parkinson's disease. Adv Neurol 1987. - V.45. - P. 345-7.
12. Colloca L., Lopiano L., Lanotte M., Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. Lancet Neurol 2004. - V.3. - P. 679-84.
13. Chudler E.H., Dong W.K. The role of the basal ganglia in nociception and pain.// Pain, 1995. - V.60. - P. 3-38.
14. Shyu B.C., Kititsy-Roy I.A., Morrow T.J. Neurophysiological, pharmacological and behavioral evidence for medial thalamic mediation of cocaine induced dopaminergic analgesia// Brain Res., 1992. - V.522. - P. 216-23.
15. Martinez-Martin P., Schapira A.H.V., Stocchi F. et al. Prevalence of non motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients. Mov. Disord., 2007. - V.22. - P. 1623-29.
16. Negre-Pages L., Rebragui W., Bouhassira D. et al. For the DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross sectional French DoPaMiP survey. Mov. Disord. 2008. - V.23. - P. 1361-69.
17. Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G. et al. Pain as a non motor symptom of Parkinson's disease: evidence from a case-control study.// Arch. Neurol., 2008. - V.65. - P. 1191-94.
18. Quinn N.P., Koller W.C., Lang A.E., Marsden C.D. Painful Parkinson's disease// Lancet, 1986. - V.1. - P. 1366-69.
19. Brefel-Courbon C., Payoux P., Jhalamas C. et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study// Mov. Disord., 2005. - V.20. - P. 1557-63.
20. Schestatsky P., Kumru H., Valls-Sole J. et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with parkinson disease// Neurology, 2007. - V.69. - P. 2162-69.
21. Djaldetti R., Shifrin A., Rogowski Z., Sprecher E., Melamed E. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson's disease. Neurology, 2004. - V.62. - P. 2171-5.
22. Reuter I., Ellis C.M., Chaudhuri K.R. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. Acta Neurol. Scand, 1999. - V.100. - P. 163-67.
23. Wijtas T., Kaphan E., Regis G. et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on non motor fluctuations in Parkinson's disease. Mov. Disord., 2007. - V.22. - P. 1729-34.
24. Lohr T.J., Burgander J.-M., Weber S., Sommerhalder R. et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2002. - V.73. - P. 395-99.
25. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006. - V.10. - P. 287-333.
26. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment// Lancet Neurol., 2010. - V.9. - P. 807-819.
27. Buzas B., Max M.B. Pain in Parkinson's disease. Neurology, 2004. - V.62. - P. 2156-2159.
28. Jacob I. Pain in Parkinson's disease// Curr. Treat. Opticus Neurool., 2004. - V.6. - P. 191-200.
29. Waseem S., Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable// Postgrad. Med., 2001. - V.10. - P. 33-46.
30. Gordon J. Biceps pain as the presenting symptom of Parkinson disease: effective treatment with L-dopa// Neurology, 2004. - V.23. - P. 67-75.
31. Goetz C.G., Tanner C.M., Levy M., Wilson R.S., Garron D.C. Pain in Parkinson's disease. Mov Disord 1986. - V.1. - P. 45-9.
32. Tinazzi M., Del Vesco C., Fincati E. et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006. - V.77. - P. 822-5.
33. Brefel-Courbon C., Payoux P., Thalamas C. et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. Mov Disord 2005. - V.20. - P. 1557-63.
34. Djaldetti R., Shifrin A., Rogowski Z. et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. Neurology 2004. - V.62. - P. 2171-5.
35. Defazio G., Berardelli A., Fabbrini G. et al. Pain as a non motor symptom of Parkinson's disease: evidence from a case-control study. Arch Neurol 2008. - V.65. - P. 1191-4.
36. Sage J.I. Pain in Parkinson's disease// Curr. Treat. Opticus Neurool., 2004. - V.6. - P. 191-200.

Надійшла до редакції 03.09.2014