

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78

НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

З.А. Гончарова, М.А. Гельпей, Х.М. Муталиева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить характер немоторных симптомов (НМС), их частоту и клиническую значимость на всех стадиях болезни Паркинсона (БП); провести сравнительный анализ структуры НМС при БП в зависимости от стадии, формы заболевания и гендерных особенностей пациентов. **Материалы и методы:** обследовано 100 пациентов с диагнозом БП, 31 пациент в группе контроля и 11 пациентов в группе сравнения с синдромом паркинсонизма. Степень выраженности двигательных нарушений оценивалась по шкале Хен и Яра. Все пациенты с БП клинически оценивались также по шкале UPDRS (часть II, III). Когнитивные функции исследовались по Монреальской шкале КН (МОСА). Нейропсихологическое состояние пациентов оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). **Результаты:** вегетативные нарушения являются частым проявлением БП, они значительно различаются в зависимости от пола пациента, стадии, формы заболевания. У 20% пациентов с БП выявлена клинически выраженная депрессия и грубые нарушения когнитивной сферы. **Заключение:** немоторные нарушения отличаются большим разнообразием проявлений и сочетаний, а их структура значительно изменяется от ранней к поздней стадии БП. Наличие НМС является обязательным признаком БП. Хотя структура недвигательных проявлений заболевания не является специфичной, обращает на себя внимание сочетание у большинства пациентов более десяти различных немоторных симптомов, что не встречается при естественном старении.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы

Для цитирования: Гончарова З.А., Гельпей М.А., Муталиева Х.М. Немоторные проявления у пациентов с болезнью Паркинсона. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(4):73-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78

Контактное лицо: Маргарита Александровна Гельпей, gelpey.margo@gmail.com

NON-MOTOR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Z.A. Goncharova, M.A. Gelpey, H.M. Mutaliev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the structure of NMS, their frequency and clinical significance at all stages of PD; to conduct a comparative analysis of the structure of NMS in PD, depending on the stage, form of the disease and gender characteristics of patients. **Material and methods:** examined 100 patients with PD, 31 patients as the control, and 11 patients as the comparison with Parkinson's syndrome. The severity of movement disorders was assessed using the Hen and Yar scale. All patients with PD were also clinically assessed according to the UPDRS scale (parts II, III). Cognitive functions were assessed according to the Montreal CI scale (MOCA). The patients' neuropsychological status was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **Results:** vegetative disorders are a frequent manifestation of PD; they differ significantly depending on the gender of the patient and on the stage of the disease. In 20% of patients with PD clinically pronounced depression and severe cognitive impairment were revealed. **Conclusion:** non-motor disorders are distinguished by a wide variety of manifestations and combinations, and their structure changes significantly from early to late stages of PD. The presence of NMS is an obligatory sign of PD. Although the structure of non-motor manifestations of the disease is not specific, attention is drawn to the combination of more than ten different NMS in most patients, which does not occur with natural aging.

Keywords: Parkinson's disease, nonmotor symptoms

For citation: Goncharova Z.A., Gelpey M.A., Mutaliev H.M. Non-motor manifestations in patients with Parkinson's disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(4):73-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-73-78

Corresponding author: Margarita A. Gelpey, gelpey.margo@gmail.com

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) относится к дегенеративным заболеваниям нервной системы и по распространённости в данной группе уступает лишь болезни Альцгеймера. Превалентность БП увеличивается с возрастом, заболевание поражает 1% населения старше 60 лет. [1]. Вместе с тем, по данным Parkinson's Foundation, примерно у 4% людей с БП заболевание диагностируется до 50 лет, то есть у лиц трудоспособного возраста [2].

Распространённость БП в России, по данным многих авторов, составляет 100–250 случаев на 100 000 населения и имеет отчетливую тенденцию к росту [3]. Так в Ростове-на-Дону в 2013 г. распространённость составляла 56,4 на 100 тыс. населения, а в 2017 г. – 59,9 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$) [4].

С учётом высокой распространённости и неуклонно прогрессивного течения БП имеет значительные социально-экономические последствия, а именно приводит к инвалидизации пациентов, требует значимых расходов на лечение, снижает качество жизни как больных, так и их родственников [5].

С патофизиологической точки зрения двигательные симптомы БП объясняются дегенерацией дофаминергических нейронов дофаминергических нейронов (ДН) в чёрной субстанции (ЧС) головного мозга и патологическим накоплением телец Леви, которое не ограничено только центральной нервной системой (ЦНС), но присутствует и в периферической нервной системе (ПНС) [6]. Тем не менее, появилось множество свидетельств того, что БП представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся также дегенерацией мезокортикальной дофаминергической системы, норадренергической системы голубого пятна, серотонинергической системы ядер шва и холинергической системы ядра Мейнерта [6].

Клиническая картина БП формируется из двигательных и немоторных симптомов (НМС) [6]. В течение последних десятилетий патофизиология развития двигательных симптомов лежала в основе разработки фармакологических и хирургических методов лечения [7–10]. В то же время механизмы развития НМС всё ещё недостаточно изучены. Но общепризнано, что НМС могут предшествовать двигательным симптомам и могут быть использованы для ранней диагностики БП [11, 12].

В основе появления НМС лежит концепция, предложенная Н. Braak с соавт. (2003), согласно которой дегенеративный процесс не ограничивается компактной частью чёрной субстанции, а последовательно вовлекает множество различных немоторных структур головного мозга [13]. Таким образом, нарушается работа не только дофаминергической системы головного мозга, а также

и серотонинергической, норадренергической и холинергической систем [23]. В итоге, кроме двигательных расстройств, при БП также встречаются когнитивные, аффективные расстройства, нарушения сна и широкий спектр вегетативных симптомов.

Одним из самых распространённых симптомов на ранней стадии БП считается депрессия, которая формируется вследствие поражения голубого пятна, ядер шва, то есть с вовлечением серотонин- и норадренергической систем, а также нехваткой дофамина в мезолимбическом пути [14]. Депрессия часто сопряжена с тревожными расстройствами. Основопологающим механизмом в патогенезе аффективных расстройств являются дофаминергический, серотонинергический, ГАМК-ергической дисбалансы в лимбической системе [15]. По данным предыдущих исследований авторов, депрессия выявлена у 48% исследованных пациентов с БП ($n=79$), а тревога – у 51%, в то же время уже на 1-й стадии заболевания данные симптомы выявлялись в 44 и 56% соответственно [16].

Когнитивные нарушения (КН) обнаруживаются более чем у 80% пациентов и нарастают по мере развития заболевания. Данный симптом связан с более низким качеством жизни и снижением активности повседневной жизни [17]. Деменция при БП значительно повышает риск смерти. Около четверти пациентов с БП имеют легкие когнитивные нарушения [18]. При БП наиболее часто встречаются зрительно-пространственные нарушения, дефицит памяти и внимания и исполнительных функций [19]. Патогенез развития КН при БП связан с накоплением телец Леви в лимбической системе и коре и формированием холинергического дефицита в дополнение к дисфункции дофаминергических лобно-стриатных путей [19]. Факторы риска развития деменции включают постуральную неустойчивость и затруднения походки, бульбарный синдром, галлюцинации, пожилой возраст, мужской пол, депрессию, вегетативную дисфункцию и низкий исходный когнитивный уровень [19].

Имеются данные [20], что когнитивные функции могут улучшаться на фоне приёма препаратов леводопы, что может служить доказательством роли дефицита дофамина в развитии КН. В пользу заинтересованности в генезе развития данного симптома также и норадренергической системы свидетельствуют положительные результаты исследований с применением атомoksetина (пре-синаптического переносчика норадреналина) [21]. А положительное влияние холинергических средств служит доказательством вовлечения холинергической системы [22].

Вегетативные расстройства при БП достаточно часто приносят пациентам больше беспокойства, чем моторные нарушения, иной раз приводя к инвалидизации и социальной дезадаптации пациен-

тов. Ортостатическая недостаточность, нарушения тазовых функций (такие как, запоры, нарушения мочеиспускания) представлены как наиболее тяжёлые из них. Вегетативные нарушения при БП сказываются на качестве жизни (КЖ) больных, они также могут приводить к смерти на поздних стадиях заболевания и требуют медикаментозной коррекции наряду с моторными расстройствами [23].

Запор, возникающий за 20 или более лет до появления двигательных симптомов, связан с повышенным риском БП [24]. Многие пациенты с БП нуждаются в пероральных слабительных, в то время как 7% пациентов с БП страдают от тяжёлого запора, который ассоциирован с продолжительностью и тяжестью заболевания. Также затруднение опорожнения ЖКТ является одним из наиболее важных предикторов нарушения питания при БП и может предсказывать развитие выраженных когнитивных нарушений [25]. Задержка опорожнения желудка может отрицательно влиять на лекарственный контроль моторных симптомов, приводя к непредсказуемым колебаниям уровней дофаминергических препаратов [26]. Что касается патогенеза развития данного симптома, то наиболее вероятной причиной запора при БП является дегенерация дорсального ядра блуждающего нерва и интрамурального сплетения всего кишечника, которые, вероятно, развиваются задолго до дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции [26].

Симптомы нарушения мочеиспускания затрагивают 35–70% пациентов с БП, при этом большинство исследований показывают корреляцию с тяжестью общего заболевания [27]. Наиболее распространённая теория, объясняющая патогенез данных нарушений при БП, заключается в том, что потеря нейронов базальных ганглиев нарушает нормальное торможение рефлекса мочеиспускания (расположенного в центре мочеиспускания в мосту), опосредованного рецепторами D1 [28]. Эта потеря рефлекторного торможения приводит к нестабильности мочевого пузыря, в результате чего появляются императивные позывы и учащенное мочеиспускание. В некоторых исследованиях была показана корреляция степени клеточной дегенерации с тяжестью симптомов нарушения мочеиспускания [29]. Наиболее частым симптомом является никтурия: более 60% пациентов с БП сообщают, что им приходится вставать в туалет более двух раз за ночь [30]. Однако частое совпадение никтурии и первичных нарушений сна у пациентов с БП делает этот симптом трудным для наблюдения и лечения [29]. Также симптомы мочеиспускания чаще обнаруживаются у мужчин старшего возраста, что соответствует возрастному росту простаты. Для правильной оценки состояния мочевыделительной системы рекомендовано проведение уродинамического исследования, которое позво-

лит получить информацию об объёме мочевого пузыря, чувствительности, объёме остаточной мочи, наличии/отсутствии недержания мочи. Кроме того, данное исследование может быть полезно для дифференциальной диагностики БП и мультисистемной атрофии (МСА), так как наличие большого объема остаточной мочи, открытой шейки мочевого пузыря и диссинергия детрузора-сфинктера гораздо более характерны для пациентов с МСА.

Исследования показывают, что НМС в начале заболевания часто не обнаруживаются клиницистами и, соответственно, не лечатся должным образом [23]. В таких ситуациях диагноз «БП» длительно не устанавливается, что приводит к дополнительным специализированным обследованиям и неадекватным методам лечения отдельных пациентов. Особого внимания заслуживает роль врачей первичного поликлинического звена в ранней диагностике подобных «премоторных симптомов», а следовательно, и в ранней диагностике БП.

При этом симптомы, входящие в структуру «немоторных», не являются специфическими симптомами БП и нередко наблюдаются у лиц без БП как проявление естественного старения. Исследователи предполагают, что 68–88% нормальных сравнительно пожилых индивидуумов имеют, по крайней мере один схожий симптом. При этом пациенты с БП имеют множество различных НМС, значительно более выраженных по сравнению с группой контроля [31].

Необходимо добавить, что 62% пациентов могут не сообщать своему лечащему врачу-неврологу о таких проблемах, как апатия, диссомния, нарушение сексуальной функции, боль, не связывая эти симптомы с БП [31]. Из этого можно заключить, что эти симптомы, оставаясь недиагностированными, могут длительно снижать КЖ пациентов и стать причиной необоснованной госпитализации в терапевтические стационары. Также по мере прогрессирования заболевания наибольшее значение в клинической картине отдается немоторным проявлениям, которые могут сильнее влиять на КЖ больных, чем классические двигательные симптомы БП [31]. В последние годы большое внимание уделяется оценке влияния заболеваний на КЖ пациентов, так как в основе использования критерия КЖ лежит концепция целостного подхода к пациенту, не только расценивающего больного через призму основных клинических проявлений, но и включающая различные аспекты его состояния как личности [32]. По данным Нодель М.Р. и Яхно Н.Н. [33], при БП наибольшее влияние на КЖ пациентов, заболевание которых не осложнено деменцией, оказывают депрессия, нарушения сна, утомляемость, боль и вегетативные (тазовые) нарушения.

Цель исследования – изучить характер НМС, их частоту и клиническую значимость на всех стади-

ях БП, провести сравнительный анализ структуры НМС при БП в зависимости от стадии, формы заболевания и гендерных особенностей пациентов.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе неврологического центра клиники ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2018 по 2021 гг. При выполнении работы использовались данные медицинской документации, неврологического осмотра с оценкой по специализированному шкалам и инструментального обследования 100 пациентов с диагнозом БП, установленным по критериям Международного общества по изучению расстройств движений (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015). Возраст пациентов с БП варьировал от 45 до 80 лет (средний возраст – $63,4 \pm 19,5$ года). Степень выраженности двигательных нарушений оценивалась по шкале Хен и Яра. Все больные с БП клинически оценивались также по шкале UPDRS (часть II, III). Когнитивные функции исследовались по Монреальской шкале КН (МОСА). Нейropsychологическое состояние пациентов оценивалось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Группу контроля составил 31 пациент с другими неврологическими заболеваниями (остеохондроз позвоночника, дисциркуляторная энцефалопатия). В группу сравнения вошли 11 пациентов с синдромом паркинсонизма. Все пациенты ознакомились с условиями и подписали согласие на участие. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 17/17 от 2017 г.).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна-Уитни (U-критерий). Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчётом параметрического коэффициента Пирсона или непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Вычисляли средние величины M , среднюю ошибку стандартного отклонения m , вероятность различия p . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили.

Результаты

В результате исследования установлено, что вегетативные нарушения – облигатное проявление БП на всех стадиях заболевания. Выявлены определённые закономерности в струк-

туре НМС. Так, например, в 100% случаев при акинетико-ригидной (АР) форме заболевания преобладала тахикардия, а на втором месте по частоте встречаемости – дисфония и сухость во рту. Тогда как при ригидно-дрожательной (РД) форме обращает на себя внимание превалирование таких вегетативных расстройств как учащенное мочеиспускание и чувство голода.

В зависимости от стадии заболевания также выявлялись различия в спектре основных вегетативных симптомов. На ранних стадиях преобладали изменения частоты сердцебиения, гипергидроз, то время как на более поздних стадиях – сухость во рту, дисфония, тахикардия, запоры.

Также в структуре вегетативных проявлений выявлены гендерные различия: при АР форме у женщин чаще встречались тахикардия, дисфония и сухость во рту, в то время как у мужчин ведущими симптомами были запоры, тревога, дисфония и гиперсаливация. При РД форме у женщин выражено преобладает только учащенное мочеиспускание, а у пациентов мужского пола отмечались жалобы на повышенное чувство голода.

При оценке гендерных различий в зависимости от стадии заболевания получены следующие данные: на ранних стадиях у женщин чаще выявлялись гипергидроз, учащённое мочеиспускание и тахикардия, у мужчин – запоры. Однако на поздних стадиях гендерных различий не выявлено: наиболее часто встречались вегетативные нарушения в виде запоров и дисфонии.

Выраженные КН были диагностированы у 20% больных (менее 19 баллов по МОСА), лёгкой и умеренной степени – по 22%. Клинически выраженная тревога наблюдалась у 31% больных, субклинически выраженная – у 28%, норма – у 41% пациентов. Среди обследованных лиц депрессия имела место у 56% больных (у 36% – субклинически выраженная, у 20% – клинически выраженная). Наилучшие показатели когнитивных функций и меньшая выраженность тревоги и депрессии выявлена у пациентов на 1-й стадии БП. Среднее значение МОСА на начальной стадии равно 26,6 баллов (что соответствует клинической норме), тревога и депрессия также были в пределах нормы (4,6 и 5,6 баллов соответственно). У больных со 2-й стадией БП тревога и депрессия выражены примерно в равной степени (7,7 и 7,7 баллов соответственно), наблюдается лёгкая когнитивная дисфункция, среднее значение МОСА – $23,1 \pm 4,5$ баллов. Субклинически значимая выраженность тревоги и депрессии наблюдается у пациентов 3-й стадии, среднее значение показателей – $10,4 \pm 4,5$ и $8,0 \pm 3$ баллов соответственно. У пациентов со смешанной формой заболевания двигательные нарушения, оценённые по III части шкалы UPDRS, в 2 раза более выражены, чем при АР и РД формах (60,4; 29,4 и 30,0, баллов соответственно). Также более выражен-

ные двигательные нарушения были выявлены у пациентов старше 60 лет. Отмечена статистически значимая корреляционная связь между моторными проявлениями БП и выраженностью КН ($r=0.527$, $p \leq 0,05$). При сравнительном анализе КН у пациентов с продолжительностью БП до 10 лет и более 10 лет выявлены статистически значимые различия (U эмп. = 33, $p \leq 0,05$).

В то же время зависимости оцениваемых показателей от дебюта заболевания выявлено не было. Сравнительный анализ показателей когнитивной функции и нейропсихического состояния в зависимости от стадии и формы заболевания не дал значимого результата, также данные показатели не различались у основной группы и группы сравнения.

Обсуждение

Вегетативные нарушения являются частым проявлением БП, они значимо различаются в зависимости от пола пациента стадии формы заболевания, что требует дополнительного изучения патогенеза и биохимического механизма заболевания. Нельзя исключать вероятность влияния проводимой на развернутых стадиях заболевания терапии, которая может оказывать побочные эффекты в виде появления и нарастания некоторых немоторных симптомов. В связи с этим немаловажно своевременное направление пациентов с БП врачами смежных специальностей на консультацию к неврологу для оценки взаимосвязи предъявляемых жалоб с клинической картиной основного заболевания и для своевременной коррекции противопаркинсонической терапии.

У 20% пациентов с БП выявлена клинически выраженная депрессия и грубые нарушения когнитивной сферы. Примерно в одинаковом соотношении (27–28%) имелись субклинически выраженные депрессия и тревога. Также полученные в ходе исследования данные показывают, что когнитивные и тревожные расстройства преобладают в клинической картине БП у лиц, заболевших в более позднем возрасте. Тревога и депрессия

более выражены на поздних стадиях БП, что может быть расценено как реакция на длительное течение неизлечимого и инвалидизирующего заболевания, так и в рамках прогрессирования немоторных симптомов БП.

Из этого следует, что немоторные нарушения отличаются широким спектром проявлений и сочетаний, а их структура претерпевает большие изменения от ранней к поздней стадии БП. Присутствие НМС является обязательным признаком БП. Несмотря на то, что структура немоторных проявлений заболевания не является специфичной, обращает на себя внимание сочетание у большинства пациентов более десяти различных немоторных симптомов, что не встречается при естественном старении.

Заключение

Своевременное выявление клиницистами немоторных проявлений при БП, их коррекция и динамическое наблюдение могут оказать существенное влияние на качество жизни пациентов.

Необходимо своевременно оценивать когнитивные функции пациентов с БП для предупреждения развития выраженного когнитивного дефицита. Важно также обращать внимание на состояние эмоциональной сферы, особенно депрессии, чтобы ограничить влияние данного симптома на социальную и двигательную активность больных. С учётом полученных данных о широком спектре клинических проявлений БП необходима оптимизация организации медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе – преемственность между врачами различных специальностей (участковый терапевт, невролог, психиатр, гастроэнтеролог и др.) и междисциплинарный подход, что будет способствовать как улучшению диагностики БП, так и своевременной коррекции терапии для уменьшения влияния НМС на качество жизни пациентов и улучшения прогноза заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124 (8):901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y.
2. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *Npj Parkinson's Disease*. 2018;4 (1):1–7. DOI: 10.1038/s41531-018-0058-0
3. Селиверстов Ю. А., Иллариошкин С. Н. Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013;113 (11):100–106. eLIBRARY ID: 21088981
4. Гончарова З. А., Рабаданова Е. А., Гельпей М. А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13 (1):135–139. eLIBRARY ID: 29243350
5. Chen JJ. Parkinson's disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment. *Am J Manag Care*. 2010;16 Suppl Implications: S87–93. PMID: 20297871.
6. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27 (1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108.
7. Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med*. 1968;278 (11):630. DOI: 10.1056/nejm196803142781127.
8. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol*. 1969;21 (4):343–54. DOI: 10.1001/archneur.1969.00480160015001.
9. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of

- rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci.* 1993;5 (4):382–9. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x.
10. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.* 1995;345 (8942):91–5. DOI: 10.1016/S0140-6736 (95)90062-4.
 11. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006;5 (7):572–7. DOI: 10.1016/S1474-4422 (06)70476-8.
 12. Iranzo A, Serradell M, Vilaseca I, Valldeoriola F, Salamero M, Molina C, et al. Longitudinal assessment of olfactory function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19 (6):600–4. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.009.
 13. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24 (2):197–211. DOI: 10.1016/S0197-4580 (02)00065-9.
 14. Нодель М. Р. Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни. *Медицинский Совет.* 2013; (4):36–41. eLIBRARY ID: 21168625
 15. Broen MPG, Leentjens AFG, Hinkle JT, Moonen AJH, Kuijff ML, Fischer NM, et al. Clinical Markers of Anxiety Subtypes in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2018;31 (2):55–62. DOI: 10.1177/0891988718757369.
 16. Гончарова З. А., Гельпей М. А., Рабаданова Е. А. Влияние немоторных симптомов на течение болезни Паркинсона и качество жизни пациентов. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12 (3):362–366. eLIBRARY ID: 28802368
 17. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 2011;26 (10):1814–24. DOI: 10.1002/mds.23823.
 18. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010;75 (12):1062–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e.
 19. Aarsland D, Brønneck K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11 (4):371–8. DOI: 10.1007/s11910-011-0203-1.
 20. Marsot A, Guilhaumou R, Azulay JP, Blin O. Levodopa in Parkinson's Disease: A Review of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2017;20 (0):226–238. DOI: 10.18433/J30H04.
 21. Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, Barker RA, Müller U, Rowe J, et al. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain.* 2014;137 (Pt 7):1986–97. DOI: 10.1093/brain/awu117.
 22. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:26–31. DOI: 10.1016/j.jns.2017.01.012.
 23. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1: S41–6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.027.
 24. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol.* 2013;260 (5):1332–8. DOI: 10.1007/s00415-012-6801-2.
 25. Wang G, Wan Y, Cheng Q, Xiao Q, Wang Y, Zhang J, et al. Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: Results from a pilot investigation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16 (2):119–23. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.009.
 26. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci.* 2010;289 (1–2):69–73. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.020.
 27. Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn.* 2006;25 (2):116–22. DOI: 10.1002/nau.20193.
 28. Blackett H, Walker R, Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 (2):81–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2007.10.016.
 29. Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2005;12 (11):842–50. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01087.x.
 30. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1 (Suppl 1): S117–22. DOI: 10.1002/mds.22788.
 31. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 2010;25 (6):704–9. DOI: 10.1002/mds.22868.
 32. Титова Н. В., Катунина Е. А. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015;115 (3):94–99. DOI: 10.17116/jnevro20151153194-100
 33. Нодель М. Р., Яхно Н. Н. Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам I Национального конгресса.* М., 2008;

Информация об авторах

Гончарова Зоя Александровна, д. м. н., доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID: 0000-0001-7093-9548. e-mail: centrms@mail.ru

Гельпей Маргарита Александровна, врач-невролог центра неврологического, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID: 0000-0002-0957-2182, e-mail: gelpey.margo@gmail.com

Муталиева Хяди Мусаевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID: 0000-0002-7862-9322, e-mail: lady.mutalievayandex.ru

Information about the authors

Zoya A. Goncharova, Dr. Sci. (Med.); Associate Professor; Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID: 0000-0001-7093-9548. e-mail: centrms@mail.ru

Margarita A. Gelpey, neurologist, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID: 0000-0002-0957-2182, e-mail: gelpey.margo@gmail.com

Haadi M. Mutalievay, Post-graduate of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID: 0000-0002-7862-9322, e-mail: lady.mutalievayandex.ru

Получено/Received: 29.10.2021

Принято к печати/Accepted: 09.11.2021