

## Клинические и патофизиологические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона

Никитина М.А.<sup>1</sup>, Жукова Н.Г.<sup>1</sup>, Брагина Е.Ю.<sup>2</sup>, Алифирова В.М.<sup>1</sup>, Жукова И.А.<sup>1</sup>, Гомбоева Д.Е.<sup>2</sup>, Колупаева Е.С.<sup>1</sup>, Жалсанова И.Ж.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

### РЕЗЮМЕ

Немоторные симптомы являются неотъемлемым проявлением клинической картины болезни Паркинсона (БП). Обзор литературы посвящен изучению последних достижений в области клинических и патофизиологических аспектов немоторных проявлений болезни Паркинсона.

**Цель** – изучить и обобщить сведения о широком спектре двигательных проявлений БП, их особенностях при данной патологии, раскрыть патофизиологическую связь между моторными и немоторными проявлениями БП, роль нейродегенеративного процесса в клинической картине БП.

**Материалы и методы.** Поиск по ключевым словам (болезнь Паркинсона, немоторные проявления, апатия, тревога, депрессия, сонливость, боль) в базах данных Web of Science, Core Collection, Scopus, Pubmed по зарубежным журналам.

**Результаты.** Знания о наличии двигательных проявлениях БП, особенностях их клинических проявлений улучшают диагностику данного нейродегенеративного заболевания уже на этапе обращения пациента за первой врачебной помощью и помогают выбрать оптимальную тактику лечения. Данный литературный обзор охватывает такие немоторные проявления БП, как расстройства настроения (апатия, тревога, депрессия), расстройства импульсивного контроля (дофаминовый дисрегуляторный синдром), расстройства сна (бессонница, чрезмерная дневная сонливость, приступы сонливости, расстройство поведения в фазу сна с быстрым движением глаз), вегетативные нарушения (констипация, недержание мочи, терморегуляторная дисфункция, кардиоваскулярные нарушения, ортостатическая гипотензия) и нарушения когнитивной сферы.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, немоторные проявления, апатия, тревога, депрессия, сонливость, боль.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Обзор подготовлен в рамках выполнения гранта Совета по грантам президента Российской Федерации (грант № МК-813.2019.7, «Клинико-эпидемиологические особенности нейродегенеративных заболеваний Томской области»).

**Для цитирования:** Никитина М.А., Жукова Н.Г., Брагина Е.Ю., Алифирова В.М., Жукова И.А., Гомбоева Д.Е., Колупаева Е.С., Жалсанова И.Ж. Клинические и патофизиологические аспекты немоторных проявлений болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 222–232. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232>.

УДК 616.858-021.3-07-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232>

## Clinical and pathophysiological aspects of non-motor manifestations of Parkinson's disease

Nikitina M.A.<sup>1</sup>, Zhukova N.G.<sup>1</sup>, Bragina E.Yu.<sup>2</sup>, Alifirova V.M.<sup>1</sup>, Zhukova I.A.<sup>1</sup>,  
Gomboeva D.E.<sup>2</sup>, Kolupaeva E.S.<sup>1</sup>, Zhalsanova I.Zh.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences

10, Naberezhnaya Ushayki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

Non-motor symptoms are an essential manifestation of the clinical picture of Parkinson's disease (PD). This literature review is devoted to the study of recent advances in the field of clinical and pathophysiological aspects of the non-motor manifestations of Parkinson's disease.

**Aim.** The aim was to study and generalize the wide range of non-motor manifestations of PD and their features in this pathology, and to reveal the pathophysiological link between motor and non-motor manifestations of the disease and the role of the neurodegenerative process in the clinical picture of PD.

**Materials and methods.** Keywords (Parkinson's disease, non-motor symptoms, apathy, anxiety, depression, sleep disorder, pain) search in the Web of Science, Core Collection, Scopus, Pubmed databases.

**Results.** Knowledge about the presence of PD non-motor symptoms, characteristics of their manifestations improve their diagnosis and help to choose the correct treatment strategy. This survey comprises non-motor manifestations of PD, such as: mood disorders (apathy, anxiety, depression), impulse control disorders (dopamine dysregulation syndrome), sleep disorders (insomnia, excessive daytime sleepiness, bouts of sleepiness, conduct disorder in REM phase of sleep), autonomic disorders (constipation, enuresis, thermoregulatory dysfunction, cardiovascular disorders, orthostatic hypotension), and cognitive impairment.

**Key words:** Parkinson's disease, non-motor symptoms, apathy, anxiety, depression, sleep disorder, pain.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Source of financing.** The study was performed with the support of Council on grants of the President of the Russian Federation (Grant № МК-813.2019.7, "Clinical and epidemiological features of neurodegenerative diseases of the Tomsk region").

**For citation:** Nikitina M.A., Zhukova N.G., Bragina E.Yu., Alifirova V.M., Zhukova I.A., Gomboeva D.E., Kolupaeva E.S., Zhalsanova I.Zh. Clinical and pathophysiological aspects of non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 019; 18 (4): 222–232. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-222-232>.

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – это второе по частоте после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание человека, достигающее 1% среди лиц 60 лет и старше [1]. В России распространенность БП соответствует общемировому уровню, и, по данным эпидемиологических ис-

следований, проведенных в отдельных субъектах страны, находится в пределах от 40 до 140 случаев на 100 тыс. населения [2]. Согласно прогнозам, в ряде стран численность лиц с БП к 2030 г. увеличится в 1,5–2 раза [3].

На сегодняшний день установлено, что в основе БП лежит нейродегенеративный процесс, однако вопрос о месте его возникновения

и длительности течения до проявления классическими моторными симптомами остается предметом многочисленных дискуссий. Между тем, учитывая выраженную гетерогенность заболевания, по всей вероятности, имеется несколько вариантов течения патологического процесса [4].

Так, благодаря достижениям молекулярной биологии, значительному прогрессу в области нейрофизиологии и нейровизуализации, неуклонному расширению экспериментальной базы по изучению БП, фундаментальные представления об этой патологии за последнее десятилетие были пересмотрены. В настоящее время распространена концепция об имеющейся длительной латентной стадии при различных нейродегенеративных заболеваниях, включая БП. Основными предпосылками, позволяющими ее обосновать, являются активно предпринимающиеся попытки идентификации сложного патобиохимического каскада патогенеза БП наряду с параллельно развивающейся концепцией немоторных проявлений этого заболевания [4, 5].

Традиционно БП относят к заболеваниям, преимущественно затрагивающим двигательную сферу. Ведущие признаки болезни, такие как гипокинезия, ригидность, тремор и постуральная неустойчивость, ограничивающие активность пациентов, связывают с недостаточностью дофамина в подкорковых ядрах головного мозга [6, 7]. Однако на сегодняшний день представления о БП как о заболевании, нарушающем регуляцию движения, в основе которого лежит изолированное поражение дофаминергической системы, подвергнуты переосмыслению. Мультисистемность патологического процесса при БП связана не только с дисфункцией дофаминергической, но и других медиаторных систем, таких как норадренергическая, серотонинергическая и ГАМК-ергическая, что обуславливает широкий спектр проявлений заболевания [8–11]. Сегодня уже недостаточно оценивать выраженность проявлений брадикинезии, тремора и ригидности для формирования представления о процессе в целом или стадии его развития.

Появление широкого спектра препаратов для терапии БП, весьма специфически влияющих на химические процессы мозга и имеющих различные топографические точки приложения своего действия, предъявляет определенные требования к клиническому прогнозу эффективности как по отношению к целевым симптомам, так и в отношении процесса в целом, его динамики и перспектив [12, 13].

## КЛАССИФИКАЦИИ НЕМОТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В настоящее время особое внимание уделяется немоторным симптомам БП [14, 15]. Впервые широкий спектр немоторных проявлений БП, включающий в себя вегетативные, нервно-психические, сенсорные расстройства, усталость, нарушения сна и бодрствования, был систематизирован в 2006 г. K. Ray Chaudhuri и соавт. [16]. Немоторные симптомы отмечаются у всех пациентов с БП, являясь отягощающим фактором в общем бремени болезни, но становятся более выраженными по мере прогрессирования заболевания [17]. Некоторые из них, например усталость, тревога и вегетативные нарушения, имеются уже на начальных стадиях болезни, до начала приема противопаркинсонических препаратов [9, 18]; другие, согласно собственным клиническим наблюдениям и литературным данным, могут даже за несколько лет предшествовать дебюту двигательного дефицита при БП: боль, депрессия, гастроинтестинальные нарушения (констипация), обонятельная дисфункция и нарушения движения глаз в фазу сна с быстрым движением глаз – REM-фаза сна [19–21]. На развернутых стадиях БП практически у всех пациентов с моторными флуктуациями присутствуют немоторные симптомы. В результате многочисленных исследований установлено, что на момент верификации диагноза БП показатель их распространенности составляет 21%, однако уже через 7 лет после манифестации заболевания достигает 88% [9, 22].

Некоторые исследователи утверждают, что выраженность немоторных симптомов варьирует в зависимости от уровня дофаминергической стимуляции [23]. Однако другие ученые утверждают, что большинство немоторных симптомов резистентны к терапии леводопой и являются следствием нарушения недофаминергической системы, что следует из гипотезы о вовлеченности серотонинергических, холинергических и норадренергических нейротрансмиттеров в патогенез БП. Так, в развитии депрессии при БП играет роль не только норадренергическая, но и дофаминергическая передачи в лимбической системе [24]. Из этого можно сделать вывод, что в лечении подавляющего большинства немоторных проявлений наряду с дофаминергической терапией, недофаминергическая играет важную роль. Однако сама же дофаминергическая терапия может способствовать развитию лекарственно-индуцированных галлюцинаций и психоза, гипомании, а также импульсивно-компульсивных

поведенческих расстройств, таких как дофаминовый дисрегуляторный синдром [25–27]. Таким образом, многие из не двигательных проявлений БП развиваются позже в течение болезни и в значительной степени усложняют подбор препаратов, способствуют прогрессированию инвалидизации.

Поскольку часть немоторных симптомов возникает в самом начале болезни, предшествуя двигательным нарушениям, они являются «премоторными». В литературе широко обсуждаются признаки, возникающие до развития полной классической картины БП [8, 28]. Теоретически, они могут представлять собой как факторы риска, предрасполагая к развитию заболевания, так и быть наиболее ранними проявлениями уже начавшегося нейродегенеративного процесса. Симптомы, возникающие при этом, обозначаются как «субклинические симптомы», «продромальные симптомы» или «премоторные симптомы». Термин «премоторные симптомы» наилучшим образом отражает последовательную взаимосвязь происходящих процессов, констатируя начало заболевания и предполагая дальнейшее появление наиболее типичных двигательных синдромов. Концепция о наличии премоторных симптомов и возможности диагностики заболевания на стадии их проявления была предложена Heiko Braak и соавт. [29]. Они доказали, что патологический процесс образования  $\alpha$ -синуклеина начинается в передних обонятельных ядрах и нижней части ствола мозга и распространяется вверх от продолговатого мозга, вовлекая в процесс компактную часть черной субстанции только на 3-й стадии [4, 30].

Премоторные симптомы обусловлены первоначальным вовлечением в патологический процесс периферической вегетативной нервной системы. И хотя в литературе достаточно устойчивым считается определение БП как нейродегенеративного заболевания центральной нервной системы, достаточно интересно рассмотреть возможность того, что процесс на самом деле начинается в периферической нервной системе. Так, тельца и нейриты Леви найдены в звездчатых ганглиях и сердечном симпатическом сплетении, пучке Ауэрбаха и мозговом веществе надпочечников в отсутствие патологии центральной нервной системы [31, 32]. Недавно агрегаты  $\alpha$ -синуклеина были обнаружены также в вегетативных сплетениях брюшной полости и пузырьках простаты при проведении хирургических операций у здоровых лиц без неврологической патологии (у одного из которых были выявлены расстройства поведения в REM-фазе сна) [4, 33].

С.Н. Adler и соавт. (2012) исследовали большую группу пожилых людей, которые согласились на проведение последующего посмертного исследования [34]. Результатом исследования стало сообщение о проспективной оценке 70 человек, у 15 из которых были обнаружены единичные тельца Леви. Тщательное нейропсихологическое тестирование не выявило различий между двумя группами. Единственное существенное различие было в исполнении теста следования по маршруту Б. Несмотря на ожидаемое сокращение в полосатом теле тирозингидроксилазы, не было обнаружено никаких аномалий движения, которые могли бы отличить лиц с тельцами Леви и без них [4, 34].

Несмотря на то, что немоторным симптомам у пациентов с БП в последнее время уделяется большое внимание в связи с признанным вкладом в общее бремя заболевания, единой их классификации не существует. Так, в литературе наиболее часто встречается несколько вариантов классификации немоторных симптомов:

I. В зависимости от причинного фактора [4]:  
1) связанные с заболеванием (вызванные основными симптомами БП либо экстраинтегральными дегенеративными изменениями);  
2) вызванные сопутствующей патологией (например, цереброваскулярной); 3 – связанные с лекарственной терапией (с колебаниями эффекта леводопы либо вызванные побочными действиями лекарственных средств).

II. В зависимости от времени проявления с более точным разграничением по сфере проявления нарушений [35]:

1) ранние: психические (тревога, депрессия, нарушение сна в REM-фазе сна (нарушение поведения во сне с быстрым движением глаз), не-курение?); вегетативные (констипация); сенсорные (гипо- или аносмия, скелетно-мышечная боль, наиболее часто встречающаяся в виде плече-лопаточного синдрома);

2) поздние: психические (деменция, апатия, астения, панические атаки, психоз, дневная сонливость); вегетативные (ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания, нарушение терморегуляции, сексуальная дисфункция, сиалорея); сенсорные (центральная боль, скелетно-мышечная боль, обусловленная камптокормией).

III. В соответствии со стадийностью патологического процесса по Heiko Braak (2003), большинство немоторных симптомов появляются и нарастают по мере прогрессирования болезни [30, 36]:

1) продромальный период болезни может длиться более 20 лет до момента проявления

двигательных нарушений и характеризуется такими симптомами, как гипосмия, констипация, нарушения мочеиспускания и эрекции, что связано с поражением кишечного сплетения, обонятельных луковиц, двигательного ядра X нерва;

2) примерно за 10 лет до двигательного дебюта отмечаются такие симптомы, как расстройство сна, депрессия и боль, что обусловлено вовлечением в патологический процесс голубого пятна, ядер шва и гигантоклеточного ядра, ретикулярной формации;

3) третья и четвертая стадии по Н. Вгаак соответствует вовлечению в патологический процесс черной субстанции, миндаины (amygdala), педункуло-понтинного ядра, ядра Мейнерта – это дебют специфических двигательных проявлений БП (гемистадия, I стадия по Хен и Яру);

4) дальнейшее вовлечение височной доли, гиппокампа, ядра таламуса – это стадия прогрессирования двигательных нарушений (двусторонние симптомы, II стадия по Хен и Яру);

5) в среднем после 10 лет с момента дебюта двигательной симптоматики у пациента с БП имеют место такие немоторные симптомы, как когнитивные нарушения, нарушения сна, никтурия. В этот период со стороны двигательной сферы появляется нарушение поддержания баланса, что можно объяснить вовлечением в патологический процесс префронтальной коры и третичных сенсорных ассоциативных областей (постуральная неустойчивость, III стадия по Хен и Яру);

6) при поражении вторичных, а затем первичных моторных и сенсорных областей коры прогрессирует когнитивное снижение, усиливается постуральная неустойчивость и возрастает частота падений (больной нуждается в посторонней помощи, IV стадия по Хен и Яру);

7) через 20 лет от начала двигательных проявлений большинство пациентов прикованы к креслу и имеют грубые когнитивные нарушения, деменцию. На этом этапе, как правило, присутствует весь спектр немоторных нарушений, таких как апатия, астения, психотические и поведенческие нарушения, дневная сонливость, ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания, нарушение терморегуляции, сексуальная дисфункция, сиалорея, центральная скелетно-мышечная боль.

IV. Синдромальный подход рассмотрения немоторных симптомов у пациентов с БП встречается у ряда авторов с некоторыми вариациями [8, 9, 15, 36]. Этот подход наиболее удобен в клинической практике, так как представляет основной интерес врача-невролога с точки зре-

ния видения и ведения пациента, формулировки диагноза, назначения терапии и прослеживания динамики заболевания. Так как на сегодняшний день этиотропного лечения не найдено, лекарственные средства назначаются, основываясь на имеющихся у пациента синдромах, стремясь к их наиболее полной коррекции. С нашей точки зрения, рассмотрение немоторных проявлений БП, связанных единым патогенезом, наиболее целесообразной представляется классификация, предложенная в 2009 г. E.C. Wolters и соавт. [37]:

1) нейропсихиатрические расстройства: апатия, тревога и панические атаки, депрессия, расстройство импульсного контроля (дофаминовый дизрегуляторный синдром, характеризующийся как компульсивный, навязчивый прием дофаминергических препаратов), включающий в себя пандинг (одержимость, интенсивное увлечение совершением комплекса стереотипных, бесцельно повторяющихся действий: перебирание, сортировка или перекалывание), гемблинг (игромания), компульсивный шопинг, компульсивное переедание, гиперсексуальность, когнитивные нарушения и психоз;

2) расстройства сна: фрагментация, бессонница, чрезмерная дневная сонливость или ее приступы, расстройства поведения в REM-фазу сна;

3) вегетативные нарушения, обусловленные парасимпатической холинергической дисфункцией (сухость во рту, констипация, недержание мочи, эректильная дисфункция, нарушения пиломоторной реакции), симпатической холинергической дисфункцией (нарушения терморегуляторного характера, гипо- и гипергидроз) и норадренергической недостаточностью (причина кардиоваскулярных нарушений, ортостатической гипотензии);

4) другие: усталость, боль.

## ТРЕВОГА

Согласно литературным данным и нашим собственным наблюдениям, тревога распространена в два раза чаще среди пациентов с БП по сравнению с популяцией в целом [38]. При БП симптомы тревоги наблюдаются в среднем в 40% случаев [39]. В течение всего заболевания тревогу испытывают 30–50% больных [9, 25], что частично может быть объяснено влиянием этой болезни на все сферы жизни. Так, с одной стороны, сам факт установленного диагноза БП, как и любого другого хронического неизлечимого заболевания, может быть значительным психоэмоциональным стрессом для пациента и его семьи [9, 25], с другой стороны, сама болезнь предрасполагает к разви-

тию симптомов тревоги и депрессии в результате наличия нейромедиаторного дисбаланса [7, 9, 24]. Одним из самых известных является положение, что недостаток выработки дофамина способствует нарушению эмоциональной регуляции. Однако согласно последним данным, в развитии эмоционально-аффективных нарушений при БП играет роль дегенерация не только дофаминергических, но и серотонинергических, холинергических и норадренергических нейронов, вследствие чего нарушается выработка норадреналина и серотонина [24, 40]. Кроме того, морфологически установлено, что потеря нейронов в голубом пятне (*locus coeruleus*) иногда более значительна, чем в черной субстанции. Дисфункция таких структур как миндалевидное ядро, медио-дорзальный таламус и вентральный стриатум, относящихся к лимбической системе, также способствует возникновению аффективных расстройств при БП [39, 41]. Тревога непременно приводит к ухудшению качества жизни пациентов вследствие развития социальной изоляции, агрессии, ухудшения моторных проявлений БП и отрицательного влияния на когнитивные функции [42].

У пациентов с БП тревога может предшествовать первым двигательным проявлениям БП и описывается в литературе как черта, характерная для так называемой паркинсонической личности. На развернутых стадиях заболевания у пациентов с БП, имеющих моторные флуктуации, уровень тревоги нередко колеблется в зависимости от фазы действия препаратов леводопы [12]. Также установлено, что симптомы тревоги усиливаются при относительной передозировке дофаминергических препаратов [1, 12, 25].

Тревожные расстройства могут проявляться как общей тревожностью, так и паническими атаками, социофобией и обсессивно-компульсивными расстройствами [8]. Хотя импульсивно-компульсивные расстройства отличаются от обсессивно-компульсивных, есть феноменологическое дублирование, указывающее на общность определенных нейробиологических механизмов. При обоих упомянутых выше нарушениях диагностическим критерием является «чрезмерное поведение», приводящее к «значительному ухудшению» в основных сферах жизни [43].

## ИМПУЛЬСИВНЫЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

На фоне длительной дофаминергической терапии примерно у 10% пациентов с БП развиваются сложные нарушения поведения, которые обозначаются как импульсивно-компульсивные

нарушения. Они представлены тремя синдромами: нарушение импульсного контроля, дофаминная дизрегуляция, сложное стереотипное поведение [44].

В 1994 г. J.H. Friedman впервые выявил связь развития пандинга с лекарственными средствами у больных с БП [44]. В 2000 г. были описаны случаи дофаминового дизрегуляторного синдрома и игромании у больных БП, принимавших агонисты дофаминовых рецепторов [45]. Самое большое и наиболее подробное исследование частоты и корреляции импульсивно-компульсивных нарушений при БП было проведено в Канаде и США на базе 46 центров, специализирующихся на двигательных расстройствах – исследование DOMINION [46]. Несмотря на то, что первоначальные случаи импульсивно-компульсивных нарушений при БП зафиксированы и описаны в виде гемблинга (патологических азартных игр), в данном исследовании рассмотрены четыре импульсивно-компульсивных нарушения, наиболее характерных для пациентов с БП (гемблинг, шопингомания, гиперсексуальность, компульсивное переедание). Показатель распространенности каждого из них варьировал от 3,5% (компульсивное сексуальное поведение) до 5,7% (компульсивный шопинг). В целом результаты показали, что импульсивно-компульсивные нарушения характерны для БП. Изучение исследуемой популяции ( $N = 3\ 090$ ) выявило демографические и клинические переменные, связанные с импульсивно-компульсивными нарушениями в ходе многофакторного анализа: молодой возраст (до 65 лет), холостяцкий образ жизни, проживание в США, курение и отягощенный семейный анамнез по азартным играм. Получены важные новые результаты, показывающие следующее:

1) помимо игромании встречаются с высокой частотой и другие импульсивно-компульсивные нарушения;

2) имеется тесная связь между приемом агонистов дофамина и импульсивно-компульсивными нарушениями;

3) имеется связь между приемом леводопы и импульсивно-компульсивными нарушениями;

4) существует прямая зависимость между приемом высоких доз леводопы и развитием импульсивно-компульсивных нарушений, при этом отсутствует корреляция между дозой агонистов дофамина и развитием импульсивно-компульсивных нарушений;

5) отсутствует связь между клиническими и демографическими характеристиками и импуль-

сивно-компульсивными расстройствами [46].

## ДЕПРЕССИЯ

Согласно проведенным исследованиям, распространенность депрессии в общей популяции составляет 3–10% [38]. На ранних стадиях БП депрессия имеется у 27,6% пациентов [25], на поздних – у 40–50% больных [47]. Последняя характерна для всех стадий течения БП. Вместе с тем установлено, что в 30% случаев диагноз «депрессия» предшествует первым двигательным симптомам БП. Эмоционально-аффективные нарушения могут проявляться в ряде случаев за 20 лет до манифестации двигательных, но в среднем этот период составляет 3–6 лет [39, 41]. Согласно результатам исследования, проведенного в клинике Майо, у лиц с депрессивными расстройствами риск развития БП выше в 1,9 раза, с тревожными – в 2,2, а с наличием обеих – в 2,4 раза [4, 9].

Депрессия может проявляться дистимией (частота которой составляет около 13% среди лиц с БП), большим (17%) и малым (22%) депрессивными расстройствами. Около 35% больных БП имеют клинически выраженные депрессивные симптомы [47], однако доля пациентов с тяжелой депрессией составляет, по различным литературным данным, 3–8%, достигая психотического уровня, при этом и она не заканчивается суицидальными попытками [43]. У больных с моторными флуктуациями встречается переходящая депрессия «периода выключения» (депрессия «off-периода»). Также описаны смены депрессии и маниакального состояния, отмечаемые на фоне моторных флуктуаций [12, 17].

Одной из главных проблем, затрудняющих диагностику депрессии при БП, является схожесть, общие черты, присущие депрессивному синдрому и БП: гипомимия, гипофония, уменьшение психомоторной активности, нарушение внимания, повышенная утомляемость, снижение аппетита, снижение либидо и расстройство сна [9, 41].

Есть точка зрения, что депрессия у пациентов с БП не зависит от возраста, длительности и степени тяжести заболевания [8, 27, 36]. Однако некоторые исследователи утверждают, что наибольшая распространенность этого эмоционально-аффективного нарушения встречается у больных с начальной стадией БП (I стадия по Хен и Яру). Такую зависимость можно объяснить значимостью психологических факторов в развитии депрессивных расстройств на ранних этапах БП, связанных с началом заболевания и установлением диагноза. Затем она несколько снижается

на II стадии (в связи с внутренней адаптацией пациента к хроническому заболеванию и началом приема противопаркинсонической дофаминергической терапии, обладающей антидепрессивным эффектом [12, 16]). Для III и IV стадий БП характерна вновь высокая распространенность депрессии вследствие непрерывно прогрессирующего нейродегенеративного процесса. Среди пациентов с V стадией БП доля лиц с выраженной депрессией снижается [43]. Другие исследователи утверждают, что частота депрессии выше при дебюте БП с акинетико-ригидной формой, в более молодом возрасте, у лиц женского пола, а также при более быстром темпе прогрессирования заболевания [36] и отягощенном семейном анамнезе по нейродегенеративной патологии [48].

## АПАТИЯ

Апатия – одно из самых частых аффективных расстройств при БП, характеризующееся утратой интереса к окружающему, снижением мотивации, инициативы и эмоциональной тупостью [9]. Согласно одним исследователям, частота апатии при БП варьирует от 7 до 70%, согласно другим, разброс гораздо меньше – от 30 до 40% [15, 47]. Она может возникать как в структуре депрессии, так и независимо от нее (примерно у 14% больных) [8, 36].

В последние годы принят новый подход к определению апатии как к «утрате инициативности», т.е. отсутствию стремления к какой-либо деятельности, безучастности, безразличном отношении к происходящему вокруг. Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике депрессии и апатии при БП, так как они имеют такие общие симптомы, как гипомимия, усталость, социальная изоляция, уменьшение удовольствия от ранее любимых занятий и снижение интереса к ним. Зачастую эти два эмоционально-аффективных состояния сочетаются при БП. Однако для апатии как самостоятельного синдрома не характерны тревожный и тоскливый аффекты [2, 6, 27, 49].

## РАССТРОЙСТВА СНА

Существенное влияние на качество жизни оказывают нарушения сна, отмечаемые у 60–98% пациентов с БП [50, 51]. В исследовании, проведенном в Гонолулу (The Honolulu-Asia Aging Study, HAAS), риск развития БП у людей, имеющих избыточную дневную сонливость, был значительно выше, по сравнению с лицами, не страдающими ей (в 3,3 раза). Напротив, присутствие других, связанных со сном нарушений: бессонницы, приступов дневной дремоты, утренней шаткости (опьянения), частых ночных пробуж-

дений, не являются значимыми при учете риска развития БП [21, 51]. Необходимо отметить, что нарушения сна в REM-фазу задолго предшествуют появлению других симптомов болезни [4].

Фрагментация сна при БП встречается чаще других расстройств и зависит от стадии заболевания по шкале Хен и Яра [52]. В основе вторичной инсомнии может лежать ночная скованность, дискинезия, тремор и синдром беспокойных ног. В 15–50% случаев БП наблюдается гиперсомния в дневное время [1]. У части больных развиваются приступы внезапных засыпаний, подобных нарколепсии. Общепризнана связь дневной сонливости с выраженностью когнитивных нарушений и галлюцинаций при БП [53].

## КОНСТИПАЦИЯ

Констипация (запоры) является, пожалуй, самым распространенным симптомом при БП вследствие образования  $\alpha$ -синуклеина в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва (*nucleus dorsalis nervi vagi*), предпозвоночных ганглиях и кишечных подслизистых сплетениях [4, 16]. Недавно установлено, что патология  $\alpha$ -синуклеина может быть обнаружена при биопсии подслизистой толстой кишки пациентов с БП. Исследования показали, что запоры обычно предшествуют развитию БП более чем за 10–18 лет [34, 52]. Так, в исследовании НААС с последующим длительным наблюдением в течение 24-летнего периода продемонстрирована прямая зависимость между длительностью БП и уменьшением числа перистальтических движений кишечника в течение дня. В этом же исследовании было установлено, что заболеваемость БП особенно высока у лиц, имеющих резистентность к лечению констипации [16, 54].

Вовлечение сердечных симпатических норадренергических нейронов в настоящее время признается в качестве одного из проявлений БП. Согласно результатам ряда исследований [4, 34], проведение сцинтиграфии сердца с помощью введения меченного радиоактивного йода, радиофармпрепарата MIBG (мета-йод-бензил-гуанидин), является эффективным для дифференциальной диагностики больных с наличием патологических телец Леви (БП и деменции с тельцами Леви) от группы контроля и пациентов с другими заболеваниями, проявляющихся паркинсонизмом (таких как мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич) или деменцией (например, болезнь Альцгеймера).

## НАРУШЕНИЕ ОБОНЯНИЯ

Обонятельная дисфункция является характер-

ным ранним признаком БП, которая наиболее очевидна уже при наличии у пациентов двигательных симптомов. Согласно ряду многоцентровых исследований, у 96,7% пациентов с БП имеется значительное снижение обоняния (гипосмия и аносмия), при стандартизации по возрасту этот показатель составил 7,5% [19, 55]. Передние обонятельные ядра и тракт поражаются агрегатами  $\alpha$ -синуклеина на ранней стадии БП в соответствии с классификацией по Н. Braak (2003). Согласно результатам проведенных исследований, обонятельная дисфункция возникает за короткое время до начала моторных проявлений [9, 24, 29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы феноменологической самостоятельности немоторных нарушений у пациентов с БП, их патофизиологической общности с двигательными проявлениями заболевания вследствие многофакторности БП и недостаточной разработанности подходов к терапии, являются на сегодняшний день актуальными. Своевременное и адекватное выявление факторов риска прогрессирования немоторных проявлений БП позволит проводить корректную терапию пациентам с высоким риском их развития. Так, в течение последних лет существенно изменилось понимание сути БП как патоморфологического, патофизиологического и развивающегося клинического процесса, охватывающего не только двигательную сферу, но и вызывающего нарушения вегетативной регуляции, очевидные изменения в психоэмоциональном состоянии больных, их поведении [13, 27, 47].

Таким образом, знания о патогенезе БП и ее ранних клинических проявлениях – это динамично развивающееся направление современной неврологии, что, в свою очередь, предъявляет новые, более высокие требования к клинической оценке пациентов. Наиболее актуальным на сегодняшний день является понимание влияния немоторных нарушений на качество жизни больных с БП и их окружение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fenelon G., Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 289 (1–2): 12–17. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.014.
2. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2017; 124 (8): 901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y.
3. Петров В.А., Алифинова В.М., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Дорофеева Ю.Б., Тяхт А.В., Алтухов И.А., Кострюкова Е.С., Титова М.А., Миронова Ю.С.,



- Ижболдина О.П., Никитина М.А., Перевозчикова Т.В., Файт Е.А., Сазонов А.Э. Сравнительный анализ кишечной микробиоты при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 113–125. [Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Zhukova N.G., Dorofeeva Y.B., Tyakht A.V., Altukhov I.A., Kostryukova E.S., Titova M.A., Mironova Y.S., Izhboldina O.P., Nikitina M.A., Perevozchikova T.V., Fait E.A., Sazonov A.E. Comparison study of gut microbiota in case of Parkinson's disease and other neurological disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 113–125. (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-113-125.
4. Lang A. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: Potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov. Disord.* 2011; 26 (5): 775–783. DOI: 10.1002/mds.23609.
  5. Rana A.Q., Ahmed U.S., Chaudry Z.M., Vasan S. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev. Neurother.* 2015; 15 (5): 549–562. DOI: 10.1586/14737175.2015.1038244.
  6. Pfeiffer R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; 22 (Suppl. 1): 119–122. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
  7. Macleod A.D., Counsell C.E. Predictors of functional dependency in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016; 31 (10): 1482–1488. DOI: 10.1002/mds.26751.
  8. Weintraub D., Burn D.J. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov. Disord.* 2011; 26 (6): 1022–1031. DOI: 10.1002/mds.23664.
  9. Bonnet A., Jutras M., Czernecki V., Corvol J., Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012. Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease*. 2012; 2012: 198316. DOI: 10.1155/2012/198316.
  10. Bugalho P., Lampreia T., Miguel R., Mendonza M.D., Caetano A., Barbosa R. Non-motor symptoms in Portuguese Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32267. DOI: 10.1038/srep32267.
  11. Li H., Zhang M., Chen L., Zhang J., Pei Z., Hu A. et al. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25 (16): 2740–2746. DOI: 10.1002/mds.23368.
  12. Merello M., Gerschovich E., Ballesteros D., Cerquetti D. Correlation between the movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) during l-dopa acute challenge. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2011; 17 (9): 705–707. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.002.
  13. Gallagher D.A., Lees A.J., Schrag A. What are the most important non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* 2010; 25 (15): 2493–500. DOI: 10.1002/mds.23394.
  14. Liu W.M., Lin R.J., Yu R.L., Tai C.H., Lin C.H., Wu R.M. The impact of nonmotor symptoms on quality of life in patients with Parkinson's disease in Taiwan. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 11: 2865–2873. DOI: 10.2147/NDT.S88968.
  15. Prakash K.M., Nadkarni N.V., Lye W.K., Yong M.H., Tan E.K. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23 (5): 854–860. DOI: 10.1111/ene.12950.
  16. Chaudhuri K., Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*. 2009; 8 (5): 464–474. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
  17. Schapira A. The measurement and importance of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22 (1): 2–3. DOI: 10.1111/ene.12523.
  18. Liepelt-Scarfone I., Pilotto A., Muller K., Bormann C., Gauss K., Wurster I. et al. Autonomic dysfunction in subjects at high risk for Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2015; 262 (12): 2643–2652. DOI: 10.1007/s00415-015-7888-z.
  19. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Алифирова В.М. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. Вып. 2: Неврология и психиатрия пожилого возраста. 2015; 115 (6): 47–52. [Zhukova I.A., Zhukova N.G., Izhboldina O.P., Nikitin M.A., Alifirova V.M. Methods for assessing the olfactory function in patients with *Parkinson's disease*. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Vol. 2: Neurology and psychiatry of advanced age. 2015; 115 (2): 47–52 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151156244-49.
  20. Cersosimo M.G., Raina G.B., Pecci C., Pellene A., Calandra C.R., Gutierrez C., Micheli F.E., Benarroch E.E. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J. Neurol.* 2013; 260 (5): 1332–1338. DOI: 10.1007/s00415-012-6801-2.
  21. Peeraully T., Yong M.H., Chokroverty S., Tan E.K. Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies. *Mov. Disord.* 2012; 27 (14): 1729–1737. DOI: 10.1002/mds.25197.
  22. Мьллер В., Assmus J., Herlofson K., Larsen J.P., Tysnes O.B. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19 (11): 1027–1032. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.010.
  23. Hauser R., Auinger P. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26 (5): 813–818. DOI: 10.1002/mds.23638.
  24. Qamhawi Z., Towey D., Shah B., Pagano G., Seibyl J., Marek K., Borghammer P., Brooks D.J., Pavese N. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain*. 2015; 138 (Pt. 10): 2964–2973. DOI: 10.1093/brain/awv215.
  25. Martínez-Martín P., Damián J. Parkinson disease: Depression and anxiety in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6 (5): 243–245. DOI: 10.1038/nrneuro.2010.49.

26. Goldstein D.S. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr. Physiol.* 2014; 4 (2): 805–826. DOI: 10.1002/cphy.c130026.
27. Balestrino R., Martinez-Martin P. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2017; 373: 173–178. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.060.
28. Iranzo A., Serradell M., Vilaseca I., Valldeoriola F., Salamero M., Molina C., Santamaria J., Tolosa E. Longitudinal assessment of olfactory function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19 (6): 600–604. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.02.009.
29. Visanji N.P., Brooks P.L., Hazrati L.N., Lang A.E. The prion hypothesis in Parkinson's disease: braak to the future. *Acta Neuropathol. Commun.* 2013; 1: 2. DOI: 0.1186/2051-5960-1-2.
30. Braak H., Rub U., Jansen Steur E.N., Del Tredici K., de Vos R.A. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64 (8): 1404–1410. DOI: 10.1212/01.WNL.0000158422.41380.82.
31. Tomic S., Rajkovic I., Pekic V., Salha T., Misevic S. Impact of autonomic dysfunctions on the quality of life in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol. Belg.* 2017; 117 (1): 207–211. DOI: 10.1007/s13760-016-0739-6.
32. De Luka S.R., Svetel M., Pekmezović T., Milovanović B., Kostić V.S. When do the symptoms of autonomic nervous system malfunction appear in patients with Parkinson's disease? *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71 (4): 346–351. DOI: 10.2298/VSP1404346D.
33. Badri A.V., Purohit R.S., Skenazy J., Weiss J.P., Blaiwas J.G. A review of lower urinary tract symptoms in patients with Parkinson's disease. *Curr. Urol. Rep.* 2014; 15 (9): 435. DOI: 10.1007/s11934-014-0435-0.
34. Walker D.G., Lue L.F., Adler C.H., Shill H.A., Caviness J.N., Sabbagh M.N., Akiyama H., Serrano G.E., Sue L.I., Beach T.G. Arizona Parkinson disease consortium. Changes in properties of serine 129 phosphorylated  $\alpha$ -synuclein with progression of Lewy-type histopathology in human brains. *Exp. Neurol.* 2013; 240: 190–204. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.11.020.
35. Heller J., Dogan I., Schulz J.B., Reetz K. Evidence for gender differences in cognition, emotion and quality of life in Parkinson's disease? *Aging Dis.* 2013; 5 (1): 63–75. DOI: 10.14366/AD.2014.050063.
36. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G.M., Hardy J., Leverenz J.B., Tredici K.D., Wszolek Z.K., Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (12): 1150–1157. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70238-8.
37. Wolters E. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15 (Suppl. 3): 6–12. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70770-9.
38. Кострюкова Е.С., Алифинова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Ижболдина О.П., Петров В.А., Миронова Ю.С., Латыпова А.В., Никитина М.А., Титова М.А., Тяхт А.В., Дорофеева Ю.Б., Салтыкова И.В., Сазонов А.Э. Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 66–74. [Kostryukova E.S., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Izhboldina O.P., Petrov V.A., Mironova Y.S., Latypova A.V., Nikitina M.A., Titova M.A., Tyakht A.V., Dorofeeva Y.B., Saltykova I.V., Sazonov A.E. Olfactory dysfunction and modification in microbiota as early non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (5): 66–74 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-66-74.
39. Postuma R., Aarsland D., Barone P. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 617–626. DOI: 10.1002/mds.24996.
40. Cavaco S., Gonzalves A., Mendes A., Vila-Chr N., Moreira I., Fernandes J., Damósio J., Teixeira-Pinto A., Bastos Lima A. Abnormal olfaction in Parkinson disease is related to faster disease progression. *Behav. Neurol.* 2015; 2015: 976589. DOI: 10.1155/2015/976589.
41. Valkovic P., Minar M., Singliarova H., Harsany J., Hanakova M., Martinkova J., Benetin J. Pain in Parkinson's disease: a cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0136541. DOI: 10.1371/journal.pone.0136541.
42. Goldman J.G., Stebbins G.T., Leung V., Tilley B.C., Goetz C.G. Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20 (11): 1135–1139. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.001.
43. Huber S.J., Paulson G.W., Shuttleworth E.C. Relationship of motor symptoms, Intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J. Neurosurg. Psychiat.* 1988; 51 (6): 855–858. DOI: 10.1136/jnnp.51.6.855.
44. Voon V., Fernagut P., Wickens J., Baunez C., Rodriguez M., Pavon N., Juncos J., Obeso J., Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *The Lancet Neurology.* 2009; 8 (12): 1140–1149. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70287-X.
45. Evans A.H., Katzenschlager R., Paviour D., O'Sullivan J.D., Appel S., Lawrence A.D., Lees A.J. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 2004; 19 (4): 397–405. DOI: 10.1002/mds.20045.
46. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N., Siderowf A.D., Stacy M., Voon V., Whetteckey J., Wunderlich G.R., Lang A.E. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010; May; 67 (5): 589–595. DOI: 10.1001/archneurol.2010.65.
47. Tan L.C.S. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 1: S74–76. DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70024-4.

48. Moore O., Kreitler S., Ehrenfeld M., Giladi N. Quality of life and gender identity in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2005; 112 (11): 1511–1522. DOI: 10.1007/s00702-005-0285-5.
49. Dogan V.B., Koksal A., Dirican A., Baybas S., Dirican A., Dogan G.B. Independent effect of fatigue on health-related quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2015; 36 (12): 2221–2226. DOI: 10.1007/s10072-015-2340-9.
50. Schrempf W., Brandt M.D., Storch A., Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2014; 4 (2): 211–221. DOI: 10.3233/JPD-130301.
51. Ratti P.L., Negre-Pages L., Perez-Lloret S., Manni R., Damier P., Tison F. Subjective sleep dysfunction and insomnia symptoms in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional evaluation of the French CoPark cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21 (11): 1323–1329. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.025.
52. Gaig C., Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov. Disord.* 2009; 24 (Suppl. 2): S656–664. DOI: 10.1002/mds.22672.
53. Schulte E.C., Winkelmann J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011; 258 (Suppl. 2): S328–335. DOI: 10.1007/s00415-011-5933-0.
54. Тяхт А.В., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Латыпова А.В., Миронова Ю.С., Петров В.А., Ижболдина О.П., Титова М.А., Никитина М.А., Кострюкова Е.С., Дорофеева Ю.Б., Салтыкова И.В., Сазонов А.Э. Связана ли микрофлора кишечника с болезнью Паркинсона? *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 134–146. [Tyakht A.V., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Latypova A.V., Izhboldina O.P., Petrov V.A., Mironova Y.S., Titova M.A., Nikitina M.A., Kostryukova E.S., Dorofeeva Y.B., Saltykova I.V., Sazonov A.E. Is gut microbiota associated with Parkinson's disease? *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (5): 134–146 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-134-146.
55. Haehner A., Boesveldt S., Berendse H., Mackay-Sim A., Fleischmann J. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2009; 15 (7): 490–494. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005.

## Сведения об авторах

**Никитина Мария Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2614-207X.

**Жукова Наталья Григорьевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6547-6622.

**Брагина Елена Юрьевна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1103-3073.

**Алифирова Валентина Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

**Жукова Ирина Александровна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5679-1698.

**Гомбоева Дэнсэма Евгеньевна**, аспирант, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7882-2093.

**Колупаева Елена Сергеевна**, ординатор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-3873-6326.

**Жалсанова Ирина Жаргаловна**, аспирант, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6848-7749.

✉ **Никитина Мария Анатольевна**, e-mail: nikitina\_ma@mail.ru.

## Authors information

**Nikitina Maria A.**, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2614-207X.

**Zhukova Natalya G.**, DM, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6547-6622

**Bragina Elena Yu.**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1103-3073.

**Alifirova Valentina M.**, DM, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

**Zhukova Irina A.**, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5679-1698.

**Gomboeva Densema E.**, Post-Graduate Student, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7882-2093.

**Kolupaeva Elena S.**, Resident, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3873-6326.

**Zhalsanova Irina Zh.**, Post-Graduate Student, Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6848-7749.

✉ **Nikitina Maria A.**, e-mail: nikitina\_ma@mail.ru.

Поступила в редакцию 26.04.2019  
Подписана в печать 12.09.2019

Received 26.04.2019  
Accepted 12.09.2019