

УДК 616.858-07-08

НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

М.А. Радюк¹, С.Н. Светозарский², С.В. Копишинская²,¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»*Радюк Михаил Александрович – e-mail: mikradyuk@yandex.ru*

С современных позиций основными чертами болезни Паркинсона являются прогрессирующий мультисистемный характер и разнообразие симптомов моторного и немоторного дефицита. Немоторные проявления нередко являются единственными признаками ранней, «премоторной» стадии болезни. В дальнейшем параллельно с моторными симптомами развивается ряд многообразных немоторных симптомов, которые часто остаются незамеченными неврологом и приводят пациента к врачам смежных специальностей – урологам, терапевтам, офтальмологам. Для клинической оценки немоторных симптомов используют опросник Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest), шкалу Non-Motor Symptoms Scale (NMSS), обонятельные тесты. В статье приводится патогенетическая классификация немоторных симптомов, обсуждаются предложения по выделению немоторных фенотипов болезни Паркинсона. Отдельное внимание уделено зрительным симптомам и немоторным флюктуациям при болезни Паркинсона.

Ключевые слова: немоторные симптомы, болезнь Паркинсона, шкалы оценки немоторных симптомов, немоторные флюктуации.

According to current data, main traits of Parkinson's disease are progressive multisystem character and a wide range of motor and non-motor deficit symptoms. Non-motor symptoms are often the only sign of an early premotor stage. Later begin a development of a numerous non-motor symptoms, often neglecting by neurologists. This make patient to visit other specialists as urologists, therapists, ophthalmologists. There are Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest), Non-Motor Symptoms Scale (NMSS), olfactory tests, used for clinical assessment of non-motor symptoms. A classification of non-motor symptoms, proposals for non-motor phenotypes delivering are discussed. A particular attention is given to visual phenomena and non-motor fluctuations.

Key words: non-motor symptoms, Parkinson's disease, Non-Motor Symptoms Scale, and non-motor fluctuations.

Введение

Наиболее яркими проявлениями болезни Паркинсона (БП), к которым приковано внимание клиницистов, являются двигательные симптомы – гипо- и гиперкинезы (тремор, брадикинезия). Ещё Джеймс Паркинсон говорил о значимости немоторных симптомов, описывая заболевание, названное позднее в его честь. Уже в 1817 году он назвал такие ключевые немоторные симптомы, как нарушение сна, вегетативные нарушения, когнитивные и психические расстройства, указывающие на мультисистемную природу болезни. В течении БП выделяют доклиническую фазу, раннюю, «премоторную» и моторную фазы. В каждой из них немоторные феномены могут играть одну из ролей: риск-фактора, биомаркера, клинически значимого или инвалидизирующего симптома.

Актуальность проблемы ярко иллюстрируют следующие данные: 62% пациентов с БП не говорят своему лечащему врачу-неврологу о таких проблемах, как апатия, боль, сексуальная дисфункция, недержание кала, двоение изображений, нарушение сна, делизии, парасомнии, не зная об их связи с БП [1, 2]. Кроме того, в половине случаев врачи сами не выявляют эти симптомы в ходе обследования [3]. В то же время именно немоторные симптомы в 21% случаев оказываются первыми проявлениями заболевания, но нередко остаются незамеченными [4, 5]. Будучи недиагностированными, эти симптомы нарастают, приводя к частым госпитализациям и снижая качество жизни [6, 7, 8, 9]. Доказано, что именно немоторные симптомы в большей степени определяют качество жизни больных и ухаживающих за ними лиц [10, 11]. Наибольший вклад в ухудшение качества жизни вносят тревога, депрессия, боль, неполное опорожнение кишечника, снижение концентрации внимания, нарушения памяти и бессонница [11, 12]. Риск смерти больного БП определяют как моторные, так и немоторные факторы, главные из которых – нарушение походки вследствие постуральной неустойчивости, когнитивные нарушения и галлюцинации. Тем самым невнимание к немоторным симптомам увеличивает «цену болезни» как для пациента, так и для государства, в то время как раннее начало лечения позволяет купировать или избежать прогрессирования симптомов [1].

Патоморфология. Известно, что БП уже нельзя рассматривать как сложное двигательное расстройство. Так же, как и ряд других нейродегенеративных заболеваний, это – прогрессирующее мультисистемное заболевание с разно-образными симптомами моторного и немоторного дефицита [13, 14]. Причем многие из немоторных симптомов начинаются раньше появления первых двигательных нарушений.

Традиционное представление о БП как о дегенерации миелинизированных нейронов компактной части чёрного вещества, приводящей к снижению уровня дофамина, существенно обновилось, в том числе за счет сведений о патогенезе немоторных симптомов. В то время как часть из них связана с дофаминергической системой, например, поражение сетчатки, развитие других немоторных симптомов определяется не дофаминергической, а серотонин-, норадреналин- и ацетилхолинергической системами. Таким образом, в понятие «мультисистемность» в

данном случае вкладывают и то, что в развитии болезни участвует не одна, а целый ряд нейромедиаторных систем [15].

Подтверждением ранней дегенерации недофаминергических нейронов служит ряд морфологических находок в период премоторной и ранней моторной стадий. В частности, потеря нейронов в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва так же выражена, как и в черной субстанции; тельца Леви обнаруживаются в большом количестве в таких недофаминергических образованиях, как nucleus olfactorius anterior, ВИП-нейронах (вазоактивный интестинальный пептид) вегетативной нервной системы, тирозин гидроксилаза и тирозин гидроксилаза+ клетках plexus cardialis [16]. Обнаружена форма дисфагии, обусловленная тельцами Леви [17]. Получены данные, подтверждающие более раннюю, нежели в черной субстанции, дегенерацию с тельцами Леви в нижней части ствола мозга [18]. Также описано наличие телец Леви в мостомозжечковых нейронах в отсутствие изменений в чёрной субстанции [19]. Сведения, указывающие на различие в патогенезе БП с ранним началом и с поздним началом, подтверждают необходимость раздельного рассмотрения двух названных типов заболевания [14]. В то же время оба типа могут клинически манифестировать моторными или немоторными (наиболее часто) проявлениями [20].

Диагностика немоторных симптомов. Для оценки «вклада» немоторных симптомов в тяжесть заболевания и снижение качества жизни используют опросник Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest) и шкалу Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [21, 22]. Включение опросника NMSQuest в комплекс стандартного обследования не обременительно для врача, поскольку опросник заполняет сам пациент. С помощью шкалы и опросника можно определять степень тяжести немоторных нарушений и их динамику, используя соответствующие градации [23]. Обладая данной информацией, врач может определить немоторные симптомы, более всего беспокоящие пациента. Предложив их фармакологическую коррекцию или помощь смежных специалистов, можно добиться существенного улучшения качества жизни пациента. Из дополнительных методов исследования широко применяют тесты на определение порогов чувствительности, различения и идентификации запахов [24]. Установлено, что NMSQuest и валидизированная шкала исследования вегетативных нарушений у постели больного (validated bedside autonomic scale – SCOPA-autonomic) в сочетании с обонятельными тестами достигают высокой чувствительности и специфичности (более 90%) в качестве маркера манифестации БП [4].

Классификация немоторных симптомов БП (по Todorova et al., 2014) [16]:

1. Связанные с патогенезом болезни.
2. Связанные с немоторной причиной (поражение вегетативных ядер ствола мозга, приводящее в итоге к моторным симптомам, например, запоры или диплопия).
3. Связанные с немоторными флюктуациями (когнитивный, автономный и чувствительный подтипы):
 - флюктуирующие,
 - постоянные.

4. Связанные с лекарственной терапией:

- специфические симптомы (галлюцинации, делирий),
- синдромы: расстройства волевого контроля, синдром последствия агонистов дофамина, паркинсоническая гиперпирексия (нарушение терморегуляции, делирий).

5. Вероятно, генетически обусловленные:

- деменция при мутации в гене глюкоцереброзидазы,
- депрессия и расстройства сна при мутации лейциновых повторов в гене киназы-2.

Немоторные предикторы БП. В то время как некоторые немоторные симптомы доминируют в раннюю или даже в премоторную фазу заболевания, другие осложняют клиническую картину на протяжении всей болезни (боль, усталость) и особенно в развитой стадии (деменция, апатия, дизавтономия) [25]. Зная, что болезнь неуклонно прогрессирует от доклинической фазы молекулярных нарушений через премоторную фазу к фазе развернутых двигательных нарушений, желательнее выявить пациента в первую или вторую фазу. Многие исследования сегодня посвящены поиску немоторных предикторов развития моторной фазы. Их распознавание позволит на ранней стадии начинать болезнь-модифицирующее лечение. Установлен ряд немоторных симптомов премоторной фазы болезни, указывающих на высокий риск развития моторной фазы. К феноменам, подтвержденным наибольшей доказательной базой, относятся следующие: гипосмия, инсомнические расстройства фазы быстрого движения глаз, запоры, депрессия [26, 27]. Также описана предикторная роль повышенной дневной сонливости, усталости (чувство истощения сил), боли (часто монолатерально и в пораженной конечности), эректильной дисфункции [28, 29, 30]. По результатам дополнительных исследований можно выявить такие ранние признаки БП, связанные с немоторной сферой, как снижение обонятельной чувствительности, поражение передней обонятельной области мозга по данным диффузионной МРТ [31]. Таким образом, постепенно происходит расширение диагностических критериев, прежде ограниченных рамками двигательных нарушений.

Полиморфизм и эпидемиология немоторных симптомов. Контролируемые исследования, проведенные в группах пациентов с БП и сопоставимых по возрасту здоровых людей с использованием NMSQuest и NMSS, показали, что бессонница, трудности при мочеиспускании и провалы в памяти не являются специфическими для БП, но встречаются чаще и выражены сильнее [4, 15]. Более специфичными оказались усталость, сиалорея, повышенная дневная сонливость.

Одно из исследований показало, какие симптомы отличают развитие БП от обычного старения. При сравнении группы из 159 пациентов с впервые установленным диагнозом БП, не получавших лечения, с группой из 99 сопоставимых по возрасту здоровых людей было установлено, какие симптомы статистически значимо чаще встречаются в группе ранней БП [15]. К ним относятся: желудочно-кишечные проявления – гипосмия (44,7%), сиалорея (56%), дисфагия (20,1%), запор (42,1%), неполное опорожнение кишечника (32,1%); симптомы со стороны мочеполовой системы – недержание (46,5%); симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы –

ортостатическая гипотензия (33,3%) и обмороки (23,3%); психические и когнитивные нарушения – нарушение концентрации (29,6%), тревога (42,8%), плохое настроение (37,1%), снижение интереса/апатия (27,7%), зрительные галлюцинации (22,0%); нарушения периода сна – необъяснимые боли (37,7%), повторяющиеся сновидения (34,6%), «цветные» сны (30,2%).

Кроме того, при БП отмечается снижение слуха вследствие поражения периферического отдела анализатора, что связывают с нарушением эфферентной иннервации [32]. Особое внимание обращают на наличие ряда зрительных симптомов БП: трудности при чтении, двоение, иллюзии, фрагментарные зрительные феномены (ощущение чьего-то присутствия), сложные зрительные галлюцинации [33, 34, 35]. Активно разрабатываются вопросы нарушения структуры и функции сетчатки при БП, в частности изменение контрастной и цветовой чувствительности, снижение толщины слоев сетчатки [34, 35]. Нарушение фиксации взора при БП коррелирует с когнитивным снижением и рассматривается как потенциальный предиктор моторных симптомов. Снижение толщины слоя нервных волокон и толщины сетчатки в макулярной зоне по данным ОКТ связано с тяжестью заболевания [36].

Одна из работ показывает, какие симптомы наиболее характерны для поздних стадий БП (3 и 4) по сравнению с ранними [37]. Выяснилось, что с течением болезни пациентов всё чаще беспокоят трудности при глотании, неполное опорожнение кишечника, снижение сексуального влечения, головокружение, обмороки, синдром беспокойных ног, отёки ног, потливость и двоение изображений.

Клинические подтипы БП. Распределение немоторных симптомов среди клинических подтипов БП неодинаково. Наиболее широко признаётся выделение следующего ряда моторных подтипов [38]:

- тремор-доминирующий;
- акинетико-доминирующий;
- подтип с постуральной нестабильностью и нарушениями походки;
- смешанный.

Для подтипа с постуральной нестабильностью и нарушениями походки характерна высокая частота депрессий и большая скорость когнитивных потерь [39–40]. В данном подтипе имеется тенденция к увеличению частоты всех немоторных симптомов, однако статистически значимой разницы достигает лишь частота сиалореи. Примечательно также наличие связей между развитием моторных и немоторных симптомов БП. Например, низкая вариабельность и скорость ходьбы связаны с выраженностью депрессии [41].

Проведен анализ разнородности БП среди впервые выявленных пациентов [20]. В результате авторы выявили 4 кластера БП: немоторно-доминирующий, доброкачественный смешанный (с большей клинической выраженностью немоторных симптомов), моторно-доминирующий, доброкачественный моторный.

Необходимо учитывать, что такие немоторные симптомы, как депрессия, запоры, гипосмия, нередко предшествуют появлению классических моторных симптомов БП

[42–46]. В этом случае на ранней, «продромальной», стадии разделение на моторные подтипы невозможно, да и название стадии трудно определить как «премоторная». Наблюдая немоторные симптомы БП, мы хотим купировать их и избежать появления моторных симптомов, задержать пациента на стадии, которую скорее стоит назвать «немоторной» [47–50]. В этой связи актуальной задачей является создание классификации фенотипов БП, основанной сугубо на немоторных феноменах. В одной из работ представлено разделение пациентов с ранней БП на немоторные подгруппы по результатам иерархического кластерного анализа [24]. Для первого кластера характерны гипосмия, повторяющиеся сновидения и запоры, для второго – нарушения памяти и ортостатическое головокружение, для третьего – мочеполювые симптомы и повышенная дневная сонливость. Установлено, что по типу психических расстройств пациенты с БП разделяются на два кластера: в первом доминируют симптомы апатии, во втором – нарушения настроения [51–54].

Немоторные флюктуации. Кроме известных моторных флюктуаций пациенты с БП имеют и ряд немоторных флюктуаций, то есть симптомов, связанных с окончанием действия противопаркинсонических препаратов. Некоторые немоторные симптомы усиливаются или вовсе встречаются лишь в периоды «выключения» («off»-периоды) [12, 45]. К ним относятся усталость, депрессия, тревога, внутреннее беспокойство, нарушение концентрации, внимания. Зная об этом, необходимо каждый раз дифференцировать причину подобных симптомов. Если они представляют собой немоторные флюктуации и пациент переживает их исключительно в «off»-периоды, следует провести коррекцию противопаркинсонической терапии, а не назначать противотревожные средства и антидепрессанты.

Заключение

Есть как минимум две причины, по которым к немоторным симптомам болезни Паркинсона клиницисту необходимо относиться с особым вниманием. Во-первых, они нередко являются единственными признаками ранней, «премоторной» стадии болезни. Во-вторых, именно от немоторных симптомов в большей степени зависит качество жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц. Распознавание немоторных предикторов развития моторной фазы позволит на ранней стадии начинать болезнь-модифицирующее лечение. Включение опросника NMSQuest в комплекс стандартного обследования обеспечит врача информацией о наличии и динамике немоторных симптомов. Разработка и применение классификации немоторных фенотипов приблизят к индивидуализированному лечению пациентов с болезнью Паркинсона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaudhuri K.R., Prieto-Jurcynska C., Naidu Y. 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. Apr 30. № 25 (6). P. 704-709.

2. Gallagher D.A., Lees A.J., Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* 2010. Nov 15. № 25 (15). P. 2493-2500.

3. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M. et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011. Feb 15. № 26 (3). P. 399-406.

4. Mollenhauer B., Trautmann E., Sixel-Dring F. et al. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort. *Neurology.* 2013. Oct 1; № 81 (14). P. 1226-1234.

5. O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A. et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov. Disord.* 2008 Jan. № 23 (1). P. 101-106.

6. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009 Aug 15. № 24 (11). P. 1641-1649.

7. Duncan G.W., Khoo T.K., Yarnall A.J. et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov. Disord.* 2014 Feb. № 29 (2). P. 195-202.

8. Higginson I.J., Gao W., Saleem T. et al. Symptoms and quality of life in late stage Parkinson syndromes: a longitudinal community study of predictive factors. *PLoS One.* 2012. № 7 (11). e46327.

9. Rahman S., Griffin H.J., Quinn N.P. et al. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov. Disord.* 2008 Jul 30. № 23 (10). P. 1428-1434.

10. Sjdahl Hammarlund C., Hagell P., Nilsson M.H. Motor and non-motor predictors of illness-related distress in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012 Mar. № 18 (3). P. 299-302.

11. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Forjaz M.J. et al. Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 2014. Mar. № 21 (3). P. 519-524.

12. Storch A., Schneider C.B., Wolz M. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology.* 2013. Feb 26. № 80 (9). P. 800-809.

13. Jellinger K.A. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov. Disord.* 2012. Jan. № 27 (1). P. 8-30.

14. Jellinger K.A. The pathomechanisms underlying Parkinson's disease. *Expert. Rev. Neurother.* 2014. Feb. № 14 (2). P. 199-215.

15. Khoo T.K., Yarnall A.J., Duncan G.W. et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013. Jan 15. № 80 (3). P. 276-281.

16. Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract. Neurol.* 2014. Apr 3. № 25 (3). P. 342-351.

17. Jackson M., Lennox G., Balsitis M. et al. Lewy body dysphagia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995. Jun. № 58 (6). P. 756-758.

18. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003. Mar-Apr. № 24 (2). P. 197-211.

19. Braak H., Del Tredici K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008. May 13. № 70 (20). P. 1916-1925.

20. Erro R., Vitale C., Amboni M. et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PLoS One.* 2013. Aug 1. № 8 (8). e70244.

21. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H. et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov. Disord.* 2006. Jul. № 21 (7). P. 916-923.

22. Martinez-Martin P., Chaudhuri K.R., Rojo-Abuin J.M. et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol.* 2013. Apr 22. № 11 (2). P. 231-238.

23. Ray Chaudhuri K., Rojo J.M., Schapira A.H. et al. A proposal for a comprehensive grading of Parkinson's disease severity combining motor and non-motor assessments: meeting an unmet need. *PLoS One.* 2013. № 8 (2): e57221.

24. Yang H.J., Kim Y.E., Yun J.Y. et al. Identifying the clusters within nonmotor manifestations in early Parkinson's disease by using unsupervised cluster analysis. *PLoS One.* 2014. Mar 18. № 9 (3). e91906.

- 25.** Hely M.A., Reid W.G., Adena M.A. et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* 2008. Apr 30. № 23 (6). P. 837-844.
- 26.** Postuma R.B., Gagnon J.F., Montplaisir J.Y. REM Sleep Behavior Disorder and Prodromal Neurodegeneration - Where Are We Headed? *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2013. Mar 26. № 3. P. 123-128.
- 27.** Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001. Aug 14. № 57 (3). P. 456-462.
- 28.** Abbott R.D., Ross G.W., White L.R. et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005. Nov 8. № 65 (9). P. 1442-1446.
- 29.** Kang S.Y., Ma H.I., Lim Y.M. et al. Fatigue in drug-naïve Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 2013. № 70 (1-2). P. 59-64.
- 30.** Lin C.H., Wu R.M., Chang H.Y. et al. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur. J. Neurol.* 2013. Oct. № 20 (10). P. 1398-1404.
- 31.** Pagan F.L. Improving outcomes through early diagnosis of Parkinson's disease. *Am. J. Manag. Care.* 2012. Sep. № 18 (7 Suppl). P. 176-182.
- 32.** Vitale C., Marcelli V., Allocca R. et al. Hearing impairment in Parkinson's disease: expanding the nonmotor phenotype. *Mov. Disord.* 2012. Oct. № 27 (12). P. 1530-1535.
- 33.** Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P. et al. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov. Disord.* 2011. Nov. № 26 (13). P. 2387-2395.
- 34.** Archibald N.K., Hutton S.B., Clarke M.P. et al. Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Brain.* 2013. Mar. № 136 (Pt 3). P. 739-50.
- 35.** Urwyler P., Nef T., Killen A. et al. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014. Mar. № 20 (3). P. 318-322.
- 36.** Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P. et al. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011. Jul. № 17 (6). P. 431-436.
- 37.** Bostantjopoulou S., Katsarou Z., Karakasis C. et al. Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's Disease: An underestimated necessity. *Hippokratia.* 2013. Jul. № 17 (3). P. 214-219.
- 38.** Jankovic J., McDermott M., Carter J. et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* 1990. Oct. № 40 (10). P. 1529-1534.
- 39.** Burn D.J., Landau S., Hindle J.V. et al. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov. Disord.* 2012. Mar. № 27 (3). P. 379-386.
- 40.** Miller B., Larsen J.P., Wentzel-Larsen T. et al. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov. Disord.* 2011. Jan. № 26 (1). P. 65-72.
- 41.** Lord S., Galna B., Coleman S. et al. Mild depressive symptoms are associated with gait impairment in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013. May. № 28 (5). P. 634-639.
- 42.** Chen H., Burton E.A., Ross G.W. et al. Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications. *Environ Health Perspect.* 2013. Nov-Dec. № 121 (11-12). P. 1245-1252.
- 43.** Garcia-Ruiz P.J., Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *J. Neurol. Sci.* 2014. Mar 15. № 338 (1-2). P. 30-33.
- 44.** Siderowf A., Lang A.E. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov. Disord.* 2012. Apr 15. № 27 (5). P. 608-616.
- 45.** Seki M., Takahashi K., Uematsu D. et al. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013. Jan. № 19 (1). P. 104-108.
- 46.** Postuma R.B., Aarsland D., Barone P. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012. Apr 15. № 27 (5). P. 617-626.
- 47.** Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012. Dec. № 72 (6). P. 893-901.
- 48.** Sauerbier A., Ray Chaudhuri K. Non-motor symptoms: the core of multi-morbid Parkinson's disease. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.).* 2014. Jan. № 75 (1). P. 18-24.
- 49.** Siderowf A., Jennings D., Eberly S. et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov. Disord.* 2012. Mar. № 27 (3). P. 406-412.
- 50.** Swick T.J., Friedman J.H., Chaudhuri K.R. et al. Associations between severity of motor function and nonmotor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER Study. *Eur. Neurol.* 2014. № 71 (3-4). P. 140-147.
- 51.** Aarsland D., Brnnick K., Alves G. et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009. Aug. № 80 (8). P. 928-930.
- 52.** Lo R.Y., Tanner C.M., Albers K.B. et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch. Neurol.* 2009. Nov. № 66 (11). P. 1353-1358.
- 53.** Mack J., Okai D., Brown R.G., Askey-Jones S., Chaudhuri K.R., Martin A. et al. The role of self-awareness and cognitive dysfunction in Parkinson's disease with and without impulse-control disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013. Spring. № 25 (2). P. 141-149.
- 54.** Mart nez-Horta S., Riba J., de Bobadilla R.F. et al. Apathy in Parkinson's disease: neurophysiological evidence of impaired incentive processing. *J. Neurosci.* 2014. Apr 23. № 34 (17). P. 5918-5926.