

и др. Комплексная реабилитация пострадавших с психическими расстройствами вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы. Неврол вестн 2009;XLI (4):18–21.
46. Зайцев О.С., Челяпина М.В., Гриненко О.А. и др. Оптимизация психофармакотерапии после тяжелой черепно-мозговой травмы. Доктор Ру 2011;4(63):60–3.
47. Gianutsos G., Chute S., Dunn J.P.

Pharmacological changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. Eur J Pharmacol 1985;110(3):357–61.
48. Allen R.M. Role of amantadine in the management of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes: overview and pharmacology. Clin Neuropharmacol 1983;6(Suppl 1):64–73.
49. Lechin F., van der Dijs B., Pardey-

Maldonado B. et al. Effects of amantadine on circulating neurotransmitters in healthy subjects. J Neural Transm 2010;117(3):293–9.
50. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Тенедиева В.Д. и др. Катехоламины плазмы крови в процессе восстановления сознания у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Журн неврол и психиатр 2011;3:58–63.

Е.Н. Губанова, Н.В. Федорова

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Особенности клинической картины болезни Паркинсона в ранних стадиях. Ошибки диагностики разных форм

В статье описана клиническая картина болезни Паркинсона (БП) с указанием стадий заболевания в соответствии с классификациями разных авторов. Приведены критерии клинической диагностики БП. Указаны трудности в постановке правильного диагноза. На клинических примерах продемонстрированы случаи ошибочной диагностики, подтверждающие разнообразие клинических симптомов дебюта БП и свидетельствующие о необходимости тщательного обследования больных и сбора анамнеза.

Ключевые слова: дебют болезни Паркинсона, нарушение сна, депрессия, визуализационные исследования.
Контакты: Наталья Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru

The clinical picture of early-stage Parkinson's disease. errors in the diagnosis of different forms

E.N. Gubanova, N.V. Fedorova

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Center of Extrapyramidal Diseases, Moscow

The paper describes the clinical picture of Parkinson's disease (PD), by indicating its stages in accordance with the classifications by different authors. It gives clinical diagnostic criteria for PD and indicates difficulties in making its correct diagnosis. Clinical examples were used to demonstrate misdiagnosed cases confirming a variety of the clinical symptoms at PD onset, which suggest that there is the need for a thorough patient examination and history data collection.

Key words: Parkinson's disease onset, sleep disorders, depression, imaging studies.
Contact: Natalia Vladimirovna Fedorova natalia.fedorova@list.ru

Болезнь Паркинсона (БП) — неуклонно прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром двигательных нарушений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1, 2]. Уже в ранних стадиях БП степень социальной адаптации пациентов значительно снижается, ухудшается качество их жизни [3].

По данным некоторых эпидемиологических исследований, на ранние стадии БП приходится 49,8% случаев заболевания (16,5% — I стадия, 33,3% — II стадия по Хен-Яру) [4]. В течении БП обычно выделяют 5 стадий [5]. Интересную градацию стадий БП разработали М.В. Stern [6] и соавт.

в 2004–2010 гг. Они предложили термин «синдром риска БП» (PARS), который может быть подразделен на несколько последовательных стадий:

- префизиологическая стадия — наличие только определенной генетической предрасположенности к развитию БП без каких-либо клинических признаков (маркеров) текущего нейродегенеративного процесса;
- преклиническая стадия — появление первых позитронно-эмиссионных томографических/однофотонно-эмиссионных компьютерных томографических (ПЭТ/ОФЭКТ) признаков nigrostriарного дефицита, по-прежнему текущего без клинических признаков нейродегенеративного процесса;
- премоторная стадия — появление тех или иных немоторных симптомов БП: вегетативной дисфункции (ортоста-

тическая гипотензия, императивные позывы и недержание мочи, импотенция, запоры, гипер- или ангидроз); сенсорных симптомов (нарушение обоняния, цветовосприятия), боли; расстройств сна (нарушение движений в фазе быстрого сна, синдром беспокойных ног, инсомния, дневная сонливость и приступы дневного сна, фрагментация сна); нервно-психических симптомов (ангедония, апатия, депрессия, психозы, деменция, тревога, панические атаки);

- предиагностическая стадия — появление определенных «мягких» неврологических симптомов, недостаточных для постановки диагноза БП. Здесь следует указать и тонкие субклинические признаки нарушения двигательного контроля, выявляемые у таких пациентов с помощью специализированных нейрофизиологических методов (тесты на зрительно-моторную координацию и т. д.);

- клиническая стадия — стадия развернутых клинических симптомов.

Гипосмия выявляется у 95–100% пациентов с БП, она связана с дегенеративными изменениями в обонятельных структурах основания мозга и появляется в среднем за 10–13 лет до манифестации двигательной симптоматики [7].

Нарушения сна различного характера могут возникать задолго до манифестации двигательной фазы БП [8]. Они связаны главным образом с поражением ядер ретикулярной формации мозгового ствола. Патологическое поведение в фазе быстрого сна (ФБС) встречается в 1/3 случаев БП; у 20–48% этих пациентов оно появляется за 1–13 лет до моторной симптоматики [9].

Депрессия — весьма типичный недвигательный симптом БП, который встречается у 27,6% пациентов с начальной стадией заболевания [10]. Многие наблюдения подтверждают четкую ассоциацию аффективных расстройств и риска развития БП. Лица с депрессией подвержены в 2,2–3,2 раза большему риску развития БП по сравнению с лицами без аффективных расстройств [11]. Депрессия и тревожность могут манифестировать за много лет (<20) до дебюта БП, но их частота особенно повышается за 3–6 лет до постановки клинического диагноза [12]. Депрессия и другие аффективные расстройства при БП связаны с вовлечением ряда норадреналин- и серотонинергических структур головного мозга (голубого пятна, ядер шва) и дофаминовой недостаточностью в мезолимбической системе.

Запоры, расстройства мочеиспускания и эректильная дисфункция могут предшествовать развитию БП (за 2–24 года, в среднем за 18 лет) [13].

К другим ранним клиническим маркерам БП относят скелетно-мышечные и другие болевые синдромы; ухудшение цветового зрения (снижение дискриминации цвета и контрастной чувствительности) [14]; нарушения при регистрации цветовых вызванных потенциалов; истончение и дегенерацию сетчатки; тонкие нарушения моторики; нарушения быстрых саккадических движений глазных яблок, а также координированных движений глаз и рук [15].

За 4–6 лет до начала клинической стадии БП пациенты достоверно чаще посещают врачей различных специальностей по сравнению с лицами контрольной группы [16]. Правильный диагноз БП, поставленный уже в ранних стадиях, позволяет адекватно корректировать двигательные и недвигательные симптомы заболевания, повысить качество жизни пациента и его социальную адаптацию. Благодаря выбору адекватной терапии удастся ото-

двинуть развитие нежелательных побочных эффектов на более поздние сроки. Однако в начальных стадиях БП даже опытным специалистам иногда бывает трудно диагностировать данную патологию. Вероятный диагноз БП устанавливается по клиническим данным в соответствии с критериям банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (см таблицу) [17, 18].

Перспективным диагностическим методом является транскраниальное ультразвуковое сканирование головного мозга, при котором у 80–90% больных с БП выявляется зона патологического гиперэхогенного сигнала в проекции черной субстанции, что, по-видимому, вызвано повышенным содержанием железа. Данный признак остается стабильным при последующем течении заболевания и, следовательно, не позволяет отследить темп его прогрессирования. Благодаря относительной доступности метод может быть использован для ранней диагностики БП, возможно, в продромальной стадии заболевания, однако полученные результаты должны подкрепляться клиническими данными [20]. Гиперэхогенность черной субстанции на стороне, контралатеральной двигательным нарушениям, выявляется более чем у 90% больных в начальных стадиях БП [21, 22].

Методы функциональной нейровизуализации являются единственными дополнительными методами исследования, которые позволяют прижизненно подтвердить наличие БП, выявить изменения задолго до появления клинических признаков заболевания, оценить темп гибели nigrostriарных нейронов. К ним относят ПЭТ и ОФЭКТ. Для БП характерно уменьшение захвата флюородопы (^{18}F) нейронами скорлупы на стороне, противоположной двигательным симптомам. Аналогичные изменения отмечаются на другой стороне, но в меньшей степени, отражая асимметричность нейродегенеративного процесса [23, 24]. Использование ПЭТ позволило рассчитать скорость потери дофаминергических нейронов в год. Это количество, по данным разных авторов, составляет от 2 до 9% ежегодно [24], а соответственно рассчитанная продолжительность доклинической стадии БП — 6 ± 3 года [25, 26]. Выполнение ОФЭКТ с препаратами на основе тропана ([123 I]-бета-СИТ, [123 I]-FP-СИТ или [11 C]-CFT) позволяет определить количество переносчика дофамина в синаптической щели. Радиолиганды связываются в окончаниях nigrostriарных нейронов с мембранным дофаминовым транспортером, обеспечивающим обратный захват дофамина [27]. Для БП характерно асимметричное снижение захвата в скорлупе [28]. Однако эти методы не применяются в повседневной практике, так как являются довольно дорогостоящими.

Диагностика БП проводится в два этапа. На первом этапе ставят синдромальный диагноз паркинсонизма, его дифференцируют от внешне сходных состояний, в том числе от эссенциального и дистонического тремора, аффективных нарушений (апатия, депрессия, абulia), истерии, apraxии ходьбы при сосудистых поражениях головного мозга или гидроцефалии, гипотиреоза.

Второй этап предусматривает установление нозологического диагноза паркинсонизма и дифференциальную диагностику БП с другими заболеваниями, вызывающими этот синдром [29].

В ряде случаев диагностические затруднения возникают в ранних стадиях, что может быть связано с более поздним развитием ригидности, выявлением при применении

Критерии клинической диагностики БП Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [19]

Шаг 1	Диагностика синдрома паркинсонизма Гипокинезия в сочетании с ≥ 1 из следующих симптомов: а) мышечная ригидность; б) тремор покоя 4–6 Гц; в) поствисцеральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми нарушениями, нарушением глубокой чувствительности
Шаг 2	Критерии исключения БП Повторные инсульты в анамнезе со ступенчатым прогрессированием симптомов паркинсонизма Повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе Энцефалит в анамнезе Окулогирные кризы Лечение нейролептиками на момент проявления симптомов Семейный характер заболевания (наличие >1 родственника с аналогичным заболеванием) Наличие длительной ремиссии Строго односторонняя симптоматика в течение >3 лет Паралич взора вниз Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность Мозжечковые знаки Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса Симптом Бабинского Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на компьютерной томограмме Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм
Шаг 3	Критерии, подтверждающие диагноз БП Одностороннее начало Прогрессирующее течение Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70–100%) Выраженные хорейформные дискинезии, индуцированные леводопой Сохранение реакции на леводопу в течение ≥ 5 лет Течение заболевания на протяжении ≥ 10 лет

дополнительных методов исследования очаговых изменений головного мозга, что чаще ассоциируют с сосудистым паркинсонизмом, а реже расценивают как последствие перенесенной черепно-мозговой травмы или нейроинфекции. Иногда гипомимия и замедленность реакций диагностируются как проявление депрессии; неловкость и тугоподвижность в руке — как поражение суставов или проявление остеохондроза позвоночника. В то же время нередко случаи гипердиагностики паркинсонизма, прежде всего у больных с эссенциальным тремором или нарушениями ходьбы вследствие нормотензивной гидроцефалии и дисциркуляторной энцефалопатии [29–31].

На трех клинических примерах рассмотрим некоторые ситуации, возникающие у больных с ранними стадиями БП.

Клиническое наблюдение № 1

Больная В., 63 лет, обратилась на кафедру неврологии РМАПО и в Центр экстрапирамидных заболеваний с правильным диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистый паркинсонизм». Она предъявляла жалобы на замедленность движений, неловкость и слабость правых конечностей, дрожание в правой руке, шаркающую походку, шаткость при ходьбе. Впервые неловкость правой руки появилась 3 года назад, когда пациентка заметила, что ей стало трудно писать, изменился почерк, стала медленнее и хуже выполнять работу правой рукой, затем появился тремор покоя в правой руке. Через 1 год после возникновения первых симптомов появились замедленность ходьбы, «подволакивание» правой ноги. С этими симптомами она обратилась в поликлинику по месту житель-

ства, где ей была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявившая множественные очаги лейкоареоза в обоих полушариях головного мозга и постинсультную кисту в правой теменно-височной области. Изменения на МРТ головного мозга были расценены как проявления дисциркуляторной энцефалопатии.

Больной были назначены вазоактивные средства (винпоцетин, ницерголин), ноотропный препарат (Гинкго Билоба), а также леводопы/бенсеразид 150 мг/сут. Какого-либо улучшения пациентка не отметила, вследствие чего обратилась в Центр экстрапирамидных заболеваний. В клинической картине: гипомимия, редкое мигание, гипофония, брадилалия, аксиальная ригидность, гипокинезия с двух сторон, больше справа; повышение тонуса по экстрапирамидному типу и феномен «зубчатого колеса» с двух сторон, больше справа; выраженный тремор покоя с двух сторон, больше справа; умеренная поствисцеральная неустойчивость; шаркающая походка и ахейрокинез; умеренные когнитивные нарушения корково-подкоркового характера. В результате оценки неврологического статуса, анализа развития симптомов, отсутствия сосудистых факторов риска в анамнезе и клинических симптомов дисциркуляторной энцефалопатии больной был поставлен следующий диагноз: «болезнь Паркинсона, смешанная форма, стадия III». После назначения леводопы/бенсеразида 400 мг/сут и прамипексола 3 мг/сут пациентка отметила выраженное улучшение состояния, уменьшение замедленности движений, тремора и значительное увеличение повседневной активности.

На этом клиническом примере продемонстрирована ошибочная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии на основании лишь пожилого возраста больной и выявления сосудистых структурных поражений головного мозга в отсутствие клинической картины хронической ишемии мозга. Однако дебют заболевания с гемипаркинсонизма, выявление гипокинезии, ригидности, медленное прогрессирование, хороший эффект содержащего леводопу препарата и агониста дофаминовых рецепторов, назначенных в адекватных дозах, отсутствие атипичных неврологических проявлений позволили диагностировать БП.

Диагностика сосудистого паркинсонизма требует наличия амнестических, клинических и параклинических признаков цереброваскулярного заболевания в сочетании с ≥ 2 признаками из следующих 3 [32]:

1) атипичная, не характерная для БП клиническая картина (низкая эффективность препаратов леводопы, преимущественное вовлечение нижних конечностей, отсутствие классического тремора покоя и позы просителя, раннее развитие постуральной неустойчивости, деменции, псевдобульбарного синдрома, наличие мозжечковой или пирамидной симптоматики и др.);

2) атипичное, не характерное для БП и других дегенеративных заболеваний течение — острое или подострое развитие вскоре после перенесенного инсульта с последующей стабилизацией и спонтанным регрессом симптомов либо ступенчатое прогрессирование с чередованием эпизодов быстрого нарастания симптомов и их последующего частичного спонтанного регресса;

3) выявление изменений головного мозга ишемического или геморрагического характера по данным компьютерной томографии (КТ) или МРТ в стратегических для развития паркинсонизма зонах (обширный подкорковый лейкоареоз, множественные двусторонние очаги в базальных ганглиях, одно- или двустороннее поражение среднего мозга, таламуса или лобных долей).

Как показывают патоморфологические исследования, на 1 пациента с истинным сосудистым паркинсонизмом приходится как минимум 4 пациента с комбинацией БП и цереброваскулярного заболевания [33]. Дифференцирование сосудистого паркинсонизма от комбинации БП с цереброваскулярным заболеванием может вызывать затруднения. Представляем основные клинико-нейровизуализационные критерии диагностики сосудистого паркинсонизма [32].

Диагноз сосудистого паркинсонизма устанавливается при наличии всех следующих 4 критериев:

1. Сочетание гипокинезии с >1 из 3 симптомов: ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью.

2. Цереброваскулярное заболевание, выделяемое по данным анамнеза и клинического осмотра и/или нейровизуализации (КТ/МРТ).

3. Наличие причинно-следственной связи между паркинсонизмом и цереброваскулярным заболеванием, доказываемое:

а) особенностями течения паркинсонизма (острое или подострое начало, как правило, в первые 6 мес после инсульта, флуктуирующее течение с периодами быстрого ухудшения, длительной стабилизации и спонтанного регресса);

б) соответствием клинических и нейровизуализационных данных (выявление при КТ/МРТ изменений в стратегических для паркинсонизма зонах — множественных

двусторонних ишемических или геморрагических очагов в скорлупе или бледном шаре, а также очагов в лобных долях, среднем мозге или таламусе с одной или обеих сторон, двустороннего обширного перивентрикулярного и/или субкортикального лейкоареоза).

4. Отсутствие анамнестических или клинических данных, указывающих на иную этиологию паркинсонизма.

В пользу сосудистого паркинсонизма могут также свидетельствовать:

а) особенности паркинсонического синдрома: отсутствие тремора покоя, преимущественное вовлечение нижних конечностей, двустороннее начало, раннее развитие нарушений ходьбы и постуральной неустойчивости, отсутствие или нестойкость эффекта препаратов леводопы;

б) сопутствующие синдромы: выраженный псевдобульбарный синдром, пирамидный синдром, мозжечковая атаксия, рано развивающиеся деменция и тяжелые тазовые расстройства.

Клиническое наблюдение № 2

Больная Г., 60 лет, обратилась на кафедру неврологии РМАПО и в Центр экстрапирамидных заболеваний с навязчивым диагнозом «шейный остеохондроз, артроз правого плечевого сустава» и жалобами на замедленность движений, неловкость в правой руке, боль в правом плече, общую скованность. Эти явления беспокоят пациентку около 4 мес. В поликлинике по месту жительства болевой синдром и нарушение движений в правой руке были расценены как последствия остеохондроза шейного отдела позвоночника и артроза правого плечевого сустава. Пациентке были назначены нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапия, иглорефлексотерапия, мануальная терапия без какого-либо эффекта.

При осмотре в Центре экстрапирамидных заболеваний в клинической картине: гипомимия, редкое мигание, гипокинезия правых конечностей, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, феномен «зубчатого колеса» в правой руке, ахейрокинез справа. Была диагностирована БП, акинетико-ригидная форма, стадия I. Болевой синдром был обусловлен односторонней ригидностью и гипокинезией.

Часто встречающийся в ранних стадиях БП односторонний феномен «зубчатого колеса» иногда расценивается как скованность суставов при остеоартрозе. При назначении противопаркинсонической терапии (прамипексол 3 мг/сут и амантадина сульфат 300 мг/сут) отмечены значительное уменьшение замедленности движений и неловкости в правой руке и полный регресс болевого синдрома.

Болевые синдромы различной локализации часто представляют собой немоторные проявления БП в ранних стадиях заболевания и могут быть разделены на мышечно-скелетные; корешковые и нейропатические; связанные с болезненной дистонией периода «включения» и «выключения». Кроме того, при БП наблюдаются первичная центральная боль и акатизия [34].

Наиболее часто в ранних стадиях БП (стадия гемипаркинсонизма) возникает мышечно-скелетная боль, которая локализуется в мышцах шеи и плечевом суставе. Ее происхождение тесно связано с односторонней ригидностью и брадикинезией. Нарушения позы, деформация спины, скованность конечностей и замедленность ходьбы, ограничение подвижности суставов вызывают нарушение функционирования мышечно-скелетной системы, что может приво-

дить к выраженным болевым спазмам и напряжению мышц шеи, плеча, паравerteбральной мускулатуры [35].

Болевые синдромы у пациентов с БП в ранних стадиях, когда отсутствует типичная клиническая картина паркинсонизма, трактуются неврологами как проявления шейного и поясничного остеохондроза, плечелопаточного периартроза. Пациенты подвергаются многочисленным рентгенологическим исследованиям, им назначают мануальную терапию, иглорефлексотерапию, разнообразные методы физиотерапии. Как правило, эти методы лечения неэффективны, и лишь после диагностирования БП и назначения адекватной противопаркинсонической терапии болевые синдромы регрессируют, как и в нашем втором клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение № 3

У больной Н., 48 лет, в течение 3 лет отмечались подавленное настроение, снижение круга интересов и способности испытывать удовольствие; кроме того, появились значительное снижение аппетита и массы тела, нарушения сна, повышенная утомляемость, упадок сил; снижение способности к концентрации внимания. Психиатром была диагностирована депрессия, назначен трициклический антидепрессант и типичный нейролептик. Спустя 3 мес после начала приема психотропных препаратов у пациентки появились скованность, замедленность правых конечностей и тремор покоя правой руки. Неврологом была диагностирована БП, степень тяжести I.

Таким образом, у этой пациентки БП дебютировала немоторным синдромом — депрессией, а прием типичного нейролептика, вероятно, ускорил появление двигательных расстройств за счет блокады дофаминергических рецепторов стриатума.

По данным разных авторов, частота депрессии в популяции составляет 3–10%, а при БП она встречается в среднем у 40–50% больных. Депрессия при БП может носить эндогенный и экзогенный характер. Эндогенная депрессия связана с дефицитом моноаминов, характерным для данного заболевания, экзогенная депрессия — с реакцией больного на неуклонно прогрессирующее хроническое заболевание.

Депрессия при БП ассоциируется с изменениями физиологического метаболизма мозга. Возможно, недостаток выработки дофамина играет роль в нарушении регуляции эмоций, кроме того, имеет значение нарушение выработки норадреналина и серотонина [36]. Депрессию при БП объясняют дисфункцией фронтостриарных кругов, причем ключевую роль в ее развитии отводят вовлечению в патологический процесс хвостатого ядра. Кроме того, определенное значение в патогенезе депрессии может иметь поражение мезокортиколимбической и серотонинергической систем, модулирующих состояние фронтостриарных кругов и лимбических структур [37].

Частыми признаками депрессии у больных с БП служат стойкое угнетение настроения, ангедония (неспособность испытывать удовольствие), снижение аппетита, изменение массы тела, быстрая утомляемость, нарушение сна, низкая самооценка, повышенная тревожность, раздражительность, суицидальные мысли, пессимистические мысли о будущем. В то же время такие характерные для эндогенной депрессии симптомы, как чувство вины, ощущение жизненного краха или самобичевание, встречаются при БП существенно реже.

Депрессия может появиться на любом этапе БП, но нередко (в 30% случаев) предшествует ее первым клиническим двигательным проявлениям (гипокинезия, ригидность, тремор покоя) [38]. Однако у большинства больных с БП выраженность депрессивной симптоматики бывает легкой или умеренной и соответствует критериям «малой депрессии» или «дистимии». Депрессия часто не диагностируется при БП, что объясняется некоторыми общими чертами этих заболеваний, затрудняющими правильную диагностику: снижение психомоторной активности, повышенная утомляемость, снижение аппетита и либидо, гипомимия, гипофония, нарушение внимания, расстройство сна [39].

Таким образом, указанные клинические случаи подтверждают разнообразие клинических симптомов дебюта БП, поэтому для установления правильного диагноза требуются тщательное обследование больных и сбор анамнеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lees A.J. Drugs for Parkinson's disease J Neurol Neurosurg 2002;73:607–10.
2. Marsden C.D. Parkinson's disease J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:672–81.
3. Karlsen K.H., Larsen J.P., Tandberg E. et al. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;6:431–5.
4. Левин О.С., Лавров А.Ю., Шиндряева Н.Н. и др. Эпидемиология болезней Паркинсона. Болезни движений: медицинские и социальные аспекты. М., 2010;24.
5. Hoehn M.M., Yahr H.D. Parkinsonism: Onset, Progression and mortality. Neurology 1967;17:427–42.
6. Stern M.B., Olanow C.W., Sethi K. The Scientific and Clinical Basis for the Treatment of Parkinson's Disease. Neurology 2009;72(21, Suppl 4):1–136.
7. Doty R.L. The olfactory system and its disorders. Semin Neurol 2009b;29(1):74–81.
8. Poewe W. When PD patient start to hallucinate. Pract Neurol 2008;8:238–41.
9. Olson L.G., Ambrogetti A., Gyulay S.G. Prediction of sleep-disordered breathing by unattended overnight oximetry. J Sleep Res 1999;8:51–5.
10. Ravina B., Marder K., Fernandez H.H. et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH work group. Mov Disord 2007;8:1061–68.
11. Nilsson A., Hanssen E., Ericsson P. Heterogeneity among astrocytes, evaluated biochemical parameters. Adv Biosci 1986;61:235–41.
12. Ishihara L.S., Cheesbrough A., Brayne C. et al. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;89:1404–09.
13. Braak H., Del Tredici K., Bratzke H. et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). J Neurol 2002;249(Suppl 3):1–5.
14. Pieri V., Diederich N.J., Goetz C.G. Visual hallucinations in Parkinson and Charles Bonnet Syndrome patients. A phenomenological and pathogenic comparison. Fortschr Neurol Psychiatr 2000;68:129–36.
15. Hawkes C.H. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: Does it exist and if so how long is it? Mov Disord 2008;23:1799–807.
16. Goner E.G., van't Hof M., Berger H.J.C. et al. Symptoms and duration of the premotor phase in Parkinson's disease. Mov Disord 1997;12:871–76.
17. Gibb W.R., Lees A.J. The significance of the Levy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. Neuropathol Appl Neurobiol 1989;15:27–44.
18. Hughes A.J., Ben-Shlomo Y., Daniel S.E., et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. Neurology 1992;42:1142–46.
19. Gibb W.R.G., Lees A.J. Relevance Levy

- body pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;51:745–52.
20. Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Шадрина М.И. и др. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2011;111:49–55.
21. Berg D., Roggendorf W., Schroder U. et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002;59:999–1050.
22. Berg D., Siefker C., Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;8:429–33.
23. Brooks D.J. Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. *Neurology* 1991;41:24–27.
24. Morrish P.K., Sawle G.V., Brooks D.J. An 18F-dopa PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996;119:223–591.
25. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247(Suppl 2):11–8.
26. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease. In: *Beyond the decade of the brain. Neuroprotection in Parkinson's disease*. C.W. Olanow, P. Jenner (eds). Kent: Wells Medical Limited, 1998;3:37–41.
27. Booij J., Tissingh G., Winogrodzka A., van Royen E.A. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:171–82.
28. Seibyl J.P., Marek K.L., Quinlan D. et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589–98.
29. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. *Журн неврол и психиатр* 2003;3:54–60.
30. Stacy M., Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism-plus syndromes. *Neurol Clin* 1992;10:341–59.
31. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ 2012;8:77–84.
32. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм. *Неврол журн* 1997;4:42–51.
33. Jellinger K.A. Critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010;67:550.
34. Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. *Humana Press* 2005;3:308.
35. Goetz C.G. Tanner C.M., Levy M. et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45–9.
36. Brooks D.J., Doder M. Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001;14:456–70.
37. Cummings J.L. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1992;149:443–54.
38. Hubble J.P., Cao T., Hassanein R.E. et al. Factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1693–97.
39. Burn D.J. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002;9(Suppl 3):44–54.