



Психотические нарушения при болезни Паркинсона: феноменология, патогенез, подходы к терапии (современный взгляд на проблему)

Ализаде Х.И., Рагимова А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Психотические нарушения при болезни Паркинсона — распространенные немоторные проявления, оказывающие негативное влияние на качество жизни пациентов и ассоциированные с неблагоприятным прогнозом течения болезни. В основе развития и прогрессирования психотических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона лежит сочетание экзогенных и эндогенных механизмов, таких как дисбаланс нейромедиаторных систем, действие противопаркинсонических препаратов, индивидуальные особенности течения заболевания и структурные нейродегенеративные изменения головного мозга. Учитывая гетерогенность психотических симптомов и отсутствие стандартизированных диагностических критериев, вопросы своевременного выявления и выбора терапевтической тактики являются актуальными и требуют особого внимания неврологов и психиатров в клинической практике. В данном обзоре освещены современные представления о феноменологии, факторах риска, патогенезе и подходах к терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; психоз; психотические нарушения; зрительные галлюцинации; малые галлюцинации; бред; атипичные нейролептики.

Контакты: Хадиджа Интигам кызы Ализаде; Chadi19966@mail.ru

Для ссылки: Ализаде ХИ, Рагимова АА, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Психотические нарушения при болезни Паркинсона: феноменология, патогенез, подходы к терапии (современный взгляд на проблему). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-123-129

Psychotic disorders in Parkinson's disease: phenomenology, pathogenesis, therapeutic approaches (modern view on the problem)

Alizade Kh.I., Ragimova A.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow
80, Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

Psychotic disorders in Parkinson's disease (PD) are common non-motor manifestations that have a negative impact on the quality of life of patients and are associated with an unfavourable prognosis. The development and progression of psychotic symptoms in patients with PD is due to a combination of exogenous and endogenous mechanisms, such as an imbalance of neurotransmitter systems, the effect of antiparkinsonian drugs, individual characteristics of the disease course and structural neurodegenerative changes in the brain. Given the heterogeneity of psychotic symptoms and the lack of standardized diagnostic criteria, issues of timely identification and choice of therapeutic tactics are important and require special attention from neurologists and psychiatrists in clinical practise. This review highlights modern ideas on phenomenology, risk factors, pathogenesis and therapeutic approaches.

Keywords: Parkinson's disease; psychosis; psychotic disorders; visual hallucinations; minor hallucinations; delusion; atypical neuroleptics.

Contact: Khadija Intigam kыzy Alizadeh; Chadi19966@mail.ru

For reference: Alizade KhI, Ragimova AA, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Psychotic disorders in Parkinson's disease: phenomenology, pathogenesis, therapeutic approaches (modern view on the problem). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(3):123–129. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-123-129

Болезнь Паркинсона (БП) — это мультифакторное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся моторными и широким спектром немоторных нарушений, таких как нейропсихиатрические симптомы (психоз, аффективные нарушения, нарушение импульсного контроля, когнитивные нарушения), вегетативные расстройства (ортостатическая гипотензия, повышенное потоотделение, ургентальная и желудочно-кишечная дисфункция), расстройства сна, сенсорные и другие нарушения [1–4].

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):123–129

Среди различных двигательных нарушений психотические нарушения при БП (ПБП) являются одним из клинически значимых и инвалидирующих симптомов, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, низким качеством жизни, высокой смертностью, значительным стрессом для пациента и лиц, осуществляющих уход, а также с длительным пребыванием в домах престарелых [5–7]. По данным разных исследований, распространенность психотических симптомов при БП варьирует

от 16 до 75% [6–8]. Причины такой вариабельности включают различные методы оценки и скрининга, используемые в эпидемиологических исследованиях, отсутствие простых и стандартизированных критериев для выявления психотических расстройств, отсутствие стандартизированной классификации психотических симптомов [7, 8]. Помимо этого, такая огромная разница обусловлена тем, что феноменология и частота психоза различаются на разных стадиях течения БП: для ранних стадий более характерны «доброкачественные» галлюцинации, которые в начале заболевания не влияют на качество жизни, поэтому зачастую пациенты не придают им значения и при обращении к врачам не сообщают о наличии данных нарушений. Выявление ранних психотических нарушений затрудняет отсутствие чувствительных инструментов [9]. Частота и тяжесть ПБП постепенно нарастают с прогрессированием заболевания: на поздних стадиях заболевания психотические феномены приобретают более стойкую картину и носят угрожающий характер, что является причиной обращения к неврологам и психиатрам, а встречаемость психотических нарушений достигает 50–70% [7, 8]. Продольные исследования показали, что распространенность психоза у пациентов с БП имеет тенденцию к увеличению с течением времени [10]. В ретроспективном исследовании A. Yogiaka и соавт. [11], включающем 1453 пациента с БП, было обнаружено, что у 53,9% пациентов с поздним началом БП и у 22,1% пациентов с ранним началом БП психотические нарушения развились через 12 лет после дебюта заболевания. Более того, незначительные галлюцинации, такие как галлюцинации «присутствия» или галлюцинации «прохождения», могут встречаться на домоторных стадиях у трети пациентов с БП, не получавших противопаркинсоническую терапию [12]. По прогнозам D. Weintraub [10], более чем у половины пациентов с БП по мере прогрессирования заболевания разовьется по крайней мере один психотический симптом.

Принимая во внимание высокую распространенность ПБП, особенно на поздних стадиях заболевания, гетерогенность психотических симптомов, отсутствие стандартизированных диагностических инструментов, а также особенности механизмов действия противопаркинсонических и антипсихотических препаратов, вопросы своевременного выявления и выбора терапевтической тактики являются актуальными и требуют особого внимания неврологов и психиатров в клинической практике. В данном обзоре мы рассмотрим вопросы, касающиеся диагностики, феноменологии, факторов риска, патогенеза и подходов к терапии ПБП, а также будущие направления исследований – перспективные методы лечения этих нарушений.

Феноменология психоза при БП

Стандартизированной классификации психотических нарушений не существует. Спектр ПБП включает множество симптомов неправильного восприятия: малые галлюцинации (экстракамбинные феномены, которые включают галлюцинации «присутствия» и галлюцинации «прохождения», иллюзии), хорошо структурированные или истинные галлюцинации различных модальностей (зрительные, слуховые, тактильные, обонятельные, вкусовые, висцеральные, мультимодальные), бредовые расстройства, нарушения идентификации, делирий [1, 10, 12, 13]. Из всех выше-

упомянутых симптомов наиболее часто наблюдаемыми проявлениями ПБП являются малые галлюцинации и зрительные галлюцинации (ЗГ) [13]. Основополагающие исследования G. Fenelon и соавт. [6, 14] показали, что малые галлюцинации являются наиболее распространенным и ранним типом психотических нарушений при БП.

Малые галлюцинации представлены тремя феноменами ложного восприятия:

1. Галлюцинации «присутствия», которые характеризуются ощущением присутствия какого-либо объекта или субъекта (часто это люди или животные) в непосредственной близости от человека, в отсутствие явного сенсорного стимула. Галлюцинации «присутствия» в основном возникают, когда пациенты находятся одни [14].
2. Галлюцинации «прохождения» описываются как мимолетное видение людей, животных или их теней, возникающее на периферии поля зрения пациента. На этом этапе характерно исчезновение внезапно появляющихся образов, когда пациент начинает фокусировать на них свой взгляд [12, 13].
3. Иллюзии характеризуются кратковременным искажением восприятия реально существующих предметов. Например, цветы на обоях могут восприниматься как насекомые или лампа, стоящая в углу затемненной комнаты, воспринимается как человек. Развитию иллюзий способствуют недостаточное освещение и нарушение зрения [13]. В исследовании Y. Nishio и соавт. [15] было показано, что кинетопсия (неподвижные объекты, воспринимаемые как движущиеся) и иллюзии неверной идентификации объектов были наиболее распространенными типами зрительных иллюзий у пациентов с БП.

ЗГ представляют собой непроизвольно возникающие яркие образы, появляющиеся в отсутствие реального объекта. ЗГ у пациентов с БП в дебюте заболевания описываются простыми феноменами искаженного восприятия – это могут быть различные геометрические фигуры, движущиеся в окружающем пространстве, которые появляются на несколько секунд или минут. По мере прогрессирования заболевания галлюциноз приобретает более сложную клиническую картину, характеризующуюся определенными видениями, имеющими форму (люди, животные). При этом галлюцинаторные образы могут взаимодействовать между собой, приобретать кинетические свойства и сопровождаться бредовой симптоматикой. Вышеописанные галлюцинации возникают преимущественно при тусклом освещении, особенно в вечернее время [16, 17]. Сохранение понимания этих ЗГ зависит от сопутствующих когнитивных нарушений [6, 8].

Галлюцинации иных модальностей встречаются гораздо реже. В лонгитюдном исследовании A.H. Lee и D. Weintraub [18], включающем 191 пациента с БП без деменции, было обнаружено, что только у 6,8% пациентов из этой выборки присутствовали слуховые галлюцинации (СГ). В недавнем метаанализе, включающем 26 исследований, распространенность СГ достигала 8,9%. Наиболее распространенным типом СГ были вербальные галлюцинации, которые представляли собой нечеткие или непонятные человеческие голоса, исходящие извне головы пациента («истинные» галлюцинации) и возникающие за пределами поля

зрения. Также описывались невербальные галлюцинации, проявляющиеся неодушевленными и одушевленными звуками (звонок в дверь, ходьба по ступенькам, выстрел пули, лай собак, рычание тигров и львов). По данным вышеупомянутого метаанализа, ЗГ и СГ с течением заболевания превращаются в мультимодальные галлюцинации: СГ сопровождают ЗГ и соответствуют им по содержанию (например, пациент слышит голоса привидевшихся людей) [19].

Бредовые расстройства также описаны в структуре ПБП, их выявляемость достигает 29,4% среди всего спектра психоза на поздних стадиях БП [8]. Наиболее часто встречаются бред ущерба, ревности (синдром Отелло), бред преследования, эротоманический бред [13, 20].

Кроме того, имеются данные об особой разновидности бредоподобных нарушений, связанных с нарушением идентификации личности. Среди данной группы расстройств описаны: синдром Котара, или нигилистический бред, проявляющийся отрицанием собственного существования [21]; синдром Капгра, или бред ложного узнавания, который характеризуется стойким убеждением больного, что члена семьи заменили идентично выглядящим двойником [22].

Делирий характеризуется эпизодами острого помрачения сознания, сопровождающегося нарушением ориентации во времени и пространстве, грубым нарушением внимания, расстройством восприятия и мышления. Для данного состояния характерны мультимодальные галлюцинации и вторичный бред. По данным разных исследований, распространенность делирия варьирует от 0,3 до 60%. Наиболее подвержены развитию делириозного состояния стационарные пациенты с длительным стажем заболевания, деменцией, наличием сопутствующей инфекции, а также пациенты после глубокой стимуляции головного мозга [1, 23].

Факторы риска ПБП

Выявлены разнообразные факторы риска ПБП. К основным предрасполагающим факторам относят пожилой возраст, длительность заболевания, нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, когнитивные нарушения, депрессию, нарушения зрения [8, 11]. Кроме того, считается, что пациенты с нарушением походки по типу застываний, выраженными аксиальными и постуральными нарушениями, с акинетико-ригидной формой БП, с поздним дебютом заболевания более подвержены развитию психотических нарушений [24].

Особую роль в развитии ПБП играют противопаркинсонические и антихолинергические препараты. Длительное применение почти всех видов противопаркинсонических средств может спровоцировать психотические симптомы. В крупномасштабном проспективном исследовании с наблюдением в течение 12 лет высокие дозы леводопы способствовали развитию галлюцинаций и бредовых расстройств [25]. По сравнению с леводопой риск психоза увеличивается при приеме агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). В нескольких исследованиях была показана значимая связь между приемом АДР и риском возникновения ПБП [26, 27]. Кроме того, другие препараты, применяемые при лечении БП, такие как амантадин, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), антихолинергические средства, также могут увеличить риск ПБП [28, 29].

В настоящее время активно изучается генетическая предрасположенность к ПБП. Предметом изучения являются полиморфные варианты генов апополипротеина Е (*APOE*), системы холецистокинина (*CCK*) и серотонина, переносчиков дофамина, дофаминовых рецепторов, генов *COMT*, *SNCA*, генов тау-белка, ассоциированного с микро-трубочками (*MAPT*), и ряда других генов. Наличие аллеля эpsilon 4 гена *APOE* связано с более высоким риском возникновения ЗГ, а также может привести к более раннему развитию психотических нарушений у пациентов с БП. Также имеются данные об ассоциации ПБП с полиморфизмами генов *CCK*. Что касается других вышеперечисленных генов, выводы большинства исследований в отношении прогнозирования психотических симптомов у пациентов с БП были противоречивыми [30].

Патогенез ПБП

Считается, что развитие ПБП связано с сочетанием экзогенных (в первую очередь, влияние противопаркинсонических препаратов) и эндогенных факторов, связанных с дисфункцией нейромедиаторных систем головного мозга и с особенностями дегенеративного процесса [31].

Дисбаланс между дофаминергической и серотонинергической системами является одним из ключевых факторов, участвующих в формировании ПБП. Чрезмерная стимуляция мезолимбической системы, опосредованная действием леводопы и АДР, вносит определенный вклад в развитие психотических нарушений [32]. Аномальная активация особого подтипа рецептора серотонина — 5-НТ2А — также способствует возникновению ПБП [33]. О влиянии серотонинергической системы свидетельствует эффективность некоторых антипсихотических препаратов — клозапина, оказывающего блокирующее действие на 5-НТ2А-рецепторы, и недавно зарегистрированного препарата пимавансерин, действующего как антагонист / обратный агонист серотониновых 5-НТ2А-рецепторов [34, 35].

Вместе с тем не менее важное значение в развитии ПБП играет снижение активности холинергической системы, вызванное дегенерацией базального ядра Мейнерта и педункулопонтинного ядра. По данным морфологических исследований и нейровизуализационного исследования с использованием воксельной морфометрии, отмечается дегенерация значительного количества холинергических нейронов в педункулопонтинном ядре при БП [36, 37].

Значимая роль в формировании ЗГ при БП отводится структурным изменениям в нескольких областях головного мозга, ответственных за обработку зрительной информации и участвующих в когнитивных процессах. В ряде нейровизуализационных исследований было показано, что у пациентов с БП и наличием ЗГ атрофические процессы, изменение перфузии и метаболизма могут затрагивать лобную, затылочную, височную, теменную, островковую доли, базальные ганглии, лимбические и паралимбические структуры [38, 39].

Скрининг и диагностика ПБП

В 2007 г. рабочей группой Национального института неврологических расстройств и инсульта / Национального института психического здоровья (NINDS/NIMH) были установлены консенсусные диагностические критерии ПБП, которые включают постоянное или интермиттирующее по-

явление по крайней мере одного из следующих психотических симптомов: сформированные или незначительные галлюцинации, иллюзии или бредовые нарушения — на протяжении более чем 1 мес после дебюта БП. При этом исключены другие расстройства, характеризующиеся подобной симптоматикой (прежде всего, первичные психические расстройства), а основная клиническая картина соответствует диагностическим критериям БП [40].

Высокая частота и распространенность психотических нарушений на разных стадиях БП и связанный с этим риск смертности обуславливают важность рутинного скрининга психотических феноменов начиная с ранних стадий БП. Особенности феноменологии ранних психотических проявлений и отсутствие чувствительных инструментов затрудняют диагностику ПБП. Однако выявление незначительных галлюцинаций уже на ранней стадии заболевания может иметь решающее значение для разработки индивидуальных терапевтических стратегий и прогнозирования долгосрочного результата [11].

Существующие на сегодняшний день различные рейтинговые шкалы для оценки ПБП: Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), Нейропсихиатрический опросник (Neuropsychiatric inventory, NPI), Шкала оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS), Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), Шкала краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), Рейтинговая шкала паркинсонического психоза (Parkinson Psychosis Rating Scale, PPRS) — не отражают всю феноменологию паркинсонического психоза и не адаптированы для рутинного использования в клинической практике. Данные шкалы не позволяют оценить частоту, распространенность и тяжесть всех отдельных симптомов среди всего спектра ПБП и используются в основном в клинических исследованиях для отслеживания психотических нарушений в динамике [41].

Подходы к терапии ПБП

Подходы к лечению психотических нарушений у пациентов с БП основываются на устранении триггерных факторов, отмене препаратов, провоцирующих развитие ПБП, коррекции противопаркинсонической терапии и назначении атипичных нейролептиков [42–45].

В ведении пациентов с ПБП на первом этапе необходимо исключить провоцирующие факторы, к которым относятся сопутствующие инфекции, метаболические нарушения (дегидратация, электролитный дисбаланс), а также органические поражения головного мозга, такие как инсульт или субдуральная гематома [42, 43].

На следующем этапе следует рассмотреть возможную отмену приема сопутствующих лекарственных препаратов, не связанных с лечением двигательных нарушений БП. К таким препаратам относятся антихолинэргические средства, бензодиазепины и другие анксиолитики [44].

При коррекции схемы противопаркинсонической терапии необходимо постепенно снижать дозу и отменять препараты, обладающие наиболее высоким психотическим потенциалом, в определенной последовательности: амантадин — ингибиторы моноаминоксидазы В — АДР — ингибиторы КОМТ и в последнюю очередь — препараты

леводопы [44]. Однако значительное уменьшение приема противопаркинсонических средств может привести к ухудшению моторных функций, в этом случае оптимальным вариантом является назначение атипичных нейролептиков без значимой коррекции основной патогенетической терапии.

В настоящее время для лечения ПБП рекомендуется назначение атипичных нейролептиков — клозапина, кветиапина, пимавансерина [44]. Применение типичных нейролептиков и некоторых атипичных нейролептиков (оланzapина, рисперидона, zipразидона) может приводить к ухудшению двигательных функций у пациентов с БП [46–48].

Клозапин — первый атипичный нейролептик, доказавший свою эффективность в лечении ПБП, действие которого опосредовано влиянием на дофаминовые рецепторы 2-го типа и серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы. Однако применение его ограничено из-за потенциально опасного побочного эффекта — агранулоцитоза и необходимости в постоянном мониторинге общего анализа крови. В недавнем метаанализе была подтверждена антипсихотическая эффективность клозапина с низким влиянием на двигательные функции [44].

Кветиапин обладает сходным действием с клозапином, однако уступает ему по эффективности. Несколько рандомизированных клинических исследований не продемонстрировали уменьшения психотических симптомов у пациентов с БП, получающих кветиапин [49–51]. В систематическом обзоре, включающем пять рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований и два сравнительных исследования клозапина с кветиапином, было показано, что эффективность кветиапина не превышает таковую клозапина или плацебо, однако по профилю безопасности кветиапин превосходил клозапин. Хотя терапевтическая польза не полностью удовлетворяет потребность в лечении ПБП, кветиапин остается одним из часто назначаемых антипсихотических препаратов из-за его относительно благоприятного профиля безопасности и отсутствия необходимости мониторинга показателей гемоглобина [52].

В 2016 г. пимавансерин был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ПБП, на настоящий момент в России препарат пока не одобрен. Пимавансерин — антагонист / обратный агонист серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов с минимальным воздействием на дофаминовые, адренергические, гистаминергические, мускариновые рецепторы, и, следовательно, он не обладает такими побочными эффектами, как ортостатическая гипотензия, сонливость, гиперсаливация, характерные для других атипичных нейролептиков [35]. Результаты III фазы многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования показали клинически значимый терапевтический эффект ПБП без ухудшения двигательных функций, оцененных по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) [53]. В крупнейшем клиническом исследовании C.G. Ballard и соавт. [54], оценивающим долгосрочную переносимость и безопасность пимавансерина при лечении психотических симптомов при БП, был показан благоприятный профиль безопасности при длительном применении 34 мг пимаван-

серина в день. В метаанализе четырех рандомизированных контролируемых исследований (n=680) была продемонстрирована эффективность пимавансерины в отношении психотических симптомов, оцениваемых по шкале SAPS [55]. Следует отметить, что в недавнем метаанализе, включающем сравнительное исследование клозапина и пимавансерины, пимавансерин уступал по эффективности клозапину, но отличался более благоприятным профилем безопасности [45].

Еще одним многообещающим препаратом для лечения ПБП является улотаронт — агонист рецептора серотонина 5-HT_{1A} и следового амина-ассоциированного рецептора 1 (TAAR1), который проходит клинические испытания для лечения шизофрении (исследования III фазы) и ПБП. В отличие от многих антипсихотических препаратов, улотаронт не оказывает блокирующее действие на дофаминовые рецепторы 2-го типа и рецепторы серотонина 5-HT_{2A}, а свою эффективность проявляет путем влияния на моноаминергическую и глутаматергическую нейромедиаторные системы [56]. В недавнем пилотном исследовании лечение улотаронтом привело к значительному уменьшению психотических симптомов, оцениваемых по модифицированной

шкале SAPS-PD, особенно у пациентов с когнитивными нарушениями, при этом не отмечалось ухудшения в отношении моторных симптомов. Для дальнейшей оценки эффективности и безопасности улотаронта необходимы дополнительные крупномасштабные рандомизированные клинические исследования [57].

Заключение

ПБП является распространенным немоторным симптомом БП, который оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и ассоциирован с неблагоприятным исходом. Гетерогенность психотических симптомов создает определенные трудности для скрининга и диагностики ПБП. Значительное влияние на развитие и прогрессирование ПБП оказывают противопаркинсонические препараты и дисбаланс церебральных нейромедиаторных систем. Существующие в настоящее время гипотезы патогенеза ПБП не до конца изучены и требуют дальнейших исследований. С целью уменьшения психотических симптомов рекомендуется коррекция основной патогенетической терапии и назначение атипичных нейролептиков — клозапина и кветиапина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левин ОС, Аникина МА, Шиндряева НН, Зимнякова ОС. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):82-8. [Levin OS, Anikina MA, Shyndryaeva NN, Zymnyakova OS. Psychotic disorders in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(6):82-8 (In Russ.)].
2. Таппахов АА, Попова ТЕ, Николаева ТЯ и др. Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):82-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-82-87 [Tappakhov AA, Popova TE, Nikolaeva TYa, et al. Neuropsychological pattern of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(4):82-7. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-82-87 (In Russ.)].
3. Нодель МР, Яхно НН. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(2):3-8. [Nodel MR, Yakhno NN. Nervous and mental disorders of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):3-8 (In Russ.)].
4. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-98. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *Mov Disord*. 2019 May;34(5):765.
5. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):1022-31. doi: 10.1002/mds.23664
6. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):733-45. doi: 10.1093/brain/123.4.733
7. Stang CD, Mullan AF, Camerucci E, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Psychosis Associated with Parkinson's Disease (1991–2010). *J Parkinsons Dis*. 2022;12(4):1319-27. doi: 10.3233/JPD-213035
8. Chendo I, Fabbri M, Godinho C, et al. High frequency of psychosis in late-stage Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*. 2021 Nov 24;5:100119. doi: 10.1016/j.prdia.2021.100119
9. Pachi I, Papadopoulos V, Koros C, et al. Comprehensive Evaluation of Psychotic Features and Their Clinical Correlates in Early Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2023;13(7):1185-97. doi: 10.3233/JPD-230056
10. Weintraub D. Progress Regarding Parkinson's Disease Psychosis: It's No Illusion. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Aug 11;3(5):431-4. doi: 10.1002/mdc3.12377
11. Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Aug;19(8):725-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.04.001. Epub 2013 Apr 29.
12. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernandez de Bobadilla R, et al. Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord*. 2016 Jan;31(1):45-52. doi: 10.1002/mds.26432. Epub 2015 Sep 26. Erratum in: *Mov Disord*. 2016 Mar;31(3):433.
13. Ffytche DH, Creese B, Politis M, et al. The psychosis spectrum in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Feb;13(2):81-95. doi: 10.1038/nrneurol.2016.200. Epub 2017 Jan 20.
14. Fenelon G, Soulas T, Cleret de Langavant L, et al. Feeling of presence in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Nov;82(11):1219-24. doi: 10.1136/jnnp.2010.234799. Epub 2011 May 7.
15. Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, et al. Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object misidentification illusions. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Oct;55:111-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.023. Epub 2018 May 28.
16. Аленикова ОА. Зрительные галлюцинации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):106-13. doi: 10.17116/jnevro2021121061106 [Alenikova OA. Visual hallucinations in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(6):106-13. doi: 10.17116/jnevro2021121061106 (In Russ.)].

17. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jun;70(6):734-8. doi: 10.1136/jnnp.70.6.734
18. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord*. 2012 Jun;27(7):858-63. doi: 10.1002/mds.25003. Epub 2012 Jun 1.
19. Eversfield CL, Orton LD. Auditory and visual hallucination prevalence in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Oct;49(14):2342-53. doi: 10.1017/S0033291718003161. Epub 2018 Nov 26.
20. Chou KL, Messing S, Oakes D, et al. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Sep-Oct;28(5):215-9. doi: 10.1097/01.wnf.0000180228.77802.32
21. Ramirez-Bermudez J, Aguilar-Venegas LC, Crail-Melendez D, et al. Cotard syndrome in neurological and psychiatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 Fall;22(4):409-16. doi: 10.1176/jnp.2010.22.4.409
22. Josephs KA. Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease. *Arch Neurol*. 2007 Dec;64(12):1762-6. doi: 10.1001/archneur.64.12.1762
23. Lawson RA, McDonald C, Burn DJ. Defining delirium in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jul;64:29-39. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.025. Epub 2018 Sep 26.
24. Spica V, Pekmezovic T, Svetel M, Kostic VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):131-7. doi: 10.1007/s00415-012-6600-9. Epub 2012 Jul 22.
25. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):996-1001. doi: 10.1001/archneur.2010.166
26. Morgante L, Colosimo C, Antonini A, et al; PRIAMO Study Group. Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):76-82. doi: 10.1136/jnnp-2011-300043. Epub 2011 Aug 11.
27. Zhu K, van Hilten JJ, Putter H, Marinus J. Risk factors for hallucinations in Parkinson's disease: results from a large prospective cohort study. *Mov Disord*. 2013 Jun;28(6):755-62. doi: 10.1002/mds.25389. Epub 2013 Mar 20.
28. Fryml LD, Williams KR, Pelic CG, et al. The Role of Amantadine Withdrawal in 3 Cases of Treatment-Refractory Altered Mental Status. *J Psychiatr Pract*. 2017 May;23(3):191-9. doi: 10.1097/PRA.0000000000000237
29. Munhoz RP, Teive HA, Eleftherohorinou H, et al. Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):883-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-304440. Epub 2013 Mar 5.
30. Angelopoulou E, Bougea A, Papageorgiou SG, Villa C. Psychosis in Parkinson's Disease: A Lesson from Genetics. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 20;13(6):1099. doi: 10.3390/genes13061099
31. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2017 Dec;7(6):365-76. doi: 10.2217/nmt-2017-0028. Epub 2017 Nov 21.
32. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr*. 2016 Oct;21(5):355-9. doi: 10.1017/S1092852916000602
33. Huot P. 5-HT_{2A} receptors and Parkinson's disease psychosis: a pharmacological discussion. *Neurodegener Dis Manag*. 2018 Dec;8(6):363-5. doi: 10.2217/nmt-2018-0039
34. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):757-63. doi: 10.1056/NEJM199903113401003
35. Meltzer HY, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):881-92. doi: 10.1038/npp.2009.176. Epub 2009 Nov 11.
36. Janzen J, van't Ent D, Lemstra AW, et al. The pedunculopontine nucleus is related to visual hallucinations in Parkinson's disease: preliminary results of a voxel-based morphometry study. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):147-54. doi: 10.1007/s00415-011-6149-z. Epub 2011 Jun 30.
37. Hepp DH, Ruiter AM, Galis Y, et al. Pedunculopontine cholinergic cell loss in hallucinating Parkinson disease patients but not in dementia with Lewy bodies patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Dec;22(12):1162-70. doi: 10.1097/NEN.0000000000000014
38. Ffytche DH, Pereira JB, Ballard C, et al. Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):325-31. doi: 10.1136/jnnp-2016-314832
39. Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, et al. Visuo-perceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations. *Brain*. 2014 Mar;137(Pt 3):849-59. doi: 10.1093/brain/awt360. Epub 2014 Jan 29.
40. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1061-8. doi: 10.1002/mds.21382
41. Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):484-500. doi: 10.1002/mds.21875
42. Козак ВВ. Современные подходы к лечению психотических расстройств при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):103-9. doi: 10.17116/jnevro2016116101103-109 [Cozac VV. Modern approaches to treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):103-9. doi: 10.17116/jnevro2016116101103-109 (In Russ.)].
43. Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001 Sep;248 Suppl 3:III12-21. doi: 10.1007/pl00007821
44. Weintraub D, Mamikonyan E. The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Sep;27(9):998-1018. doi: 10.1016/j.jagp.2019.03.002. Epub 2019 Mar 9.
45. Iketani R, Furushima D, Imai S, Yamada H. Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Sep;78:82-90. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.07.021. Epub 2020 Jul 24.
46. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002 Sep;17(5):1031-5. doi: 10.1002/mds.10217
47. Meco G, Alessandri A, Giustini P, Bonifati V. Risperidone in levodopa-induced psychosis in advanced Parkinson's disease: an open-label, long-term study. *Mov Disord*. 1997 Jul;12(4):610-2. doi: 10.1002/mds.870120423
48. Pintor L, Valldeoriola F, Bailles E, et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Mar-Apr;35(2):61-6. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824d5115
49. Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Aug;20(8):958-63. doi: 10.1002/mds.20474
50. Rabey JM, Prokhorov T, Miniowitz A, et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord*. 2007 Feb 15;22(3):313-8. doi: 10.1002/mds.21116
51. Prokhorov T, Klein C, Miniowitz A, et al. The effect of quetiapine in psychotic Parkinsonian patients with and without dementia. An open-labeled study utilizing a structured interview. *J Neurol*. 2006 Feb;253(2):171-5. doi: 10.1007/s00415-005-0943-4. Epub 2005 Aug 17.

52. Chen JJ, Hua H, Massihi L, et al. Systematic Literature Review of Quetiapine for the Treatment of Psychosis in Patients With Parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019 Summer;31(3):188-95. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18080180. Epub 2019 Mar 8.
53. Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):533-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62106-6. Epub 2013 Nov 1.
54. Ballard CG, Kreitzman DL, Isaacson S, et al; 015 Study Group. Long-term evaluation of open-label pimavanserin safety and tolerability in Parkinson's disease psychosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Aug;77:100-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.06.026. Epub 2020 Jun 28.
55. Yasue I, Matsunaga S, Kishi T, et al. Serotonin 2A Receptor Inverse Agonist as a Treatment for Parkinson's Disease Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Serotonin 2A Receptor Negative Modulators. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):733-40. doi: 10.3233/JAD-150818
56. Heffernan MLR, Herman LW, Brown S, et al. Ulotaront: A TAAR1 Agonist for the Treatment of Schizophrenia. *ACS Med Chem Lett*. 2021 Dec 6;13(1):92-8. doi: 10.1021/acsmchemlett.1c00527. eCollection 2022 Jan 13.
57. Isaacson SH, Goldstein M, Pahwa R, et al; Parkinson's Psychosis TAAR1 Study Group. Ulotaront, a Trace Amine-Associated Receptor 1/Serotonin 5-HT1A Agonist, in Patients With Parkinson Disease Psychosis: A Pilot Study. *Neurol Clin Pract*. 2023 Aug;13(4):e200175. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200175. Epub 2023 May 25.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.02.2024/12.05.2024/13.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ализаде Х.И. <https://orcid.org/0009-0008-9502-7578>

Рагимова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>

Федотова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>