

Коморбидность сialорей и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона, их взаимное влияние на выраженность симптоматики и успех проводимой терапии



Захаров Д.В., Кокарева Д.Д.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Депрессия и сialорей относятся к числу наиболее частых и обременительных немоторных симптомов болезни Паркинсона на всех стадиях заболевания, они негативно влияют на качество жизни, функциональную трудоспособность пациентов и взаимно усиливаются в рамках коморбидности. До настоящего времени остаются не выясненными точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития данных состояний, а также вклад в него нарушений в системе дофаминергической регуляции. Несмотря на наличие устоявшихся методов лечения как депрессии, так и сialорей, на сегодняшний день не существует рекомендованного стандартизированного терапевтического подхода для коррекции их сочетания при болезни Паркинсона с возможностью сокращения полипрагмазии. Терапия ботулиническим токсином имеет ряд потенциальных преимуществ, а также, с учетом современных данных, рассматривается в качестве возможного универсального средства, влияющего на достижение стойкости ремиссии данных состояний.

Ключевые слова: коморбидная депрессия; сialорей; депрессия и сialорей; депрессия при болезни Паркинсона; ботулинический токсин; ремиссия.

Контакты: Денис Валерьевич Захаров; zaharov_dv@mail.ru

Для ссылки: Захаров ДВ, Кокарева ДД. Коморбидность сialорей и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона, их взаимное влияние на выраженность симптоматики и успех проводимой терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-105-111

Comorbidity of sialorrhea and depression in patients with Parkinson's disease, their mutual influence on the severity of symptoms and the success of therapy

Zakharov D.V., Kokareva D.D.

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg 3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia

Depression and sialorrhea are among the most common and distressing non-motor symptoms of Parkinson's disease at all stages of the disease. They impair the patient's quality of life and ability to function and mutually reinforce each other in the context of comorbidity. To date, the exact pathophysiological mechanisms underlying the development of these conditions and the contribution of dopaminergic regulatory system dysfunctions to their development are unclear. Although there are established methods to treat both depression and sialorrhea, there is still no recommended standardized therapeutic approach to correct their combination in Parkinson's disease with the possibility of reducing polypharmacy. Botulinum toxin therapy has several potential advantages and is considered a possible universal remedy for achieving stable remission of these disorders.

Keywords: comorbid depression; sialorrhea; depression and sialorrhea; depression in Parkinson's disease; botulinum toxin; remission.

Contact: Denis Valer'yevich Zakharov; zaharov_dv@mail.ru

For reference: Zakharov DV, Kokareva DD. Comorbidity of sialorrhea and depression in patients with Parkinson's disease, their mutual influence on the severity of symptoms and the success of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-105-111

Нейродегенеративные заболевания представляют собой одну из частых причин инвалидности населения, и их распространенность неуклонно растет с каждым годом. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием, поражающим более 1% пожилого населения мира [1] и оказывающим огромное влияние на различные аспекты физического и психологического благополучия человека.

В последние годы БП демонстрирует быстрые темпы роста распространенности и инвалидизации, становясь одной из основных причин инвалидности во всем мире среди неврологических расстройств [2]. Ожидается, что к 2040 г. глобальная заболеваемость БП превысит 12 млн человек [3], что существенно увеличит нагрузку на общество, отдельных людей и систему здравоохранения в целом.

Для БП характерна совокупность моторных и немоторных феноменов. Несмотря на это, двигательные симптомы чаще оказываются в центре внимания во время консультаций со специалистами, что приводит к недооценке немоторных проявлений и их недостаточному лечению [4]. Все это дополнительно усугубляется низкой осведомленностью пациентов о недвигательных симптомах данного заболевания и несообщением о них из-за отсутствия явной связи, а иногда и смущения при упоминании о них без наводящих вопросов [5]. Немоторные проявления являются важной, но недооцененной особенностью БП и других экстрапирамидных расстройств, которые в настоящее время признаются в качестве серьезной проблемы [4] и основного фактора, определяющего качество жизни как самих пациентов, так и лиц, осуществляющих за ними уход [6.]

Принято считать, что немоторные симптомы могут возникать на любой стадии развития заболевания [7], в каждой из них играя одну из ролей (фактора риска, биомаркера, клинически значимого или инвалидизирующего симптома), и по мере прогрессирования заболевания нередко приобретают доминирующее клиническое значение.

Немоторные проявления включают в себя широкий спектр симптомов, зачастую указывающих на мультисистемную природу нейродегенеративных заболеваний [8]. Являясь гетерогенно представленной группой, во многих случаях они могут затрагивать различные домены, например состояние психики (депрессия, беспокойство, апатия), познание (внимание, память, галлюцинации, деменция, психоз), сон (расстройство сна, чрезмерная дневная сонливость, бессонница, синдром беспокойных ног), сенсорные системы (нарушения обоняния, зрительные нарушения, проприоцептивный дефицит, боль), вегетативные функции организма (запор, чрезмерное потоотделение и слюноотечение, сексуальная дисфункция, ортостатическая гипотензия) [9].

Среди немоторных симптомов депрессия является одним из наиболее распространенных расстройств [10], затрагивающих четверть пациентов на продромальной [7] и поздней стадиях БП [6, 11, 12], а также способных влиять на продолжительность жизни [13].

В то время как аффективные нарушения вызывают немалый интерес среди исследователей и клиницистов, другие относительно распространенные и клинически значимые немоторные симптомы, включая сialорею, остаются за пределами исследовательских интересов [5].

Сialорея — произвольное неконтролируемое слюноотечение — является социально неприглядным симптомом и способна ухудшать течение основного заболевания, нарушая социальную адаптацию пациентов, провоцировать развитие и декомпенсацию соматических заболеваний, феномена аутостигматизации, снижать мотивацию к лечению, реабилитационный потенциал больных, а также ухудшать течение или инициировать развитие депрессии [14, 15].

В последние годы наблюдается заметное увеличение интереса медицинской общественности к коморбидности различных патологий. Понятие «коморбидность» M. van den Akker и соавт. [16] определяли как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой и способных оказывать взаимное влияние друг на друга. Наличие коморбидных заболеваний способно не только усложнить своевременную

диагностику и лечение пациента, но также повысить риск осложнений и существенно снизить качество жизни. Таким образом, внимание к феномену коморбидности продиктовано не только стремлением научного сообщества получить новые представления о патогенезе трудно курируемых заболеваний, но и необходимостью повышения эффективности проводимой терапии при сialорее, а также повышения стойкости ремиссии депрессии при БП. На часть вопросов коморбидности и взаимного влияния сialореи и депрессии при БП приведены ответы в данном обзоре.

К вопросу о патогенетическом фундаменте коморбидности сialореи и депрессии

Традиционно БП рассматривают как прогрессирующее нейродегенеративное заболевание [17] дофаминергических нейрональных клеток в компактной черной субстанции мозга с последующим снижением уровня дофамина и накоплением телец Леви, которые в основном состоят из агрегатов белка альфа-синуклеина [18]. Обязательным симптомом БП является олиго-брадикинезия, которая, наряду с ригидностью, затрагивает в том числе и краниальную мускулатуру и приводит к дискоординации мышечной активности и нарушению физиологической эвакуации слюны.

Помимо черной субстанции, в патогенезе заболевания с синдромом паркинсонизма участвуют и другие структуры мозга, а именно: стволые ядра, лимбическая система, различные отделы коры и др. [19], что приводит к развитию большого спектра немоторных проявлений, которые в свою очередь могут оказывать большее влияние на благополучие пациента, чем двигательные феномены [20, 21]. Преобладающая на сегодняшний день модель развития депрессии при БП предполагает, что дегенерация мезокортикальных и мезолимбических дофаминергических нейронов фронтальной области вызывает избирательные нарушения в серотонинергической и норадренергической трансмиссии и приводит к развитию депрессии [22].

В качестве доказательства связи развития депрессии с экстрапирамидными заболеваниями рассматриваются мультисистемная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич. При этом было выявлено, что у пациентов с мультисистемной атрофией была самая высокая доля депрессии, за ними следовала группа больных с прогрессирующим надъядерным параличом, а затем — с БП [23].

Хотя точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе депрессии при БП, остаются не выясненными, современные нейровизуализационные и нейропатологические исследования позволяют получить представление о сочетании распространенного нейродегенеративного процесса, вовлекающего подкорковые дофаминергические, серотонинергические и норадренергические ядра, дисбаланс нейромедиаторов, нейровоспаление и нарушения регуляции нейротрофических факторов, вносящих вклад в патогенез нейропсихических расстройств [24].

Дефицит дофамина также считается одной из возможных причин развития избыточного слюноотечения при экстрапирамидной патологии. Исследования на моделях как беспозвоночных, так и позвоночных животных показали, что дофамин модулирует секрецию слюны [25, 26]. Экспериментальные исследования на крысах продемонстрировали, что дофамин может увеличивать скорость слюноотделения и секрецию белка за счет активации специфических до-

аминовых рецепторов [27], однако такие выводы не нашли убедительного подтверждения в дальнейших исследованиях и остаются противоречивыми.

Присутствие дофамина, его переносчиков и рецепторов в слюнных железах крыс указывает на существование дофаминергической системы, которая, вероятно, участвует в секреции слюны и в регуляции ее объема [28]. Вместе с тем дефицит дофамина не стоит рассматривать как основной фактор, влияющий на патофизиологию слюнотечения при БП.

Ряд ученых подтвердили, что на секрецию слюны может влиять множество аффективных факторов, таких как стресс, тревога и депрессия [29]. Недавно проведенные наблюдения наглядно иллюстрируют наличие прямой взаимосвязи вегетативной дисфункции и тяжести депрессии [30–32].

Тем не менее на сегодняшний день существует ограниченное число исследований по изучению корреляции слюноотделения и депрессии [33]. Так, в 2014 г. группой ученых из Китая был проведен перекрестный анализ 518 пациентов с БП, продемонстрировавший, что пациенты со слюнотечением имели высокие баллы по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона [34]. Подобные результаты нашли подтверждение при тестировании французской когорты в 2020 г. с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), где также выявлены более высокие баллы у пациентов с БП и сиалореей по сравнению с группой контроля [35].

Таким образом, депрессия в сочетании с сиалореей при БП представляет собой сложное мультифакториальное состояние, которое является следствием патогенетических механизмов БП, реакцией пациента на болезнь, ассоциированную с инвалидностью или видимыми немоторными проявлениями, а также может рассматриваться как отдельное явление или сочетание всех трех вышеупомянутых факторов.

Клинические особенности депрессии и сиалореей при экстрапирамидных расстройствах

Встречаемость при БП депрессивных симптомов, таких как грусть и ангедония, по данным литературы, достигает почти 50% [36]. Идентификация этих признаков является клинически сложной задачей, поскольку психомоторные и соматические проявления депрессии могут во многом напоминать типичные признаки паркинсонизма, такие как брадикинезия и гипомимия, а также сниженную концентрацию внимания и ухудшение аппетита. Таким образом, пациенты с депрессивными проявлениями подвержены риску несвоевременной постановки диагноза и назначения соответствующей терапии [10]. Однако важно отметить и обратное явление, когда начальные моторные симптомы БП (амимия, общая замедленность) и немоторные проявления, например нарушения сна, могут быть интерпретированы как проявление депрессии и приводить к ошибочному назначению терапии [37].

В литературных источниках имеются противоречивые доказательства того, что депрессия при БП отличается от «чистой» депрессии. В некоторых исследованиях сообщается о повышенной степени дисфории, высоких показателях тревоги и пессимизма по поводу будущего [38] при низкой

встречаемости беспокоящего чувства вины и самобичевания, свойственных эндогенной депрессии [19]. Также ставится под сомнение ставшее почти догмой влияние личностных черт, характерных для пациентов с БП, таких как высокий невротизм, интровертированность, низкое стремление к новизне, избыточное подавление внешних эмоциональных проявлений, отсутствие гибкости, осторожность, неуверенность и душевная скупость [19, 39], на возникновение и усугубление депрессивных расстройств. В основном это происходит из-за опасений по поводу предвзятости в исследованиях, проведенных уже после постановки основного диагноза.

Сиалорея определяется как чрезмерное скопление слюны в полости рта и ее истечение за кайму губ, вызванное избыточным производством и/или нарушением эвакуации слюны в результате дискоординации механизмов контроля за ее перемещением, причиной чего может служить не только неврологическое или соматическое заболевание, но и использование некоторых классов лекарственных средств, в том числе применяемых для лечения аффективных расстройств [40].

Для облегчения понимания происхождения сиалореи выделяют истинную сиалорею, которая возникает из-за повышенного выброса слюны железистым аппаратом организма человека (таким образом, наблюдается реальное увеличение слюны в ротовой полости), и ложную, которая обусловлена процессами дискоординации механизмов контроля перемещения слюны, когда глотание затруднено либо происходит нарушение работы лицевых мышц. Ряд авторов в современных публикациях предпочитают разделять сиалорею на переднюю и заднюю для более точного понимания осложнений и прогнозирования развития наиболее тяжелых заболеваний [41, 42]. Так, переднюю сиалорею характеризуют как непреднамеренное истечение слюны за край каймы губ, которое может стать причиной неприятных последствий, таких как повреждение книг и компьютеров, загрязнение одежды, неприятие социумом, повышение самостигматизации, социальной тревожности, а также провоцировать развитие периорального растрескивания, мацерации и инфекции. Реже может наблюдаться задняя сиалорея – истечение слюны с языка в глотку, которое может привести к наиболее грозному осложнению – аспирационной пневмонии [43]. При БП сиалорея является преимущественно ложной, т. е. связанной с ухудшением эвакуации слюны, а по истечению слюны – преимущественно передней на ранних стадиях и комбинированной с задней на развернутых стадиях заболевания [44].

Взаимное влияние сиалореи и депрессии в клинической картине проявляется прежде всего в выраженности симптоматики. Так, при депрессии может отмечаться увеличение количества нестимулированной слюны, а гипомимия при депрессии также не способствует ее эвакуации [45]. Количество слюны может зависеть и от принимаемых психотропных препаратов, особенно если они усиливают брадикинезию, чрезмерную седацию с замедлением глотания [46]. В ряде работ сообщается о случаях возникновения дозозависимой сиалореи на фоне приема сертралина [47], включенного в список препаратов первой линии для коррекции депрессии у пациентов с БП как в отечественных [48], так и в зарубежных рекомендациях [49].

Сиалорея способна приводить к целому ряду физических осложнений, включая обветривание периоральной области, мацерацию кожи, неприятный запах изо рта, нарушение речи и пр. [43], что приводит к увеличению ауто стигматизации пациентов, т. е. негативному восприятию себя пациентом в связи с симптомом, заметным для окружающих, с последующей самоизоляцией, и усугублению психоэмоциональных проблем. Депрессивная симптоматика при БП отличается особой стойкостью и в целом хуже поддается коррекции, чем депрессия в общей популяции [50]. D. Weintraub и соавт. [51] отмечали, что значительная часть пациентов с БП получали антидепрессанты в самых высоких дозах или имелся факт назначения более чем одного препарата, при этом половина пациентов не могли достичь стойкой ремиссии. В современных работах, посвященных рецидивам большого депрессивного расстройства, подчеркивается значимость так называемых «якорных» соматических симптомов, способных поддерживать субдепрессивный фон и/или провоцировать ухудшение психоэмоционального состояния [52].

Таким образом, взаимное потенцирование депрессии, как наиболее частого немоторного симптома при БП, и сиалореи, как ауто стигматизирующего фактора, несомненно оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, снижает эффективность проводимой терапии и существенно ухудшает прогноз основного заболевания.

Эпидемиология депрессии и сиалореи при БП

Встречаемость депрессии при хронических заболеваниях, в том числе нейродегенеративных, значимо выше [53]. Проводимые исследования, включая метаанализы клинико-эпидемиологических исследований, демонстрируют, что, в целом, клинически значимая депрессия наблюдается у 35% пациентов с БП, достигая 40,4% среди амбулаторных и 54,3% среди стационарных пациентов, с различной степенью проявлений заболевания [54]. Данные, полученные в исследовании среди большой группы населения в 2021 г., демонстрируют, что около 38% пациентов уже проходят лечение или получают диагноз депрессии в течение 1 года после постановки диагноза БП, это свидетельствует о том, что депрессия зачастую предшествует двигательным проявлениям и может быть одним из основных симптомов продромальной стадии БП [50].

Вместе с тем эпидемиологические исследования при БП демонстрируют значительный разброс показателей распространенности депрессии – от 2,7 до 90%, что обусловлено многообразием методов оценки, неоднородностью исследуемых групп пациентов, наличием сопутствующих заболеваний, а также нестойкостью ремиссии [50].

Данные о распространенности сиалореи при БП также значимо разнятся. Так, по данным систематического обзора J.G. Kalf и соавт. [55], опубликованного в 2009 г., от 10 до 84% пациентов с БП страдают сиалореей, что подтверждается и более новыми исследованиями [34, 56]. Причиной такого разброса показателей могут быть отсутствие стандартов определения, критериев диагностики и пр., ситуацию дополнительно усугубляет низкая осведомленность как самих пациентов, так и медицинского персонала о данном симптоме [5]. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что сиалорея, так же как и депрессия, является достаточно распространенной жалобой пациентов на ранних стадиях

заболевания [57], а при поздних стадиях она входит в число трех наиболее часто упоминаемых жалоб от пациентов в целом [6].

Вместе с тем данные симптомы объединяет не только значительный разброс показателей встречаемости. Так, известно, что, с одной стороны, депрессивные расстройства могут провоцировать избыточное слюнотечение [45], а препараты, используемые для коррекции психоэмоционального состояния, могут его самостоятельно индуцировать [46], а с другой стороны, пациенты с депрессией меньше жалуются и реже сообщают о своих симптомах. Вместе с тем для пациентов с сиалореей характерны большая вероятность развития депрессивных расстройств и больший риск прерывания ремиссии, особенно при БП [44]. Таким образом, часто встречающиеся при БП сиалорея и депрессия, наряду с возможностью взаимного негативного влияния в рамках коморбидности, могут оказывать еще и взаимное потенцирующее действие.

Факторы риска

Согласно данным литературы, риск развития депрессии у пациентов с БП в четыре раза выше, чем в общей популяции, сопоставимой по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям [58]. К основным причинам, провоцирующим развитие депрессии при БП, относят: женский пол, семейный анамнез депрессии, раннюю манифестацию заболевания, «атипичный» паркинсонизм, сопутствующие аффективные нарушения (тревога, апатия, бессонница), депрессия в анамнезе, плохая двигательная компенсация, когнитивные нарушения, а также большая продолжительность болезни [50].

В качестве факторов риска развития сиалореи при БП был определен перечень потенциально ассоциированных факторов с увеличением частоты встречаемости сиалореи у пациентов с БП, к ним относят: высокую стадию по шкале Хен–Яра, суммарную суточную дозу леводопы, поздний дебют, возраст пациента [56], выраженность дизартрии и дисфагии [34], суммарный балл по III части Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), мужской пол, а также наличие и выраженность сопутствующих когнитивных нарушений [57].

Несмотря на то что указанные факторы риска развития депрессии и сиалореи кажутся несопоставимыми, можно проследить общие закономерности. Этот факт подчеркивает важность комплексного подхода к терапии, которая должна быть направлена на единовременную стабилизацию как моторных, так и немоторных симптомов.

Лечение сиалореи и депрессии

Лечение немоторных симптомов при БП и особенно их сочетания представляет собой сложную задачу, подтверждая актуальность разработки современных и универсальных методов терапии во избежание полипрагмазии.

На сегодняшний день в результате проведения многих клинических испытаний получены доказательства эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А (БТА) для лечения сиалореи. В исследованиях участвовали широко представленные группы пациентов с такими заболеваниями, как БП, боковой амиотрофиче-

ский склероз, последствия инсульта, детский церебральный паралич, с дисфагией различных типов и др. В большинстве исследований эффективность оценивали путем измерения количества слюны с течением времени с субъективной оценкой качества жизни пациентов [59].

Самым крупным на сегодняшний день в этой области является международное плацебоконтролируемое исследование SIAXI, в котором изучались эффективность и безопасность инкоботулоксина у пациентов с хронической сиалореей вследствие различной патологии [60]. По окончании исследования на фоне лечения инкоботулоксинем наблюдалось снижение средней интенсивности нестимулированного слюноотделения и улучшение по шкале общего впечатления со значимыми отличиями от группы плацебо. Устойчивый эффект наблюдался в течение 16 нед после инъекции. Профиль безопасности препарата не отличался от такового в группе плацебо, а наиболее частыми нежелательными явлениями были сухость во рту и дисфагия. Высокий уровень доказательности и низкая встречаемость нежелательных побочных эффектов позволили в 2021 г. зарегистрировать инкоботулоксин на территории Российской Федерации с показанием «сиалорея у взрослых» и включить его в клинические рекомендации по БП и паркинсонизму.

Классическим механизмом действия БТА является ингибирование высвобождения ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний с последующим снижением активности мышечных волокон или железы [61, 62].

Вместе с тем современные исследования показывают, что фармакологические эффекты БТА находятся и за пределами холинергического нервно-мышечного или нервно-железистого синапса. Одной из гипотез эффективности БТА при депрессии является теория существования связи между эмоциональными расстройствами и снижением доступности 5-гидрокситриптамина и норадреналина в головном мозге [63], которая меняется в месте введения БТА. S. Ibragic и соавт. [64] успешно показали в экспери-

менте значительное увеличение уровня норадреналина в полосатом теле и 5-гидрокситриптамина в гипоталамусе, демонстрирующее роль эффективности БТА в лечении депрессии.

Научным сообществом была неоднократно продемонстрирована способность инъекций ботулинического токсина в мышцы лица улучшать эмоциональное самочувствие и уменьшать симптомы клинической депрессии. Данный тезис первоначально лег в основу теории механизма «обратной связи по лицу» [65], а позже был подтвержден в различных рандомизированных контролируемых исследованиях [58, 66]. В нескольких последующих метаанализах результаты также демонстрировали, что инъекционная терапия является эффективным и безопасным методом лечения депрессивных расстройств [67, 68].

Сходные результаты были воспроизведены и среди 89 пациентов с БП и депрессией в исследовании 2021 г., где инъекционная терапия препаратами БТА продемонстрировала эффективность, аналогичную таковой традиционного антидепрессанта сертралина, при лечении депрессивных симптомов [69].

Заключение

Таким образом, депрессия, с учетом прогрессирующего дефицита моноаминов, а также сохраняющихся симптомов БП, является трудно курируемой проблемой. Также в настоящее время нет рекомендованного стандартизированного терапевтического подхода для коррекции сиалореи с коморбидной депрессией. Однако существующие доказательства эффективности применения инкоботулоксина при сиалорее и экспериментальные данные о его положительном влиянии при депрессии, с учетом коморбидности этих состояний, позволяют предположить, что инъекции БТА могут считаться таким универсальным методом, способным оказать существенное влияние как на выраженность депрессии, так и на стойкость ее ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2021 Dec 7;9:776847. doi: 10.3389/fpubh.2021.776847
- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877–97. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5. Epub 2017 Sep 17.
- Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic – A Call to Action. *JAMA Neurol*. 2018 Jan 1;75(1):9–10. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3299
- Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct;14(5):310–22. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741. Epub 2014 Apr 3.
- Bergmans B, Clark V, Isaacson SH, Bäumer T. Recommendations for a paradigm shift in approach to increase the recognition and treatment of sialorrhea in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*. 2023 Oct 11;9:100223. doi: 10.1016/j.prdoa.2023.100223. Erratum in: *Clin Park Relat Disord*. 2024 Apr 18;10:100250. doi: 10.1016/j.prdoa.2024.100250.
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. 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):399–406. doi: 10.1002/mds.23462. Epub 2011 Jan 24.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al; PRIAMO study group. 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):1641–9. doi: 10.1002/mds.22643
- Ehgoetz Martens KA, Shine JM. The interactions between non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2018 Jun;18(6):457–60. doi: 10.1080/14737175.2018.1472578. Epub 2018 May 8.
- Jellinger KA. Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:13–62. doi: 10.1016/bs.im.2017.05.005. Epub 2017 Jun 27.
- Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1–2):151–7. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.030. Epub 2006 Jun 21.
- Gallagher DA, Lees AJ, 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):2493–500. doi: 10.1002/mds.23394
- Aarsland D, Bronnick 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):928–30. doi: 10.1136/jnnp.2008.166959

13. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand.* 2004 Aug;110(2):118-23. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00292.x
14. Barbero P, Busso M, Artusi CA, et al. Ultrasound-guided Botulinum Toxin-A Injections: A Method of Treating Sialorrhea. *J Vis Exp.* 2016 Nov 9;(117):54606. doi: 10.3791/54606
15. Soundy A, Stubbs B, Roskell C. The experience of Parkinson's disease: a systematic review and meta-ethnography. *Scientific World Journal.* 2014;2014:613592. doi: 10.1155/2014/613592. Epub 2014 Nov 30.
16. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J General Pract.* 1996;2(2):65-70. doi: 10.3109/13814789609162146
17. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19.
18. MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA. The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? *Front Neurol.* 2021 May 26;12:666737. doi: 10.3389/fneur.2021.666737
19. Левин ОС. Диагностика и лечение депрессии при болезни Паркинсона. *Нервные болезни.* 2006;(2):2-8. [Levin OS. Diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. *Nervnye bolezni.* 2006;(2):2-8 (In Russ.)].
20. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Apr;79(4):368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045
21. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):435-50. doi: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017 Jun 8. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2017 Aug;18(8):509. doi: 10.1038/nrn.2017.91
22. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Dec;13(12):409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5
23. Santangelo G, Cuoco S, Pellicchia MT, et al. Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2018 Nov;265(11):2602-13. doi: 10.1007/s00415-018-9038-x. Epub 2018 Sep 3.
24. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol.* 2011 Dec 26;8(1):35-47. doi: 10.1038/nrneurol.2011.189
25. Marg S, Walz B, Blenau W. The effects of dopamine receptor agonists and antagonists on the secretory rate of cockroach (*Periplaneta americana*) salivary glands. *J Insect Physiol.* 2004 Sep;50(9):821-30. doi: 10.1016/j.jinsectphys.2004.06.004
26. Koga T, Kobashi M, Mizutani M, et al. Area postrema mediates gastric motor response induced by apomorphine in rats. *Brain Res.* 2003 Jan 17;960(1-2):122-31. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03801-5
27. Michalek R, Templeton D. The role of dopamine in salivation in the rat parotid gland. *Gen Pharmacol.* 1986;17(4):473-6. doi: 10.1016/0306-3623(86)90196-5
28. Tomassoni D, Traini E, Mancini M, et al. Dopamine, vesicular transporters, and dopamine receptor expression in rat major salivary glands. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Sep;309(5):R585-93. doi: 10.1152/ajpregu.00455.2014. Epub 2015 Jul 1.
29. Gholami N, Hosseini Sabzvari B, Razzaghi A, Salah S. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017 Fall;11(4):247-52. doi: 10.15171/joddd.2017.043. Epub 2017 Dec 13.
30. Cui J, Qin Y, Tian Y, et al. Activities of daily living as a longitudinal moderator of the effect of autonomic dysfunction on anxiety and depression of Parkinson's patients. *Brain Behav.* 2021 Aug;11(8):e2297. doi: 10.1002/brb3.2297
31. Sklerov M, Shih CH, Browner N, et al. Longitudinal change in autonomic symptoms predicts activities of daily living and depression in Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 2020 Jun;30(3):223-30. doi: 10.1007/s10286-020-00672-7. Epub 2020 Feb 20.
32. Matsubara T, Suzuki K, Fujita H, et al. Autonomic Symptoms Correlate with Non-Autonomic Non-Motor Symptoms and Sleep Problems in Patients with Parkinson's Disease. *Eur Neurol.* 2018;80(3-4):193-9. doi: 10.1159/000495797. Epub 2018 Dec 20.
33. Busfield BL, Wechsler H. Studies of salivation in depression. A comparison of salivation rates in depressed, schizoaffective depressed, nondepressed hospitalized patients, and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jan;4:10-5. doi: 10.1001/arch-psyc.1961.01710070012002
34. Ou R, Guo X, Wei Q, et al. Prevalence and clinical correlates of drooling in Parkinson disease: a study on 518 Chinese patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Mar;21(3):211-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.004. Epub 2014 Dec 16.
35. Rascol O, Negre-Pages L, Damier P, et al; COPARK Study Group. Correction to: Excessive buccal saliva in patients with Parkinson's disease of the French COPARK cohort. *J Neural Transm (Vienna).* 2021 Jun;128(6):871-2. doi: 10.1007/s00702-020-02264-1. Erratum for: *J Neural Transm (Vienna).* 2020 Dec;127(12):1607-17. doi: 10.1007/s00702-020-02249-0
36. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986 Apr;49(4):381-9. doi: 10.1136/jnnp.49.4.381
37. Marinus J, Zhu K, Marras C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):559-68. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30127-3. Epub 2018 Apr 23.
38. Assogna F, Pellicano C, Savini C, et al. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. *Curr Neuroparmacol.* 2020;18(4):277-87. doi: 10.2174/1570159X17666191016094857
39. Santangelo G, Garramone F, Baiano C, et al. Personality and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Apr;49:67-74. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.013. Epub 2018 Jan 12.
40. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel).* 2013 May 21;5(5):1010-31. doi: 10.3390/toxins5051010
41. Scully C, Limeres J, Gleeson M, et al. Drooling. *J Oral Pathol Med.* 2009 Apr;38(4):321-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00727.x. Epub 2009 Feb 23.
42. Захаров ДВ, Кокарева ДД. Сialorrhea как мультидисциплинарная проблема. Обзор возможных причин и терапевтических решений. *Нервные болезни.* 2023;(2):32-8. doi: 10.24412/2226-0757-2023-12842 [Zakharov DV, Kokareva DD. Sialorrhea as a multidisciplinary problem. The review of potential causes and therapeutic solutions. *Nervnye bolezni.* 2023;(2):32-8. doi: 10.24412/2226-0757-2023-12842 (In Russ.)].
43. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. *Am Fam Physician.* 2004 Jun 1;69(11):2628-34.
44. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagan F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel).* 2020 Oct 31;12(11):691. doi: 10.3390/toxins12110691
45. Mathew RJ, Weinman M, Claghorn JL. Xerostomia and sialorrhea in depression. *Am J Psychiatry.* 1979 Nov;136(11):1476-7. doi: 10.1176/ajp.136.11.1476
46. Freudenreich O. Drug-induced sialorrhea. *Drugs Today (Bare).* 2005 Jun;41(6):411-8. doi: 10.1358/dot.2005.41.6.893628
47. Sahan E, Kilicarslan T, Kirpinar I. Sialorrhoea associated with sertraline use. *Scott Med J.* 2019 Nov;64(4):159-61. doi: 10.1177/0036933019875051. Epub 2019 Sep 10.
48. Клинические рекомендации. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. 2023. ID: 716. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/716_1?ysclid=m35mk09a9c104611465

- [Clinical guidelines. Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by parkinsonism syndrome. 2023. ID: 716. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/716_1?ysclid=m35mk09a9c104611465 (In Russ.)].
49. 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. doi: 10.1002/mds.27684
50. Prange S, Klinger H, Laurencin C, et al. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. *Drugs Aging*. 2022 Jun;39(6):417-39. doi: 10.1007/s40266-022-00942-1. Epub 2022 Jun 16.
51. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003 Sep;16(3):178-83. doi: 10.1177/0891988703256053
52. Mendlewicz J. Towards achieving remission in the treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):371-5. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.4/jmendlewicz
53. Prinsie JC, Sajobi TT, Wang M, et al. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018 May-Jun;52:58-63. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2018.03.009. Epub 2018 Apr 4.
54. Riedel O, Bitters D, Amann U, et al. Estimating the prevalence of Parkinson's disease (PD) and proportions of patients with associated dementia and depression among the older adults based on secondary claims data. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Aug;31(8):938-43. doi: 10.1002/gps.4414. Epub 2016 Jan 14.
55. Kalf JG, de Swart BJ, Borm GF, et al. Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2009 Sep;256(9):1391-6. doi: 10.1007/s00415-009-5098-2. Epub 2009 Mar 14.
56. Van Wamelen DJ, Leta V, Johnson J, et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia*. 2020 Dec;35(6):955-61. doi: 10.1007/s00455-020-10102-5. Epub 2020 Mar 4.
57. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, et al; PROBaND Clinical Consortium. Autonomic Dysfunction in Early Parkinson's Disease: Results from the United Kingdom Tracking Parkinson's Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Nov 24;4(4):509-16. doi: 10.1002/mdc3.12454
58. Hsu YT, Liao CC, Chang SN, et al. Increased Risk of Depression in Patients with Parkinson Disease: A Nationwide Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Sep;23(9):934-40. doi: 10.1016/j.jagp.2014.10.011. Epub 2014 Nov 6.
59. Martinez-Poles J, Nedkova-Hristova V, Escibano-Paredes JB, et al. Incobotulinumtoxin A for Sialorrhea in Neurological Disorders: A Real-Life Experience. *Toxins (Basel)*. 2018 May 28;10(6):217. doi: 10.3390/toxins10060217
60. Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):e1982-e1991. doi: 10.1212/WNL.00000000000007368. Epub 2019 Mar 27.
61. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1131-8. doi: 10.1002/mds.27072. Epub 2017 Jun 22.
62. Hosp C, Naumann MK, Hamm H. Botulinum Toxin Treatment of Autonomic Disorders: Focal Hyperhidrosis and Sialorrhea. *Semin Neurol*. 2016 Feb;36(1):20-8. doi: 10.1055/s-0035-1571214. Epub 2016 Feb 11.
63. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*. 2005 Mar;6(3):241-6. doi: 10.1038/nrn1629
64. Ibragic S, Matak I, Dracic A, et al. Effects of botulinum toxin type A facial injection on monoamines and their metabolites in sensory, limbic and motor brain regions in rats. *Neurosci Lett*. 2016 Mar 23;617:213-7. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.020
65. Finzi E. Botulinum Toxin Treatment for Depression: A New Paradigm for Psychiatry. *Toxins (Basel)*. 2023 May 14;15(5):336. doi: 10.3390/toxins15050336
66. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin. *Toxins (Basel)*. 2022 May 31;14(6):383. doi: 10.3390/toxins14060383
67. Arnone D, Galadari H, Rodgers CJ, et al. Efficacy of onabotulinumtoxinA in the treatment of unipolar major depression: Systematic review, meta-analysis and meta-regression analyses of double-blind randomised controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2021 Aug;35(8):910-8. doi: 10.1177/0269881121991827. Epub 2021 Mar 15.
68. Crowley JS, Silverstein ML, Reghunathan M, Gosman AA. Glabellar Botulinum Toxin Injection Improves Depression Scores: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2022 Jul 1;150(1):211e-220e. doi: 10.1097/PRS.00000000000009240. Epub 2022 May 20.
69. Zhu C, Wang K, Yu T, Liu H. Effects of botulinum toxin type A on mood and cognitive function in patients with parkinson's disease and depression. *Am J Transl Res*. 2021 Apr 15;13(4):2717-23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.10.2024/27.11.2024/30.11.2024

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.

Захаров Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-2266-9197>

Кокарева Д.Д. <https://orcid.org/0009-0001-2218-2162>