



Моторные и немоторные флуктуации у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона

М. А. Быканова¹, Н. В. Зарубина², Н. В. Пизова¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет

² Ярославский государственный университет имени П. Г. Демидова

Цель исследования: выявить частоту и особенности моторных и немоторных флуктуаций у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона (БП) и установить их влияние на качество жизни больных.

Дизайн: открытое проспективное когортное клиническое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 43 мужчины и 57 женщин с БП стадий 2.5–4.0. Степень клинических проявлений определяли по унифицированной рейтинговой шкале оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) и шкале Хён — Яра. Для оценки флуктуаций использовали 9-Symptom Questionnaire (дневник самооценки пациентов). Качество жизни оценивали с помощью опросника Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire 39 и второй части европейского опросника European Quality of Life Questionnaire.

Результаты. Среди моторных флуктуаций преобладал феномен «включения-выключения», который встречался у 69,8% мужчин и 73,7% женщин. Вегетативные флуктуации отмечены у 86,0% мужчин и 93,0% женщин. У женщин статистически значимо чаще, чем у мужчин, обнаруживали определенные вегетативные расстройства. Психические флуктуации выявлены у 79,1% мужчин и 75,4% женщин. У мужчин статистически значимо чаще, чем у женщин, регистрировали апатию. Среди сенсорных флуктуаций, наблюдаемых у 55,8% мужчин и 50,9% женщин, болевой синдром статистически значимо чаще встречался у женщин.

Заключение. Гендерный фактор влияет на преобладание определенных немоторных флуктуаций у пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, моторные флуктуации, немоторные флуктуации, качество жизни, мужчины, женщины.



Motor and Nonmotor Fluctuations in Men and Women with Parkinson's Disease

M. A. Bykanova¹, N. V. Zarubina², N. V. Pizova¹

¹ Yaroslavl State Medical University

² P. G. Demidov Yaroslavl State University

Study Objective: To determine the frequency of motor and nonmotor fluctuations in men and women with Parkinson's disease (PD), describe their specific features, and establish their effects on patients' quality of life.

Study Design: This was an open-label, prospective, cohort clinical study.

Materials and Methods: Forty-three men and 57 women with PD (stages 2.5–4.0) were examined in this study. The severity of clinical manifestations was assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale and the Hoehn and Yahr scale. Fluctuations were assessed using the nine-symptom questionnaire (Wearing-off Questionnaire [WOOQ-9]), a patient self-assessment diary. Quality of life was assessed using the 39-item Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire and the second part of the European Quality of Life Questionnaire.

Study Results: The most commonly reported motor fluctuation was the “on-off” phenomenon, which was seen in 69.8% of the men and 73.7% of the women. Autonomic fluctuations were observed in 86.0% of the men and 93.0% of the women. There was a statistically significant greater frequency of certain autonomic disorders observed in women, than in men. Mental fluctuations were observed in 79.1% of the men and 75.4% of the women. There was a statistically significant greater frequency of apathy in men, than in women. Sensory fluctuations were reported in 55.8% of the men and 50.9% of the women, with pain being observed in women with statistically significant greater frequency.

Conclusion: In patients with PD, gender influences the predominance of certain nonmotor fluctuations.

Keywords: Parkinson's disease, motor fluctuations, nonmotor fluctuations, quality of life, men, women.

Широкое применение препаратов леводопы привело к значительному изменению проявлений болезни Паркинсона (БП). Стабильный эффект леводопы сохраняется лишь на протяжении первых 2–4 лет ее приема. В дальнейшем у больных развиваются закономерные изменения реакции на стандартную леводопотерапию: суточные флуктуации симптомов и дискинезии [3, 5, 8, 12, 14].

Феномен «истощения дозы» встречается чаще других моторных флуктуаций и проявляется в первую очередь [9, 12, 14]. По мере прогрессирования заболевания переходы от относительно мобильного состояния (на фоне действия леводопы) к бездвиженности происходят все более резко и драматично (феномен «включения-выключения») [6, 10, 11, 13]. Помимо этого, среди вариантов моторных флуктуаций

распространены отсроченное «включение» и отсутствие «включения», неравномерное действие леводопы в течение дня, ухудшение после приема леводопы и «йо-йоинг» [12, 14]. Моторные флуктуации часто сопровождаются дискинезиями, которые наряду с флуктуациями принадлежат к наиболее типичным осложнениям приема леводопы [2, 5, 9, 12]. Считается, что риск развития флуктуаций и дискинезий зависит от длительности лечения леводопой и ее суммарной кумулятивной дозы, принятой пациентом на протяжении заболевания [1, 3, 6].

С каждым годом приема препарата леводопы распространенность моторных флуктуаций у больных БП увеличивается в среднем на 10% [8]. Выраженные флуктуации и дискинезии заметно снижают качество жизни многих больных,

Быканова Мария Андреевна — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: privase@mail.ru

Зарубина Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры консультационной психологии ФГБОУ ВО «ЯрГУ им. П. Г. Демидова». 150003, г. Ярославль, ул. Советская, д. 14. E-mail: ntshzarubina@rambler.ru

Пизова Наталья Вячеславовна — профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: pizova@yandex.ru

становясь дополнительным источником инвалидизации, и резко увеличивают стоимость лечения [5, 6, 14].

У подавляющего большинства пациентов моторные флуктуации сопровождаются хотя бы одним немоторным симптомом [9, 10]. Среди немоторных флуктуаций выделяют вегетативные, психические и сенсорные расстройства [1, 4, 7, 8].

Цель исследования: выявить частоту и особенности моторных и немоторных флуктуаций у мужчин и женщин с БП и установить их влияние на качество жизни больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научная работа проведена на базе неврологического отделения клинической больницы № 9 г. Ярославля, в ней участвовали врачи-неврологи кабинета экстрапирамидных расстройств Ярославской области кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и врач-психиатр кафедры консультационной психологии ФГБОУ ВО «ЯрГУ им. П. Г. Демидова».

В исследование были включены 100 пациентов с БП стадий 2.5–4.0: 43 мужчины и 57 женщин. Средний возраст больных составил $64,1 \pm 8,1$ года, средний возраст дебюта заболевания — $58,2 \pm 9,6$ года, средняя продолжительность БП — $71,3 \pm 20,9$ месяца, средняя продолжительность лечения леводопой — $62,7 \pm 18,5$ месяца.

Критериями включения в исследование служили: диагноз БП, стадия заболевания 2.5–4.0 по шкале Хён — Яра, 27–30 баллов по краткой шкале оценки состояния когнитивных функций (Mini-Mental State Examination), продолжительность приема леводопы более 3 лет, подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения больных из исследования: тяжелые психические заболевания с риском суицида и деменция.

Выявление двигательных нарушений и определение их тяжести проводили по унифицированной рейтинговой шкале оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) и шкале Хён — Яра (M. M. Hoehn, M. D. Yahr). Для оценки моторных и вегетативных флуктуаций больные использовали специально разработанный для них дневник самооценки, где они отражали наличие моторных и немоторных флуктуаций, а также дискинезий и характеризовали их выраженность в течение суток в зависимости от приема леводопосодержащих препаратов (9-Symptom Questionnaire). Выраженность флуктуаций пациенты определяли по трехбалльной шкале: 1 балл — легкая; 2 балла — умеренная; 3 балла — выраженная флуктуация.

Психический статус исследовал врач-психиатр в периоды «включения» и «выключения» действия препарата.

Для оценки качества жизни применяли опросник по качеству жизни больных БП (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire 39, PDQ-39) и вторую часть европейского опросника по качеству жизни (European Quality of Life Questionnaire, EuroQol).

Результаты исследования анализировали с помощью описательных методов статистики с определением средних величин (M) и стандартного отклонения (σ). При статистической обработке количественных признаков нормального распределения применяли критерий Стьюдента, при сопоставлении выборок по качественным непараметрическим признакам — точный критерий Фишера. Если хотя бы одна из сопоставлявшихся долей была равна нулю, то использовали критерий χ² Пирсона. Различия данных считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика мужчин и женщин с БП по стадиям болезни, показателям UPDRS и шкал качества жизни представлена в *таблице 1*.

Между мужчинами и женщинами не выявлено статистически значимых различий по возрасту, возрасту дебюта заболевания, степени тяжести болезни по шкалам Хён — Яра и UPDRS, а также показателям шкал качества жизни (во всех случаях $p > 0,05$). У 53,5% мужчин и 52,6% женщин имела место стадия БП 3.0.

Моторные флуктуации наблюдали у подавляющего большинства пациентов: у 40 (93,0%) мужчин и 54 (94,7%) женщин. Обычно как у мужчин, так и у женщин они были представлены феноменом «включения-выключения» (быстрым, менее чем за 20 минут, наступлением эффекта разовой дозы леводопы и снижением его длительности с периодом «включения» 2–3 часа) и феноменом «истощения дозы» (постепенным ослаблением эффекта разовой дозы леводопы с его укорочением до 2–3 часов). Несколько реже регистрировали неравномерное действие леводопы в течение дня и отсроченное «включение». Данные представлены в *таблице 2*.

Сочетание отсроченного «включения» и неравномерного действия леводопы в течение дня с феноменами «включения-выключения» и «истощения дозы» наблюдали у 16 (37,2%) мужчин и 19 (33,3%) женщин. У 7,0% мужчин и 5,3% женщин не выявлено моторных флуктуаций; у всех этих пациентов была БП стадии 2.5, их средний возраст составлял $62,9 \pm 6,5$ года, а препараты леводопы они принимали в среднем $43,8 \pm 8,6$ месяца. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами в отношении преобладания определенных моторных флуктуаций не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов (M ± σ)

Пол	Средний возраст, годы	Средний возраст дебюта болезни Паркинсона, годы	Стадии заболевания по шкале Хён — Яра, n (%)			Unified Parkinson's Disease Rating Scale, баллы	Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire 39, баллы	European Quality of Life Questionnaire (часть II), баллы
			2.5	3.0	4.0			
Мужчины (n = 43)	61,9 ± 8,4	55,8 ± 7,3	16 (37,2)	23 (53,5)	4 (9,3)	87,7 ± 25,9	42,9 ± 16,0	54,8 ± 16,2
Женщины (n = 57)	66,2 ± 7,4	59,6 ± 8,2	22 (38,6)	30 (52,6)	5 (8,8)	91,3 ± 20,5	39,7 ± 18,8	43,0 ± 17,9

По мнению многих авторов, наиболее частым вариантом моторных флуктуаций является феномен «истощения дозы» [9, 12, 14], но по мере развития заболевания флуктуации становятся более сложными (феномен «включения-выключения») [6, 10, 11, 13]. Учитывая тяжесть заболевания (стадии БП 3.0 и 4.0 у 62,8% мужчин и 61,4% женщин) и среднюю продолжительность леводопотерапии ($62,7 \pm 18,5$ месяца) в обследованной группе, наибольшую распространенность феномена «включения-выключения» как усложненного варианта феномена «истощения дозы», проявляющегося на более поздних стадиях БП и при более длительном сроке леводопотерапии, следует признать закономерной.

Выраженность моторных флуктуаций по трехбалльной шкале у мужчин и женщин нарастала с увеличением стадии и продолжительности заболевания, общего балла по UPDRS, а также длительности леводопотерапии и суточной дозы леводопы. По мере роста частоты и выраженности моторных флуктуаций наблюдали ухудшение качества жизни по шкалам PDQ-39 ($r = 0,8$; $p < 0,05$) и EuroQol (часть II) ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Более того, на показатели качества жизни в большей степени влияло сочетание феномена «включения-выключения» с другими представленными моторными флуктуациями ($p < 0,05$ при сравнении с изолированным феноменом «включения-выключения»).

По литературным данным, почти у всех пациентов флуктуации моторных функций сопровождаются колебаниями широкого спектра немоторных симптомов, в том числе вегетативных, психических и сенсорных [1, 4, 7, 8, 9, 10]. Немоторные флуктуации, выявленные в обследуемой группе, включали вегетативные (90,0%), психические (77,0%) и сен-

сорные (53,0%) расстройства, что согласуется с результатами предыдущих работ [7, 8].

Вегетативные флуктуации отмечены у 37 (86,0%) мужчин и 53 (93,0%) женщин. Нередко у одного пациента регистрировали несколько вариантов вегетативных расстройств. Проявлениями вегетативных флуктуаций периода «выключения» наиболее часто служили гипергидроз (46,7%), ощущение жара или холода (35,6%). Реже всего наблюдали дисфагию (11,1%), одышку (11,1%) и боли в животе (10,0%). Данные представлены в таблице 3.

Полученные результаты не противоречат данным других исследований [7, 8]. Установлено, что у женщин статистически значимо чаще, чем у мужчин, встречаются определенные виды вегетативных расстройств, а именно: ощущение жара или холода, сердцебиение, кардиалгии и одышка (по всем показателям $p < 0,05$). Среди вегетативных флуктуаций у мужчин несколько чаще, чем у женщин, наблюдали нарушение мочеиспускания, но это различие не достигло статистической значимости (см. табл. 3).

Психические флуктуации выявлены у 34 (79,1%) мужчин и 43 (75,4%) женщин. Среди них в период «выключения» наиболее часто (в 45,4% случаев) отмечали дисфорию — напряженный злобно-тоскливый аффект с выраженной раздражительностью, доходящей до агрессивности. Несколько реже регистрировали утомляемость (35,1%) и апатию (33,8%). Тревожные расстройства (27,3%) включали чувства беспокойства и внутреннего дискомфорта, повышенную раздражительность и фобические проявления. Брадифрения (24,7%) выражалась в замедленности процессов мышления (снижении скорости реакции при ответах на вопросы), речи и эмоциональных реакций. Данные приведены в таблице 4.

Таблица 2

Моторные флуктуации у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона, n (%)

Моторные флуктуации	Мужчины (n = 43)	Женщины (n = 57)
Всего	40 (93,0)	54 (94,7)
Из них:		
• феномен «включения-выключения»	30 (69,8)	42 (73,7)
• феномен «истощения дозы»	10 (23,2)	12 (21,0)
• неравномерное действие леводопы в течение дня	9 (20,9)	10 (17,5)
• отсроченное (замедленное) «включение»	7 (16,3)	9 (15,8)
• «йо-йоинг»	3 (7,0)	2 (3,5)
Флуктуации не выявлены	3 (7,0)	3 (5,3)

Таблица 3

Вегетативные флуктуации у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона, n (%)

Вегетативные флуктуации	Мужчины (n = 43)	Женщины (n = 57)
Всего	37 (86,0)	53 (93,0)
Из них:		
• гипергидроз	16 (43,2)	26 (49,0)
• ощущение жара или холода	9 (24,3)*	23 (43,4)
• сердцебиение	5 (13,5)*	25 (47,2)
• нарушение мочеиспускания	8 (21,6)	10 (18,9)
• слюнотечение	5 (13,5)	9 (17,0)
• кардиалгии	2 (5,4)*	12 (22,6)
• дисфагия	3 (8,1)	7 (13,2)
• одышка	1 (2,7)*	9 (17,0)
• боли в животе	3 (8,1)	6 (11,3)

* Здесь и в таблицах 4, 5: отличия от женщин статистически значимы ($p < 0,05$).

По опубликованным оценкам, среди психических флуктуаций периода «выключения» наиболее распространены тревога, дисфория, брадифрения и усталость [7]. В нашей работе пониженное настроение и утомляемость также входили в число наиболее частых эмоциональных расстройств у мужчин и женщин с БП, но брадифрению и тревогу отмечали реже (см. табл. 4).

Необходимо добавить, что среди психических флуктуаций периода «выключения» у мужчин статистически значимо чаще, чем у женщин, регистрировали апатию ($p < 0,05$) (см. табл. 4).

В период «включения» у мужчин и женщин с наибольшей частотой наблюдали повышенное, радостное настроение, выражавшееся в чувстве удовольствия (44,2%), оно сопровождало дискинезии «пика дозы», которые наблюдали у 41 пациента с БП (82,9% общего числа дискинезий). Реже всего встречались психические флуктуации на пике действия леводопы, отмеченные только у мужчин: гиперсексуальность и зрительные иллюзии с сохранением критики к состоянию (см. табл. 4). Полученные результаты не противоречат данным других исследований, согласно которым такие немоторные симптомы, как гипоманиакальное или навязчивое состояние, эйфория, наблюдают в период «включения» [8, 11].

У большинства (76,6%) пациентов с психическими флуктуациями зафиксировано их сочетание: эмоциональные нарушения возникали в периоды «включения» и «выключения» у одного и того же больного и кардинально отличались друг от друга в зависимости от периода действия леводопосодержащего препарата.

Сенсорные флуктуации наблюдали у 24 (55,8%) мужчин и 29 (50,9%) женщин, они преобладали в период «выключения». Наиболее часто у мужчин и женщин они были представлены болевой синдромом (60,4%) и парестезиями (43,4%). Болевой синдром на уровне верхнего плечевого пояса регистрировали преимущественно в период «выключе-

ния», дискомфорт и боли в конечностях чаще были связаны с дискинезиями периода «выключения». Данные представлены в таблице 5.

Болевой синдром преобладал среди сенсорных флуктуаций в обеих группах, но при этом у женщин он встречался статистически значимо чаще, чем у мужчин ($p < 0,05$).

Реже всего у больных обоего пола наблюдали акатизию, что несколько расходится с данными научной работы, в которой этот симптом превалирует среди сенсорных флуктуаций (54%) [8], но согласуется с результатами другого исследования, где частота акатизии (20%) сходна [7].

В отличие от психических флуктуаций, вегетативные и сенсорные чаще отмечали в период «выключения»; они уменьшались или полностью проходили после приема леводопы. Значительно реже вегетативные и сенсорные нарушения появлялись в период «включения», возникая с началом действия очередной дозы леводопы или только на его пике. В некоторых случаях немоторные проявления фиксировали и в фазе «включения», и в фазе «выключения» (двухфазные флуктуации).

По данным литературы, большинство немоторных симптомов появляются или усиливаются в период «выключения» и ослабляются или проходят с наступлением периода «включения», что согласуется с результатами нашего исследования, касающимися вегетативных, психических и сенсорных флуктуаций [1, 2, 10].

Частота встречаемости моторных флуктуаций и немоторных расстройств у пациентов обоего пола коррелировала с тяжестью и длительностью заболевания, стадией по Хён — Яру, длительностью приема и суточной дозой леводопы, а также с оценкой по шкалам качества жизни PDQ-39 ($r = 0,3$; $p < 0,05$) и EuroQol (II часть) ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Среди немоторных флуктуаций на показатели качества жизни мужчин и женщин в большей степени влияли вегетативные нарушения.

Таблица 4

Психические флуктуации у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона, n (%)

Психические флуктуации	Мужчины (n = 43)	Женщины (n = 57)
Всего	34 (79,1)	43 (75,4)
Из них:		
• дисфория	15 (44,1)	20 (46,5)
• повышенный фон настроения	16 (47,0)	18 (41,9)
• утомляемость	12 (35,3)	15 (34,9)
• апатия	16 (47,0)*	10 (23,2)
• тревога	9 (26,5)	12 (27,9)
• брадифрения	8 (23,5)	11 (25,6)
• панические атаки	3 (8,8)	7 (16,3)
• зрительные иллюзии	1 (2,9)	0
• гиперсексуальность	1 (2,9)	0

Таблица 5

Сенсорные флуктуации у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона, n (%)

Сенсорные флуктуации	Мужчины (n = 43)	Женщины (n = 57)
Всего	24 (55,8)	29 (50,9)
Из них:		
• болевой синдром	10 (41,7)*	22 (75,9)
• парестезии	13 (54,2)	10 (34,5)
• синдром беспокойных ног	8 (33,3)	13 (44,8)
• акатизия	7 (29,2)	5 (17,2)

Более 30% женщин и 20% мужчин отмечали, что немоторные флуктуации значительно нарушают их жизнедеятельность, чем моторные расстройства. Особенно заметно качество жизни мужчин и женщин снижали тревога, одышка, дисфагия, болевой синдром, панические атаки и депрессия. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными работы, где около четверти пациентов указывали на то, что их состояние в большей степени усугубляют немоторные флуктуации, чем колебания моторных симптомов [13].

Показатели встречаемости и выраженности немоторных проявлений по трехбалльной шкале были выше при сочетании феномена «включения-выключения» с другими моторными флуктуациями и дискинезиями. По данным литературы, колебания двигательных функций при феномене «включения-выключения» сопровождаются и более сильными немоторными проявлениями [7, 8]. Несмотря на корреляцию выраженности моторных и немоторных флуктуаций, более чем в 30% случаев между ними не отмечено строгого временного соответствия. Так, немоторные симптомы нередко опережали развитие моторного ухуд-

шения или сохранялись после уменьшения выраженности двигательных симптомов паркинсонизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании у подавляющего большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП) выявлены моторные и немоторные флуктуации, влиявшие на качество жизни. Среди моторных флуктуаций у больных обоего пола преобладал феномен «включения-выключения». Немоторные флуктуации у мужчин и женщин с БП наиболее часто были представлены вегетативными расстройствами.

Частота встречаемости ряда немоторных флуктуаций статистически значимо различалась в зависимости от половой принадлежности пациентов: у женщин чаще отмечали симптомы из группы вегетативных расстройств (ощущение жара или холода, сердцебиение, кардиалгии и одышку) и болевой синдром, представляющий сенсорные нарушения, а у мужчин — апатию, принадлежащую к числу психических расстройств. Таким образом, гендерный фактор влияет на преобладание определенных вариантов немоторных флуктуаций у пациентов с БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт А. Б., Попов Г. Р. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей*. М.: Соверо-пресс, 2014. 223 с.
2. Иллариошкин С. Н. Прамипексол в ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона // *Фарматека*. 2013. № 13. С. 28–32.
3. Левин О. С. Как лечили болезнь Паркинсона в 2013 году // *Соврем. терапия в психиатрии и неврологии*. 2013. № 3. С. 5–15.
4. Левин О. С., Федорова Н. В. *Болезнь Паркинсона*. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 284 с.
5. Обухова А. В. *Современная терапия болезни Паркинсона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014. № 3. С. 80–84.
6. Селиверстов Ю. А., Иллариошкин С. Н. Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013. Т. 113. № 11. С. 100–106.
7. Торган Т. И., Байдина Т. В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона // *Саратов. науч.-мед. журн.* 2012. № 2 (8). С. 535–538.
8. Aquino C. C., Fox S. H. *Clinical spectrum of levodopa-induced complications // Mov. Disord.* 2015. Vol. 30. N 1. P. 80–89.
9. Espay A. J., Norris M. M., Eliassen J. C., Dwivedi A. et al. *Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study // Neurology*. 2015. Vol. 84. N 8. P. 794–802.
10. Hirsch E. C., Jenner P., Przedborski S. *Pathogenesis of Parkinson's disease // Mov. Disord.* 2013. Vol. 28. N 1. P. 24–30.
11. Jellinger K. A. *Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease // J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 310. N 1–2. P. 107–111.
12. Jenner P. *Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments // J. Neurol.* 2000. Vol. 247. Suppl. 2. P. II43–50.
13. Jenner P., Morris H. R., Robbins T. W., Goedert M. et al. *Parkinson's disease — the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis // J. Parkinsons Dis.* 2013. Vol. 3. N 1. P. 1–11.
14. Manson A., Stirpe P., Schrag A. *Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life // J. Parkinsons Dis.* 2012. Vol. 2. N 3. P. 189–198. 

Библиографическая ссылка:

Быканова М. А., Зарубина Н. В., Пизова Н. В. Моторные и немоторные флуктуации у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона // *Доктор.Ру*. 2017. № 1 (130). С. 20–24.