

Павлишина Н.Н.¹, Хубетова И.В.^{1,2}, Стоянов А.Н.^{1,2}

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² Одесская областная клиническая больница, Одесса, Украина

Pavlyshyna N.¹, Khubetova I.^{1,2}, Stoyanov A.^{1,2}

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² Odessa Regional Hospital, Odessa, Ukraine

Боль при болезни Паркинсона

Pain in Parkinson's disease

Резюме

Боль является одним из важнейших немоторных симптомов (НМС) болезни Паркинсона (БП). Ее распространенность среди пациентов с БП, по данным некоторых исследований, достигает до 80%. Это в 2–3 раза чаще, чем в популяции здоровых людей того же возраста. Боль является ранним симптомом, который снижает качество жизни пациентов и может встречаться за несколько лет до развития двигательных нарушений. Наиболее распространенными видами боли являются боль в спине и боль в нижних конечностях. В практической медицине наиболее применима классификация, предложенная Ford, которая включает мышечно-скелетную, радикулярную/нейропатическую, центральную боль, а также боль, ассоциированную с дистонией и акатизией. Различные клинические характеристики боли, ее разнообразная взаимосвязь с двигательными симптомами и различный ответ на дофаминергическую терапию предполагают, что боль при БП имеет сложный механизм, который включает в себя нарушения деятельности периферической нервной системы, генерацию и усиление боли двигательными симптомами заболевания и дофаминергическую нейрональную дегенерацию областей, ответственных за центральные механизмы боли. Конечно же, на данный момент существует необходимость в более детальном понимании отдельных механизмов первичной боли для сокращения количества проведенных исследований, поиска и подбора эффективной терапии, что в итоге значительно повысит качество жизни пациентов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, боль, классификация боли при БП, королевская шкала боли.

Abstract

Pain is among the most common non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD). In some research pain occurs in 80% of PD patients. It is two-three times higher than in healthy controls in the same age. It is early and disabling symptom that can precede motor symptoms by several years. Lower back pain and pain in lower extremities are the most frequent pain types. Ford's classification for pain in PD is the most used in clinical practice and defines musculoskeletal, dystonic, central, or neuropathic/radicular forms. Pain's different clinical characteristics, variable relationship with motor symptoms, and inconsistent response to dopaminergic drugs suggest that mechanisms, underlying pain is complex, involving the peripheral nervous system, generation and amplification of pain by motor symptoms, and neurodegeneration of areas related to pain modulation. Of course, our days it is necessary for more detailed study of mechanisms, underlying a primary pain in order to reduce number of patient's examinations, to find a better treatment and to improve the quality of patient's life.

Keywords: Parkinson's disease, pain, pain classification for PD, royal pain scale.



Клиническая картина болезни Паркинсона (БП) весьма разнообразна. Если ранее считалось, что БП – это заболевание преимущественно двигательной сферы, то в наши дни концепция клинической картины данного заболевания значительно расширилась [1].

На сегодняшний день немоторные симптомы (НМС) БП представляют серьезную проблему для специалистов в области здравоохранения, так как значительно увеличивают финансовые затраты на лечение, увеличивают количество и длительность госпитализаций. Большинство НМС появляются и нарастают по мере прогрессирования заболевания, параллельно с утяжелением двигательных расстройств, но некоторые немоторные проявления, такие как болевые синдромы, расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз и депрессия, могут возникать до развития классических двигательных симптомов БП, определяя симптоматику так называемой премоторной стадии БП [2]. Необъяснимая боль является важнейшим компонентом немоторного симптомокомплекса БП. Ее важность на протяжении всего заболевания подчеркивают многочисленные исследования.

Особого внимания требует боль, которая встречается на доклинической и на начальной стадиях БП, так как в данном случае речь может идти о болевом фенотипе БП. Точную природу боли в премоторной стадии БП ученым всего мира еще предстоит установить и описать. Двигательные подтипы БП (дрожательный, ригидный, ригидно-дрожательный) известны уже давно, в отличие от немоторных (когнитивный, тревожно-депрессивный, апатичный, болевой, с нарушением сна, с повышенной усталостью), которые были выделены зарубежными учеными в ходе последних клинических и нейробиологических исследований и которые особенно выражены среди нелеченых пациентов и пациентов с начальными проявлениями БП. В связи с этим международное общество по изучению двигательных расстройств создало целевую группу для формирования нового определения БП, включающего и не менее важные НМС.

Боль является очень частым, плохо распознаваемым и плохо понимаемым НМС БП, который значительно снижает качество жизни пациентов [3, 4]. Опрос, оценивающий наиболее «проблемные» симптомы заболевания, показал высокие показатели боли на всех стадиях заболевания [5]. Тем не менее, боль очень часто не распознается даже самыми опытными специалистами и остается невыясненной приблизительно у 40% пациентов [6].

Распространенность различных видов боли, которую испытывают пациенты с БП, по различным данным, составляет приблизительно 80% [7]. В большом систематическом обзоре Broen и др. обнаружили, что распространенность боли варьирует от 40 до 85% [8]. В недавнем исследовании DOPAMIP (Douleur et maladie de Parkinsonen Midi-Pyrenees), проведенном на юго-востоке Франции, изучали распространенность хронического болевого синдрома среди 450 пациентов с БП и сравнивали данные со специально подобранными по возрасту и полу пациентами, которые страдали другими хроническими заболеваниями. Оказалось, что у 62% пациентов с БП имела место по крайней мере одна разновидность хронического болевого синдрома [9]. В еще одном ретроспективном исследовании боль отмечена начальным симптомом у 15% пациентов с БП [10].

Боль при БП может быть разделена на ряд подтипов. В основу различных классификаций боли при БП положены причины ее возникновения, локализация и протекание во времени. В практической медицине наиболее применима классификация, предложенная Ford в 1998 г. [11], которая включает пять болевых категорий:

- мышечно-скелетная;
- радикулярная/нейропатическая;
- боль, ассоциированная с дистонией;
- центральная или первичная боль;
- боль, ассоциированная с акатизией (синдром беспокойных ног).

Мышечно-скелетная боль является наиболее частым и легко диагностируемым видом боли [12]. Она связана с мышечной ригидностью и брадикинезией точно так же, как и с недостаточной двигательной активностью, постуральными нарушениями, нарушениями походки. Боль в пояснице является наиболее частой жалобой пациентов, однако также нередко встречается боль в шее и в ногах. Суставная боль чаще встречается в плечевых, бедренных, коленных и голеностопных суставах [11].

Достаточно точно локализованная боль с нейропатическими характеристиками (жжение, подобная электрошоку и парестезии), соответствующая области иннервации определенного нерва или корешка, классифицируется Ford как нейропатическая/радикулярная, но также может носить название периферической нейропатической боли. Ею страдают 5–14% пациентов с БП, у которых имеется болевой синдром [9]. К сведению, исследования, изучающие только лишь периферическую нейропатическую боль, – отсутствуют. Считается, что у большинства пациентов с БП этот тип боли связан с местной компрессией в результате дегенеративных изменений в суставах [11] и для ее подтверждения необходимым является проведение электронейромиографии и нейровизуализации.

Дистония является двигательным нарушением, которое характеризуется постоянным или периодическим мышечным сокращением, вызывающим патологические, часто повторяющиеся, скручивающие движения и/или позы. Эти сокращения вызывают наиболее интенсивную боль, которую пациенты с БП когда-либо ощущали. Она может быть снижена при помощи использования инъекций ботулинистического токсина и назначения/коррекции дофаминергической терапии [13]. Очень важно попытаться соотнести фармакокинетику агонистов дофаминовых рецепторов с усилением боли в течение суток, так как это усиление может быть связано с утренним истощением дозы препарата и, соответственно, дофаминергической недостаточностью [11]. Глубинная стимуляция головного мозга, в частности субталамического ядра и внутреннего бледного шара, также значительно снижает этот тип боли [14, 15].

У 19% пациентов с БП наблюдается необычный тип боли, который невозможно связать ни со скелетно-мышечной патологией, ни с локальными или регионарными изменениями мышечного тонуса, ни с суточными колебаниями эффекта дофаминергических препаратов [16]. Для данного типа боли характерны: «размытость» локализации, глубокий ноющий характер болевых ощущений, более высокая их интенсивность (средняя оценка по ВАШ составила 7,4 балла, тогда как оценка



боли, связанной с изменением мышечного тонуса, была $5,6 \pm 1,4$ балла), сочетание с такими субъективными сенсорными жалобами, как онемение или парестезии, наличие своеобразного локализованного компонента акатизии. Именно к центральной или первичной боли с нейропатическими характеристиками подходит вышесказанное описание. Центральная боль, скорее всего, связана с нарушением центральной переработки болевых сигналов, в результате дофаминергической недостаточности в базальных ганглиях. По различным данным, она отмечается у 4–19% пациентов с болевым подтипом БП [17], не ограничивается областью иннервации определенных нервов и затрагивает такие участки тела, как лицо, голова, глотка, эпигастриум, брюшная полость, таз, прямая кишка и гениталии [18]. Этот тип боли может ассоциироваться с вегетативной манифестацией и может быть нивелирован назначением леводопы [11]. Является диагнозом исключения.

Акатизия определяется как чувство внутреннего беспокойства и невозможность оставаться в прежнем положении, пациенты при этом чувствуют постоянное побуждение к движению или смене положения тела. Иногда акатизия описывается как болезненное ощущение, однако, в общем, не должна относиться к расстройствам чувствительности [17]. Javoу-Agid и Agid [19] предполагают, что акатизия является результатом дофаминергической дисфункции в дофаминергическом мезокортико-лимбическом пути, который начинается в вентральной покрышечной области и поражается при БП. Синдром беспокойных ног также имеет схожий патогенез, и оба состояния корригируются дофаминергической терапией [20].

В 2009 г. Chaudhuri и Scharira предложили свою классификацию различных болевых синдромов при БП [21]. Эта классификация включает:

- мышечно-скелетную боль;
- хроническую боль (центральную или висцеральную);
- боль, связанную с флюктуациями;
- ночную боль;
- coat-hanger pain или «боль плечиков»;
- орофациальную боль;
- боль в периферических отделах конечностей и абдоминальную боль.

Данная классификация также подразделяет вышеуказанные синдромы и по ответу на дофаминергическую терапию.

Современные нейрофизиологические исследования показывают, что восприятие боли и других сенсорных стимулов всегда изменяется при БП [22], поэтому необходимо разделять боль на связанную с БП и не связанную с ней, что и было сделано учеными в исследовании DoPaMiP (Douleur et maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées), в котором боль изначально разделялась на: боль, связанную с БП (pain related to PD (PRPD)), и боль, не связанную с ней (pain unrelated to PD (PUPD)). Это разделение было основано на взаимосвязи боли и БП, согласно ответам самих пациентов на вопросы о клинических характеристиках боли (локализация, продолжительность, частота), ухудшающих факторах, взаимосвязи боли и двигательных симптомов, а также действию антипаркинсонических препаратов. PRPD в дальнейшем подразделяли на: боль, непосредственно связанную с БП, когда она не могла быть отнесена к какому-либо патологическому процессу в организме, и боль, косвенно связанную с БП,

когда она возникала в результате другого заболевания (остеоартрит), но усиливалась в результате таких симптомов БП, как ригидность, тремор, нефизиологическое положение тела. Таким образом, боль, связанная с БП – PRPD должна возникать или усиливаться в процессе самой болезни, в то время как боль, не связанная с БП – PUPD, относится к другим этиологическим причинам и не усиливается под влиянием симптомов БП [9].

Марбургский опросник (Marburg/São Paulo/Créteil Questionnaire), целью которого является определение взаимосвязи боли и БП, использует трехступенчатый подход, а именно:

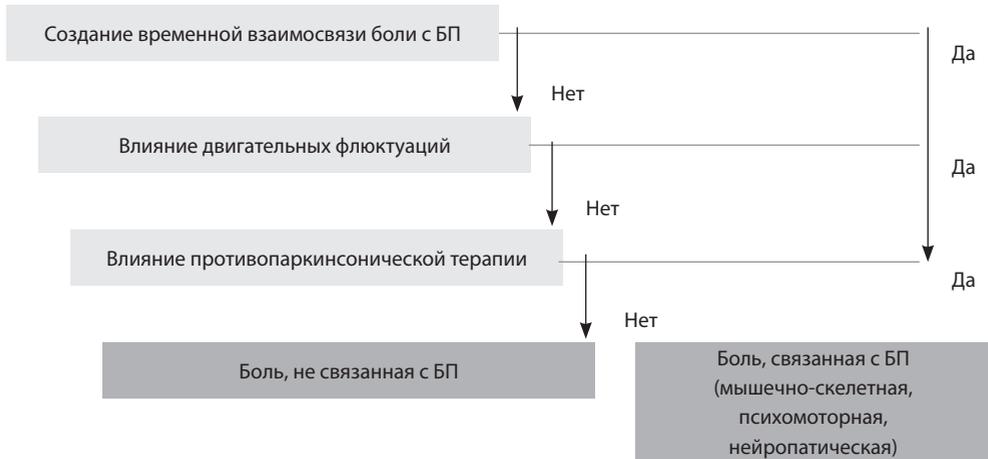
- 1) установление временных взаимоотношений боли и симптомов БП;
- 2) выяснение причинно-следственных связей боли и моторных флюктуаций;
- 3) определение возможной связи боли и противопаркинсонической терапии (см. рисунок).

Если получен утвердительный ответ хотя бы на один из этих трех пунктов, то боль классифицируется как PRPD, т.е. связанная с БП; если нет, она классифицируется как PUPD – не связанная с БП. В первом случае возможно дальнейшее подразделение боли на мышечно-скелетную, нейропатическую, психомоторную/связанную с беспокойством.

В некоторых случаях очень трудно установить взаимосвязь боли и БП. Несмотря на наличие очевидных патологических изменений при нейровизуализационных методах исследования (КТ, МРТ), которые, казалось бы, могут связать патологический процесс с болевым синдромом (например, грыжа диска и боль в нижней части спины), к сожалению, не всегда определяется истинная причина боли. Примерно у половины пациентов с болью при клиническом осмотре, рентгенографии или МРТ выявляется скелетно-мышечная патология, связанная с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника и суставов, однако лишь у 27,9% пациентов ее можно признать основной причиной хронического болевого синдрома. В подобных случаях при осмотре определяется локальная мышечная болезненность, ограничение подвижности, не связанные с ригидностью или дистонией, механический характер боли [23].

Chaudhuri и Scharifа являются авторами не только классификации боли при БП, но и первой в истории паркинсонологии шкалы для оценки боли при БП [24]. Болевые синдромы в данной шкале оцениваются по частоте и интенсивности и по общей сумме баллов позволяют определить ведущий болевой подтип с целью подбора корректной терапии. Общая сумма баллов показывает степень влияния боли на качество жизни пациента [25]. Это новый подход к оценке боли при БП.

Патофизиологические причины развития боли при БП остаются недостаточно понятными. Различные клинические характеристики боли, ее разнообразная взаимосвязь с двигательными симптомами и различный ответ на дофаминергическую терапию предполагают, что боль при БП имеет сложный механизм, который включает в себя нарушения деятельности периферической нервной системы, генерацию и усиление боли двигательными симптомами заболевания и дофаминергическую нейрональную дегенерацию областей, ответственных за центральные механизмы боли. Проведенный Брааком и др. анализ развития патологических изменений при БП позволяет понять механизм возникновения



Распределение видов боли при БП, согласно Марбургскому опроснику

как двигательных, так и недвигательных симптомов заболевания, следующих по шестиступенчатой логической лестнице в каудоростральном направлении. Согласно его гипотезе, нейродегенеративный процесс начинается в каудальных отделах ствола ГМ, таких как дорзальное двигательное ядро языкоглоточного и блуждающего нерва, и в переднем обонятельном ядре, распространяется через голубое пятно, дорзальное ядро шва, амигдалу, гипоталамус, базальные ганглии к практически всем зонам коры ГМ [26]. Двигательные симптомы появляются на 3-й стадии заболевания, после поражения срединных отделов ГМ. Этому предшествует дегенерация дорзального двигательного ядра блуждающего нерва (стадия 1), что объясняет такие вегетативные нарушения, как опстипация и гипотензия, в то время как серотонинергическая и норадренергическая дисфункция в ядре шва и голубом пятне (стадия 2) объясняет часть болевых синдромов при БП [27, 28]. Серотонинергическая система ядер шва и норадренергическая система голубого пятна входят в мощную и специфическую систему нейронов ствола мозга, предназначенную для угнетения боли, которая несет эфферентные пути к проприоцептивным структурам спинного мозга. И хотя в патофизиологии БП достигнут значительный прогресс, механизмы, лежащие в основе развития боли и нарушенного ее восприятия, остаются полностью не выясненными. Болевой синдром при БП является гетерогенным и мультифакториальным [29]. Предполагается, что патофизиологический механизм включает в себя в данном случае целый ряд факторов: генетическая предрасположенность, действие факторов окружающей среды, оксидантный стресс, митохондриальная дисфункция, эксайтотоксичность, нарушение иммунной регуляции и воспалительного ответа [30].

Менеджмент боли при БП направлен в первую очередь на выявление взаимосвязи боли с БП (первичная, вторичная либо не связанная с БП). Если боль связана с таким коморбидным состоянием, как остеоартроз,

следовательно, лечение должно быть направлено в сторону данной патологии. Тем не менее, для боли, которая непосредственно связана с БП, не существует достоверно обоснованных алгоритмов лечения, поскольку исследования, опубликованные до настоящего времени, приводили лишь слабые доказательства. Наличие хронического болевого синдрома всегда следует рассматривать как повод для оценки адекватности противопаркинсонической терапии. Это особенно важно при наличии критериев связи болевого синдрома с БП. При возникновении или усилении болевого синдрома в периоды ослабления действия препаратов леводопы необходима соответствующая коррекция противопаркинсонической терапии, направленная на укорочение периода «выключения» (повышение дозы или кратности приема препарата, добавление агониста дофаминовых рецепторов, ингибитора МАО типа В или ингибитора КОМТ). Второй, но не менее важный аспект, связанный с оптимизацией лечения БП, заключается в необходимости расширения двигательной активности с использованием возможностей современной кинезиотерапии, лечебной гимнастики, массажа и т.д. При выявлении депрессивной симптоматики необходима ее коррекция (агонисты дофаминовых рецепторов, антидепрессанты).

Дофаминергические возможности терапии болевого синдрома при БП

Леводопа изменяет болевой порог у людей с БП. В нейрофизиологическом исследовании ученые Schestatsky P., Kumru H., Valls-Solé J. изучали патофизиологию первичной центральной боли, развившейся без видимой причины у пациентов с БП. В исследовании принимали участие 9 пациентов с БП и первичной центральной болью, 9 пациентов с БП без болевого синдрома и 9 здоровых лиц (контроль). Установлено, что у лиц с БП и первичной центральной болью наблюдалась гипералгезия и отсутствовала адаптация симпатической реакции потоотделения к повторной боли. Эти отклонения регрессировали на фоне лечения леводопой в разовой дозе 100 мг (с кратностью приема до 3 раз в день) [31]. Авторы предположили, что причины первичной центральной боли при БП связаны с нарушением дофаминергических центров, осуществляющих вегетативную регуляцию и подавление боли. Кроме пероральной формы леводопы, текущие сравнительные данные предполагают, что тонкокишечные инфузии леводопы имеют преимущества в уменьшении немоторных симптомов, включая боль [32, 33].

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), особенно с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества (пластырь ротиго-тина или подкожные инъекции апоморфина), достойно показали себя в лечении боли при БП, данные, имеющиеся по апоморфину, противоречивы и сомнительны [34]. Тем не менее, не следует забывать, что АДР могут вызывать отек конечностей, который сам по себе может приводить к болевому синдрому [35], или реже – ретроперитонеальный фиброз [36].

Недофаминергические возможности лечения боли при БП включают опиоиды, в частности формулы с длительным высвобождением лекарственного препарата, которые часто используются для лечения хронической боли. Завершено мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по эффективности применения оксикодона/наллоксона



продолженного высвобождения для лечения тяжелой хронической боли у пациентов с БП (the PANDA study), данная комбинация препаратов показала свою эффективность [37].

В другом небольшом исследовании, которое включало 23 пациентов, препарат дулоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) показал эффективность в лечении центральной боли при БП [38].

Совсем недавно в обзорном исследовании было высказано предположение, что марихуана имеет право на место в терапевтическом арсенале боли при БП (в Украине методика не используется) [39].

Глубинная стимуляция ГМ показала свою эффективность в уменьшении боли периода «выключения» [40], и данный положительный эффект сохраняется как минимум в течение 24 месяцев [41]. Глубинная стимуляция бледного шара продемонстрировала уменьшение дистонии периода «выключения» и других чувствительных нарушений у пациентов с прогрессирующей БП [42].

Таким образом, боль при БП является достаточно распространенным явлением и значительно снижает качество жизни пациентов, ее клинические характеристики и патофизиологические механизмы точно не выяснены, современные варианты лечения на данный момент недостаточно эффективны, а классификация нуждается в дальнейшей доработке. Для решения данных задач и для изучения вовлечения дофаминергических и недофаминергических механизмов в процессы ноцицепции и модуляции болевого синдрома необходимы дальнейшие исследования. Следует обратить внимание на то, что первичная боль имеет право на существование при БП. Конечно же, на данный момент существует необходимость в более детальном изучении и понимании отдельных механизмов первичной боли с целью сокращения диагностических мероприятий, поиска и подбора эффективной патогенетической терапии, что в итоге значительно повысит качество жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Shtok V., Ivanova-Smolenskaya I., Levin O. (eds.) (2002) *Ekstrapiramidnie rasstroistva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Extrapyramidal motor system disease: the guidelines for the Diagnosis and Treatment]. M.: MEDpress-inform, pp. 87–124.
2. Litvinenko I., Odinak M., Mogil'naya V. (2008) Bol' i depressiya pri bolezni Parkinsona: novie terapevticheskie vozmozhnosti pramipeksola [Pain and collapse in Parkinson's disease: pramipexole new therapeutic possibilities]. *ZH. nevrolog. i psih. im. S.S. Korsakova*, 11, pp. 36–38.
3. Gallagher D.A., Lees A.J., Schrag A. (2010) What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord*, 25, pp. 2493–2500.
4. Martinez-Martin P. (2011) The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. PubMed PMID: 21652120.
5. Politis M., Wu K., Molloy S., G Bain P., Chaudhuri K.R., Piccini P. (2010) Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*, 25, pp. 1646–1651.

6. Chaudhuri K.R., Prieto-Jurcynska C., Naidu Y., Mitra T., Frades-Payo B., Tluk S. (2010) The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*, 25, pp. 704–709.
7. Lee M.A., Walker R.W., Hildreth T.J., Prentice W.M. (2006) A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage*, 32, pp. 462–469.
8. Broen M.P., Braaksmā M.M. (2012) Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord*, 27, pp. 480–484.
9. Negre-Pages L., Regragui W., Bouhassira D., Grandjean H., Rascol O. (2008) Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*, 23, pp. 1361–1369.
10. O'Sullivan S.S., Williams D.R. (2008) Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*, 23, pp. 101–106.
11. Ford B. (2010) Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25 (suppl. 1), pp. 98–103.
12. Kim Y.E., Jeon B.S. (2013) Musculoskeletal problems in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, vol. 120, no 4, pp. 537–542.
13. Cordivari C., Misra V.P., Catania S., Less A.J. (2001) Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Movement Disorders*, vol. 16, no 5, pp. 907–913.
14. Cury R.G., Galhardoni R., Fonoff E.T. (2014) Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, vol. 83, no 16, pp. 1403–1409.
15. Marques A., Chassin O., Morand D. (2013) Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: a crossover randomized trial. *Neurology*, vol. 81, no 7, pp. 633–640.
16. Brefel-Courbon C., Payoux P., Thalamas C. (2005) Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*, 20, pp. 1557–1563.
17. Beiske A.G., Loge J.H., Rønningen A., Svensson E. (2009) Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain*, vol. 141, no 1–2, pp. 173–177.
18. Ford B., Louis E.D., Greene P., Fahn S. (1996) Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 11, pp. 421–426.
19. Javoy-Agid F., Agid Y. (1980) Is the mesocortical dopaminergic system involved in parkinson disease? *Neurology*, vol. 30, no 12, pp. 1326–1330.
20. Rana A.Q., Siddiqui I., Mosabbir A. (2013) Association of pain, Parkinson's disease, and restless legs syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 327, no 1–2, pp. 32–34.
21. Chaudhuri K.R., Schapira A.H. (2009) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, 8, pp. 464–474.
22. Conte A., Khan N., Defazio G., Rothwell J.C., Berardelli A. (2013) Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, vol. 9, no 12, pp. 687–697.
23. Tinazzi M., Recchia S., Simonetto S. (2010) Muscular pain in Parkinson's disease and nociceptive processing assessed with CO₂ laser-evoked potentials. *Mov Disord*, 25, pp. 213–220.
24. Rizos A.M., Martinez-Martin P. (2014) *Mov Disord*, 29 (suppl. 1), pp. 190–192. Poster 510.
25. Chaudhuri K.R., Rizos A., Trenkwalder C. (2015) King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Movement Disorders*, vol. 30, no 12, pp 1623–1631.
26. Braak H., Del Tredici K., Bratzke H., Hamm-Clement J., Sandmann-Keil D., Rüb U. (2002) Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, suppl. 3, pp. III/1–III/5.
27. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A.I., Steur E.N.H.J., Braak E. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, vol. 24, no 2, pp. 197–211.
28. Tysnes O.B., Müller B., Larsen J.P. (2010) Are dysautonomic and sensory symptoms present in early Parkinson's disease? *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 122, suppl. 190, pp. 72–77.
29. Wasner G., Deuschl G. (2012) Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*, 8, pp. 284–294.



30. Dexter D.T., Jenner P. (2013) Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 62, pp. 132–144.
31. Schestatsky P., Kumru H. (2007) Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 69, pp. 2162–2169.
32. Honig H., Antonini A. (2009) Intrajugal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*, 24, pp. 1468–1474.
33. Reddy P., Martinez-Martin P. (2012) Intrajugal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol*, 35, pp. 205–207.
34. Martinez-Martin P., Reddy P. (2011) Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis*, 1, pp. 197–203.
35. Kleiner-Fisman G., Fisman D.N. (2007) Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole. *Arch Neurol*, 64, pp. 820–824.
36. Kvernmo T., Härtter S. (2006) A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Thera*, 28, pp. 1065–1078.
37. Mundipharma Research GmbH & Co KG. *A Randomised Placebo Controlled Study of OXN PR for Severe Parkinson's Disease Associated Pain*. Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01439100. Accessed November 2014.
38. Djaldetti R., Yust-Katz S., Kolianov V., Melamed E., Dabby R. (2007) The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*, 30, pp. 201–205.
39. Lotan I., Treves T. (2014) Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study. *Clin Neuropharmacol*, 37, pp. 41–44.
40. Kim H.J., Paek S.H. (2008) Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol*, 255, pp. 1889–1894.
41. Kim H.J., Jeon B.S. (2012) The benefit of subthalamic deep brain stimulation for pain in Parkinson disease: a 2-year follow-up study. *Neurosurgery*, 70, pp. 18–23, discussion 23–24.
42. Lohr T.J., Burgunder J.M., Weber S., Sommerhalder R., Krauss J.K. (2002) Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, pp. 395–399.

Поступила/Received: 11.08.2017

Контакты/Contacts: polyanovskayanatasha@gmail.com