

© МОСАЛЕВА Е. И., ЖУМЖАНОВ И. М., АЛЕКСЕЕНКО П. В., ИСМАИЛОВА С. Б., ПРОКОПЕНКО С. В.

УДК 616.858-085:616.89-008.44/48

DOI: 10.20333/2500136-2020-6-63-67

Когнитивные флуктуации на фоне терапии у пациентов с болезнью Паркинсона

Е. И. Мосалева, И. М. Жумжанов, П. В. Алексеенко, С. Б. Исмаилова, С. В. Прокопенко

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022,

Российская Федерация

Цель исследования. Оценка динамики когнитивного статуса в процессе медикаментозного лечения препаратами леводопы.

Материал и методы. Был создан новый подход оценки когнитивного статуса у пациентов с БП, который позволяет на наиболее качественном уровне диагностировать когнитивные флуктуации на ранней стадии, рационально и своевременно корректировать данные нарушения. Пациенты были рандомизированы в две группы. В 1-й группе (n=25) оценка состояния когнитивного статуса проводилась на фоне «пика» дозы препаратов леводопы и через 6 мес в состоянии «исхода» дозы препаратов леводопы. Во 2-й группе (n=25), соответственно, наоборот, изначально оценка когнитивного статуса, проводилась на фоне «исхода» дозы препаратов леводопы и через 6 мес на «пике». Исследуемые группы были сопоставимы по таким параметрам как возраст, пол, средняя продолжительность и стадия заболевания. Стадия болезни по Хен-Яру у всех участников исследования в среднем на момент исследования была 2,5, средний стаж заболевания 5 лет.

Результаты. Были получены следующие статистически значимые результаты: в первой группе (пик-исход) средние баллы по шкале MMSE на «пике» – 27 баллов, на «исходе» – 25, МОСА – 25 и 22 баллов, соответственно; по шкале FAB – 16 и 14,5 баллов, SCOPA-Cog – 33 и 28 баллов. Во второй группе (исход – пик) средние баллы по шкале MMSE на «исходе» – 27, на «пике» – 28, МОСА – 23 и 25,5, соответственно, по шкале FAB – 16 и 17,5, SCOPA-Cog – 30 и 33 баллов.

Заключение. Настоящим исследованием подтверждается, что когнитивный статус пациента на фоне противопаркинсонической терапии меняется в зависимости от пика действия препарата леводопы и его исхода. На пике действия леводопы пациент показывает результаты при шкалировании достоверно лучше, а на исходе демонстрирует более значимые когнитивные нарушения. Новый двухэтапный метод оценки КФ позволяет на более качественном уровне диагностировать когнитивные нарушения, что необходимо для своевременного начала их терапии и рациональной коррекции противопаркинсонического лечения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, когнитивные флуктуации, противопаркинсоническая терапия, леводопы, оценка когнитивного статуса, нейродегенеративные заболевания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мосалева ЕИ, Жумжанов ИМ, Алексеенко ПВ, Исмаилова СБ, Прокопенко СВ. Когнитивные флуктуации на фоне терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(6):63-67. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-63-67

Cognitive fluctuations associated with therapy in patients with Parkinson diseases

E. I. Mosaleva, I. M. Zhumzhanov, P. V. Alekseenko, S. B. Ismailova, S. V. Prokopenko

Prof. V. F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

The aim of the research is the assessment of cognitive status dynamics during levodopa pharmacotherapy.

Material and methods. A new approach was created to assess cognitive status in patients with PD. It allows diagnosing cognitive fluctuations at an early stage at the highest quality level as well as to correct the disorders rationally and timely. The patients were randomized into two groups. In group 1 (n = 25), the assessment of cognitive status was carried out at the “peak” dose of levodopa and in 6 months at the state of levodopa dose “outcome”. In group 2 (n = 25), respectively, on the contrary, the initial assessment of cognitive status was carried out at the “outcome” of levodopa dose and in 6 months later at the “peak”. The study groups were comparable in terms of such parameters as: age, gender, average duration and stage of disease. On average, all the participants by the study time were at 2.5 stage of the disease according to Hoehn and Yahr scale; and the average length of the disease was 5 years.

Results. The following statistically significant results were obtained: in the first group (peak–outcome) the average values on MMSE scale at the “peak” were 27 points; at the “outcome” they were – 25; MOCA values were 25 and 22 points, respectively; on FAB scale the values were – 16 and 14.5 points, SCOPA-Cog values were 33 and 28 points. In the second group (outcome – peak), the average values on MMSE scale at the “outcome” were 27, at the “peak” – 28, on MOCA scale – 23 and 25.5, respectively, on FAB scale – 16 and 17.5, SCOPA-Cog – 30 and 33.

Conclusion. The present study confirms that cognitive status of patient associated with antiparkinsonian therapy changes depending on the peak of levodopa and its outcome. At the peak of levodopa action, patients show significantly better results on scaling, and at the end of the day, they demonstrate more significant cognitive impairments. A new two-stage method for assessing CF allows diagnosing cognitive impairments at a better level. Such method is necessary for timely initiation of therapy and rational correction of antiparkinsonian treatment.

Key words: Parkinson disease, cognitive impairment, cognitive fluctuations, antiparkinsonian therapy, levodopa, assessment of cognitive status, neurodegenerative diseases.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Mosaleva EI, Zhumzhanov IM, Alekseenko PV, Ismailova SB, Prokopenko SV. Cognitive fluctuations associated with therapy in patients with Parkinson diseases. *Siberian Medical Review*. 2020;(6):63-67. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-63-67

Введение

В современной медицине болезнь Паркинсона (БП) является одной из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний пожилого возраста [1]. Распространенность болезни колеблется от 100 до 200 случаев на 100 000 населения. С возрастом частота заболеваемости возрастает, достигая 1 % среди лиц старше 60 лет и 3-4 % у лиц старше 80 лет [2].

БП – это неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся как двигательными, так и недвигательными нарушениями. К двигательным проявлениям относятся: олигобрадикинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость, нарушения ходьбы. К недвигательным (немоторным) относятся в первую очередь когнитивные расстройства (КР), нарушение обоняния, вегетативные нарушения, аффективные расстройства и другие [3]. Из вышеперечисленных проявлений ключевыми факторами инвалидизации пациента с БП являются постуральная неустойчивость и когнитивные нарушения (КН) [4]. Двигательные нарушения при БП являются более яркими и заметными, однако немоторные симптомы, в свою очередь, являются немаловажными для пациентов и их родственников [5]. Нарушение когнитивных функций (КФ) выявляется у 95 % пациентов с БП [6]. Среди данных пациентов можно выделить следующие степени выраженности КН: легкие (20-30 %), умеренные (18-40 %) и выраженные КР (30-40 %) [2]. Стоит заметить, что постепенное ухудшение когнитивного статуса у пациентов с БП у одной трети пациентов приводит к деменции [7]. Когнитивный профиль пациента с БП характеризуется брадифренией (замедление темпа когнитивных процессов), нарушением управляющих лобных функций, зрительно-пространственных функций, снижением мотивации, инициативы, концентрации внимания. Выявляется нарушение памяти в виде замедленности воспроизведения информации, но при этом процесс запоминания не страдает, отсутствуют типичные «корковые» когнитивные симптомы, такие как гиппокампальные нарушения памяти. Следует отметить, что для больных БП характерна повышенная утомляемость при умственных нагрузках.

Высокая распространенность нарушений КФ у пациентов с БП определяет актуальность создания принципиально новых подходов к оценке когнитивного статуса пациентов с БП, что позволит на новом, наиболее качественном уровне, диагностировать КН на ранней стадии, рационально и своевременно корректировать данные нарушения. Ранняя диагностика не только предотвращает стремительное прогрессирование КН, но и несет определенное экономическое значение. Пациенты с тяжелой деменцией нуждаются в постоянном уходе, им необходима помощь

в самообслуживании. Если предотвратить деменцию, то снизится и загруженность специализированных учреждений.

Как известно, «золотым стандартом» терапии при БП являются препараты леводопы. Двигательные симптомы БП после приема леводопы драматическим образом меняются – на 70 % уменьшается выраженность двигательных нарушений. У пациентов с моторными флуктуациями можно как раз увидеть этот эффект зависимости двигательных нарушений от леводопы. До приема препаратов леводопы (на исходе дозы) у пациентов ярко отмечается моторная симптоматика: шаркающая походка, выраженный тремор, брадикинезия, пропульсии, ригидность, постуральная неустойчивость, нарушения ходьбы. А на «пике» дозы препаратов леводопы двигательные нарушения нивелируются. На наш взгляд недостаточно изученным является вопрос зависимости немоторных проявлений, а конкретно когнитивного статуса пациента с БП, от дофаминергической терапии препаратов леводопы. Таким образом, целью данного исследования являлась оценка динамики когнитивного статуса в процессе медикаментозного лечения препаратами леводопы.

Материал и методы

Клиническое исследование проводилось на базе кабинетов экстрапирамидной патологии Профессорской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и Федерального Сибирского Научно-Клинического центра ФМБА России (г. Красноярск). Протокол клинического исследования был утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ №70 от 10/2017 г. Участниками исследования было подписано информированное добровольное согласие на участие в нем.

Методом рандомизированной стратификации были сформированы 2 независимые группы исследования с общей выборкой участников 50 человек, отвечающих критериям исследования. Критериями включения являлись: уточненный диагноз БП, согласно критериям Банка головного мозга Общества расстройств движения; стадия БП по модифицированной шкале Hoehn и Yahr 2,5-3,5; наличие жалоб на снижение когнитивных функций (забывчивость, снижение внимания, беглости речи, трудности распознавания лиц), подтвержденное тестом Mini-Cog; наличие динамики двигательных проявлений БП в период максимального и минимального действия L-ДОФА терапии; стабильная схема противопаркинсонической терапии на протяжении исследования; отсутствие аффективных нарушений (клинически выраженной депрессии, требующей медикаментозной коррекции). Критериями исключения являлись: состояние декомпенсации по БП, требующее

коррекции противопаркинсонической терапии; наличие клинически выраженных аффективных нарушений, требующих медикаментозной коррекции; прием препаратов, влияющих на симптомы депрессии; выраженное снижение зрения и слуха; период обострения соматической патологии.

Во время обращения больного с БП в кабинет экстрапирамидной патологии проводился детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, оценивалось наличие динамики основных симптомов БП в период максимального и минимального действия препаратов леводопы. В период максимального действия L-ДОФА терапии (через 40-60 мин после приема препаратов леводопы) больные отмечали более выраженное клинически явное улучшение состояния в виде уменьшения тремора покоя в конечностях, менее выраженную скованность и замедленность движений, также более быстрый темп ходьбы. В период «исхода» L-ДОФА терапии (за час до приема следующей дозы препаратов леводопы) пациенты отмечали нарастание имеющейся симптоматики. У ряда пациентов отмечались клинически выраженные моторные флуктуации по типу «включения – выключения», как следствие осложнения длительной терапии препаратами леводопы.

Пациенты, соответствовавшие критериям включения и исключения, были включены в клиническое исследование. В 1-й группе (n=25) пациентам с 2,5-3,5 стадиями БП по шкале Hoehn и Yahr оценка состояния КФ проводилась на фоне «двигательного пика» дозы препаратов леводопы и через 6 мес в состоянии «исхода» дозы препаратов леводопы. Возрастно-половая характеристика группы: количество участвовавших в исследовании мужчин – 7 (23 %), женщин – 23 (77 %). Возраст в общей группе соответствовал средней и пожилой возрастной категории по классификации ВОЗ от 44 до 74 лет, медиана возраста (Me [P25;P75]) составляла 63 [55; 68] года. Продолжительность заболевания у больных 1-й группы составила 4,5 года [2,25; 9,75] (Me [P25;P75]). Количество лет образования (среднего и высшего) в среднем по 1-й группе составило 13 [10; 14,75] лет (Me [P25;P75]). Суточная дозировка (СД) принимаемых препаратов леводопы составила 600 [400; 700] мг (Me [P25;P75]) (учитывалась доза леводопы без ингибитора ДОФА-декарбоксылазы). Кратность приема препаратов леводопы была в среднем 3-4 раза/сутки.

Во 2-й группе (n=25), соответственно, наоборот, изначально оценка когнитивного статуса, участникам исследования проводилась на фоне «исхода» дозы препаратов леводопы и через 6 мес на «пике». Количество участвовавших в исследовании мужчин – 6 (20 %), женщин – 24 (80 %). Стадии БП по шкале Hoehn и Yahr 2,5-3,5. Медиана возраста составила

64 [57; 71] лет (Me [P25;P75]). Стаж по БП у участников 2-й группы составил 5 [3; 10] лет (Me [P25;P75]). Медиана количества лет среднего и высшего образования в группе 13 [10,5; 15] лет (Me [P25;P75]). Суточная дозировка L- ДОФА препаратов составила 574 [337,5; 775] мг (Me [P25;P75]) при кратности приема 3-4 раза в сутки.

Таким образом, группы исследования были сопоставимы по возрастно-половому составу, средней продолжительности заболевания, средней суточной дозировке дофаминергической терапии.

Всем пациентам проводились следующие обследования на момент первого посещения и спустя 6 месяцев после первого визита: неврологический осмотр; оценка стадии БП с применением модифицированной шкалы Hoehn и Yahr; оценка состояния КФ с применением шкалы оценки психического статуса (MMSE); шкалы батареи лобной дисфункции (FAB); шкалы для оценки когнитивного статуса у пациентов с БП (SCOPA-Cog); Монреальской шкалы оценки КФ (MOCA); оценка эмоционально-волевой сферы проводилась с применением шкалы Geriatric Depression Scale (GDS).

Шкалы для оценки когнитивного статуса были тщательно отобраны.

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) включала 11 заданий, направленных на оценку ориентации в месте и времени, восприятия, концентрации внимания, памяти и речевых функций. Перед выполнением каждого задания пациенту давались четкие инструкции согласно рекомендациям авторов^[9]. Каждый верный ответ оценивался по 1 баллу, максимальное значение по шкале – 30 баллов. По результату теста испытуемых можно было разделить на 5 групп: 28-30 баллов – норма; 24-27 баллов – преддементные КН; 20-23 балла – деменция легкой степени; 11-19 баллов – деменция средней степени выраженности; 0-10 баллов – деменция тяжелой степени выраженности.

Шкала оценки когнитивных функций (Frontal Assessment Battery – FAB) представлена 6 заданиями, направленными на концептуализацию, фонематическую речевую активность, динамический праксис, простую и усложненную реакцию выбора, оценку наличия хватательных рефлексов, и позволяла выявить КН дизрегуляторного типа [10]. Каждое задание оценивалось от 0 до 3 баллов, где 3 – это максимальный балл, отражающий верное выполнение задания [13]. По результатам тестирования можно было выявить норму (суммарная оценка по шкале составляет от 16 до 18 баллов), умеренную лобную дисфункцию (при сумме баллов от 12 до 15), выраженную лобную дисфункцию (менее 12 баллов).

Шкала оценки когнитивного профиля (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition – SCOPA-Cog) (Marinus J. Et al., 2003) была разработана именно для оценки когнитивного статуса пациентов с БП Международным Обществом расстройств движения (Movement Disorders Society) [11]. Шкала представлена из 10 пунктов, объединенных в 4 раздела: 1-ый раздел оценивает функцию памяти, 2-ой раздел функцию внимания, 3-ий раздел оценивает исполнительные функции и 4-ый – оптико-пространственные нарушения. Максимальная сумма баллов по шкале составляет 43 балла: чем выше результат, тем лучше когнитивный статус испытуемого.

Монреальская шкала оценки КФ (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) (Nasreddine, 2004) позволяла выявить нарушения оптико-пространственных, исполнительных, речевых функций, функций памяти и внимания, абстрактного мышления и нарушение ориентации во времени и пространстве [8]. Некоторые позиции в данном тесте являются общими с тестом MMSE, однако есть ряд отличий: тест MoCA учитывает исходный уровень образования, дифференцирует нарушение отдельных видов КФ и позволяет определить локализацию поражения. Максимальное количество баллов по шкале 30. Данная шкала не классифицирует по степени выраженности КН: 26 баллов и выше свидетельствует об отсутствии КН, менее 26 баллов – умеренные когнитивные нарушения.

Для исключения клинически выраженной депрессии применялась гериатрическая шкала депрессии GDS [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 9.0 и Microsoft Excel. Непараметрические количественные и ранговые переменные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [P25; P75]). Критерий статистической значимости различий между зависимыми подгруппами оценивался по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

После двухэтапного нейропсихологического обследования с применением вышеописанных шкал с процентом выполнимости заданий 100 % были получены следующие результаты: в I группе (пик-исход) Me [P25; P75] по шкале MMSE на «пике» – 27 [26; 28], на «исходе» – 25 [24; 26]. Статистически значимое ухудшение когнитивных функций по данной шкале отмечается по функции внимания, счета и памяти ($p = 0,005$). По шкале МОСА 25 [22; 27] на «пике» и 22 [19; 25] на «исходе» – ухудшение выявляется по функции зрительно-конструктивных навыков, внимания и речи ($p = 0,0007$). По шкале FAB 16 [15; 16] на «пике» и 14,5 [13; 16] на «исходе» – ухудшаются функции

беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакций выбора ($p = 0,0009$). По шкале SCOPA-Cog 33 [29; 36] на «пике» и на «исходе» – 28 [26; 31]: снижение показателей функций отмечается в функции памяти, воспроизведении, исполнении и зрительно-пространственных функциях ($p = 0,0001$).

Во II группе (исход – пик) Me [P25; P75] по шкале MMSE на «исходе» 27 [24; 27], на «пике» – 28 [27; 29]. Статистически значимое улучшение когнитивных функций по данной шкале отмечается по функции внимания, счета и речи ($p = 0,0003$). По шкале МОСА 23 [21; 25] на «исходе» и 25,5 [24; 26,5] на «пике»: выявлено улучшение зрительно-конструктивных навыков, речи и отсроченного воспроизведения ($p = 0,00004$). По шкале FAB 16 [14; 17] на «исходе» и 17,5 [16; 18] на «пике»: улучшаются функции простой и усложненной реакций выбора ($p = 0,000015$). По шкале SCOPA-Cog на «исходе» 30 [25,5; 31] и на «пике» – 33 [30,5; 35,5]: улучшаются функции памяти, воспроизведения, исполнительные и зрительно-пространственные функции ($p = 0,001$).

Следует отметить, что в обеих группах была исключена клинически выраженная депрессия по шкале GDS (при наличии более 20 баллов). У участников исследования выявлялась легкая депрессия (менее 11 баллов), не требующая медикаментозной коррекции.

Выявлены статистически высоко значимые изменения: состояние КФ у пациентов с БП на «пике» действия препаратов леводопы статистически значимо улучшается по данным всех когнитивных шкал; КН у пациента с БП на «исходе» действия препаратов леводопы статистически значимо нарастают и усиливаются (за счет зрительно-пространственных и дизрегуляторных нарушений). Оценка когнитивного статуса пациента с БП в фазе «пика»/«исхода» действия препаратов леводопы свидетельствует о влиянии L-ДОФА терапии на состояние КФ и о наличии признаков их флуктуации.

Заключение

Таким образом, гипотеза о том, что КН при БП в определенной степени могут быть зависимы от препаратов леводопы, как и двигательные расстройства подтверждается настоящим исследованием. Выявленный эффект препаратов леводопы на КФ представляет научный и практический интерес. Двухэтапный способ оценки КФ у пациентов с БП позволяет достоверно выявить на ранних этапах флуктуации КФ в зависимости от уровня леводопы и рационально подходить к назначению данной группы препаратов.

Литература / References

1. Ахметжанов ВК, Шашкин ЧС, Керимбаев ТТ. Болезнь Паркинсона. Критерии диагностики. Дифференциальная диагностика. *Нейрохирургия*

и неврология Казахстана. 2016;4(45):18-25. [Ahmetzhanov VK, Shashkin CS, Kerimbaev TT. Parkinson's Disease. Diagnostic criteria. Differential diagnosis. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2016;4(45): 18-25. (In Russian)]

2. Левин ОС, Артемьев ДВ, Бриль ЕВ, Кулуа ТК. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;1(102):45-51. [Levin OS, Artemyev DV, Bril EV, Kulua TK. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Practical Medicine*. 2017; 1(102):45-51. (In Russian)]

3. Федорова НВ. Болезнь Паркинсона: диагностика и лечение. *Неврология в терапевтической практике*. 2016;(1):13-17. [Fedorova NV. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Neurology in therapeutic practice*. 2016;(1):13-17. (In Russian)]

4. Обухова АВ. Болезнь Паркинсона: диагностика и принципы терапии. *Медицинский Совет*. 2014;(18): 46-50. [Obuhova AV. Parkinson's Disease: diagnosis and treatment principles. *Medical Advice*. 2014;(18): 46-50. (In Russian)]

5. Мазуренко ЕВ. Нейровизуализационные критерии диагностики и клинические особенности когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Медицинские новости*. 2016;(4):73-76. [Mazurenko EV. Neuroimaging diagnostic criteria and clinical features of cognitive impairment in Parkinson's Disease patients. *Medical News*. 2016;(4):73-76. (In Russian)]

6. Шатова АВ. Нейрохимические механизмы когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2008;(55):475-478. [Shatova AV. Neurochemical mechanisms of cognitive disorders in Parkinson's disease. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities and Sciences*. 2008;(55): 475-478. (In Russian)]

7. Мазуренко ЕВ, Пономарев ВВ, Сакович РА. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. *Медицинские новости*. 2014;(1): 6-11. [Mazurenko EV, Ponomarev VV, Sakovich RA. Cognitive impairments in Parkinson's Disease. *Medical News*. 2014;(1):6-11. (In Russian)]

8. Nasreddine Z. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatric Society*. 2005; 53(4):695-699.

9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state» scale. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12 (3): 189-198.

10. Dubois B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11): 1621-1626.

11. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FRJ, Middelkoop HAM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003; 61(9):1222-1228.

12. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL. Geriatric Depression Scale. *Development and Validation of Geriatric Depression Screening Scale: a preliminary report*. *Journal of Psychiatric Research*. 1983;(17): 37-49.

13. Левин ОС, Смоленцева ИГ, Иванов АК. Неврологические флуктуации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; (110): 90-96. [Levin OS, Smolentseva IG, Ivanov AK. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *The S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010; (110): 90-96. (In Russian)]

14. Storstein A, Tysnes O. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2017;(124): 901-905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y

15. Левин ОС. О рациональном применении леводопы при болезни Паркинсона. *Трудный пациент*. 2006; (4): 59-65. [Levin OS. On the rational use of levodopa in Parkinson's disease. *Difficult Patient*. 2006; (4): 59-65. (In Russian)]

Сведения об авторах

Мосалева Екатерина Ивановна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: e_tosaleva@inbox.ru

Жумжанов Илья Михайлович, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: everythingblack24@mail.ru

Алексеенко Полина Владимировна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: warmguts@gmail.com

Исмаилова Сайкал Баатырбековна, ассистент, кафедра нервных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: sbismailova@gmail.com

Прокопенко Семен Владимирович, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru

Author information

Ekaterina I. Mosaleva, student, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: e_mosaleva@inbox.ru

Ilya M. Zhumzhanov, student, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: everythingblack24@mail.ru

Polina V. Alekseenko, student, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: warmguts@gmail.com

Saikal B. Ismailova, assistant, department of nervous diseases with a PE-course, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: sbismailova@gmail.com

Semen V. Prokopenko, Dr.Med.Sci., Professor of the Department of nervous diseases with a PE-course, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru

Дата поступления: 14.09.2020

Дата рецензирования: 14.11.2020

Принята к печати: 29.01.2021

Received 14 September 2020

Revision Received 14 November 2020

Accepted 29 January 2021