

Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона

Н. Г. Жукова, ORCID: 0000-0001-6547-6622, znatali@yandex.ru

А. Я. Масенко, ORCID: 0009-0003-4583-5407, masenkosasha@yandex.ru

К. С. Кузнецова, ORCID: 0000-0001-5326-2192, kuzn3tsova@gmail.com

Н. А. Кичеров, ORCID: 0000-0003-2058-6099, nkicherov1@gmail.com

И. А. Жукова, ORCID: 0000-0001-5679-1698, irina.a.zhukova1@gmail.com

О. В. Гапонова, lesya_gaponova@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме. Болезнь Паркинсона характеризуется совокупностью моторных и немоторных симптомов. Одним из часто встречающихся немоторных симптомов является астения, распространенность которой в структуре болезни Паркинсона составляет 37,7–81,6% в зависимости от стадии. В связи с недостаточной эффективностью стандартной противопаркинсонической терапии в отношении астении целесообразно изучение дополнительных методов коррекции этого состояния. С целью оценки клинической эффективности применения препарата фонтурацетам у пациентов с болезнью Паркинсона в качестве дополнительной терапии для коррекции астенического синдрома проведено клиническое сравнительное наблюдение 50 пациентов. Пациенты путем случайной выборки были распределены в две группы: основную ($n = 30$), где в дополнение к базовой противопаркинсонической терапии назначен фонтурацетам в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема, и контрольную ($n = 20$), где пациенты получали только базовую терапию. Курс терапии фонтурацетамом составил 30 дней, общая продолжительность наблюдения – 60 дней. Эффективность лечения оценивалась по шкалам астении MFI-20 до (визит 1) и после лечения (визит 2), а также через 1 месяц после завершения лечения (визит 3); тревоги и депрессии HADS (визиты 1, 2); дневной сонливости и риска внезапного засыпания Эпворта (визиты 1, 2). В основной группе наблюдался отчетливый статистически достоверный эффект терапии после завершения курса ($p = 0,00091$), а также в отсроченном периоде по данным шкалы MFI-20 (медиана значений общего балла – 58, 48,5 и 50,5 баллов при визитах 1, 2, 3 соответственно), при этом наиболее значимые изменения отмечались у пациентов со II стадией по Хен и Яру, в то время как в контрольной группе зафиксировано нарастание астенических симптомов. По данным шкалы HADS отмечено снижение выраженности симптомов депрессии в основной группе (динамика баллов – с 7 до 5, $p = 0,01853$); в группе контроля подобного эффекта не наблюдалось. При оценке дневной сонливости пациенты основной группы отметили субъективное улучшение к визиту 2, однако по шкале Эпворта статистических изменений как в основной, так и контрольной группах не было. Препарат фонтурацетам оказывает достоверный антиастенический и антидепрессантный эффекты у пациентов с болезнью Паркинсона, при этом действие терапии в отношении симптомов астении имеет пролонгированный характер. Фонтурацетам в суточной дозе 200 мг может быть рекомендован к применению пациентам с болезнью Паркинсона в качестве дополнения к основной противопаркинсонической терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, астенический синдром, фонтурацетам, нейрометаболическая терапия.

Для цитирования: Жукова Н. Г., Масенко А. Я., Кузнецова К. С., Кичеров Н. А., Жукова И. А., Гапонова О. В. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 62–68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009

Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease

N. G. Zhukova, ORCID: 0000-0001-6547-6622, znatali@yandex.ru

A. Ya. Masenko, ORCID: 0009-0003-4583-5407, masenkosasha@yandex.ru

K. S. Kuznetsova, ORCID: 0000-0001-5326-2192, kuzn3tsova@gmail.com

N. A. Kicherov, ORCID: 0000-0003-2058-6099, nkicherov1@gmail.com

I. A. Zhukova, ORCID: 0000-0001-5679-1698, irina.a.zhukova1@gmail.com

O. V. Gaponova, lesya_gaponova@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

Abstract. Parkinson's disease is characterized by a combination of motor and non-motor symptoms. One of the most common non-motor symptoms is asthenia, the prevalence of which in the structure of Parkinson's disease is 37.7–81.6%, depending on the stage. Due to the

insufficient effectiveness of standard antiparkinsonian therapy for asthenia, it is advisable to study additional methods for correcting this condition. Our aim was to evaluate the clinical efficacy of the drug fonturacetam in patients with Parkinson's disease as an additional therapy for the correction of asthenic syndrome. A clinical comparative observation of 50 patients with Parkinson's disease of various stages and symptoms of asthenia was carried out. Patients were randomly assigned to 2 groups: the main group ($n = 30$), where in addition to basic antiparkinsonian therapy, fonturacetam was prescribed at a dose of 200 mg per day, divided into 2 doses; the control group ($n = 20$), where patients received only basic therapy. The course of therapy with fonturacetam was 30 days, the total duration of follow-up was 60 days. The effectiveness of treatment was assessed on the scales of asthenia MFI-20 (before (Visit 1), after treatment (Visit 2), 1 month after completion of treatment (Visit 3)); anxiety and depression HADS (Visits 1, 2); daytime sleepiness and the risk of sudden falling asleep Epworth (Visits 1, 2). In the main group, there was a distinct statistically significant effect of therapy after completion of the course ($p = 0.00091$), as well as in the follow-up period according to the MFI-20 scale (median values of the total score of 58 points, 48.5 and 50.5 at visits 1, 2, 3, respectively), while the most significant changes were observed in patients with Stage II according to Hoehn and Yahr, while an increase in asthenic symptoms was recorded in the control group. According to the HADS scale, there was a decrease in the severity of depression symptoms in the main group (the dynamics of scores was from 7 to 5, $p = 0.01853$); no such effect was observed in the control group. When assessing daytime sleepiness, patients of the main group noted a subjective improvement by visit 2, however, according to the Epworth scale, there were no statistical changes in both the main and control groups. The drug fonturacetam has significant antiasthenic and antidepressant effects in patients with Parkinson's disease, while the effect of therapy on the symptoms of asthenia is prolonged. Fonturacetam in a daily dose of 200 mg may be recommended for use in patients with Parkinson's disease as an adjunct to the main antiparkinsonian therapy.

Keywords: Parkinson's disease, asthenic syndrome, fonturacetam, neurometabolic therapy.

For citation: Zhukova N. G., Masenko A. Ya., Kuznetsova K. S., Kichero N. A., Zhukova I. A., Gaponova O. V. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease // *Lechaschi Vrach*. 2023; 6 (26): 62–68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009

Блезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются как моторные, так и немоторные нарушения, приводящие к социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации, снижению повседневной активности и качества жизни. По состоянию на 2016 г. зафиксировано более 6,1 млн человек во всем мире с верифицированным диагнозом БП [1].

Нейродегенеративные заболевания непосредственно ассоциированы со старением организма, это объясняет существенные различия распространенности БП в общей популяции в различных возрастных группах – у лиц старше 60 лет этот показатель составляет 1%, а уже к 80-ти годам достигает 4% [2]. С учетом общемировой тенденции к демографическому старению населения к 2030 г. можно ожидать увеличение частоты встречаемости БП как минимум вдвое [2]. В связи с этим представляется важным поиск способов улучшения качества жизни пациентов с БП, пролонгирования их трудоспособности и социально-бытовой независимости.

В настоящее время БП рассматривается как совокупность моторных (гипокинезия, ригидность, тремор покоя) и немоторных (инсомния, тревога, депрессия, астения, вегетативные дисфункции, ортостатическая гипотензия) симптомов [3]. При этом важен тот факт, что немоторные симптомы могут предшествовать развитию двигательных проявлений и манифестировать раньше (на 20 лет и более) в рамках продромальной и премоторной фаз БП [4].

Среди всего разнообразия немоторных симптомов наиболее распространенными являются повышенная утомляемость, замедленность мышления, нарушения сна, дневная сонливость, психоэмоциональная лабильность, мышечные боли, что можно интерпретировать в рамках астенического синдрома [5]. Частота встречаемости астении коррелирует непосредственно с темпом прогрессирования БП [6]. Так, среди пациентов на I стадии по шкале Хен – Яра распро-

страненность астенического синдрома составляет 37,7%, а на IV стадии этот показатель достигает 81,6% [6].

Другой наиболее часто встречаемый немоторный симптом БП – это когнитивные нарушения, которые выявляются более чем у 80,0% пациентов и характеризуются склонностью к прогрессии вплоть до развития деменции [7, 8]. Патогенетически эти нарушения в первую очередь связаны с поражением корково-стриарных связей, что приводит к лобной дисфункции [9]. В дальнейшем в процесс вовлекаются корковые зоны, что проявляется снижением внимания, памяти, скорости формирования мыслей, способности к планированию [9].

Механизм формирования диссомнических нарушений с учетом полиморфизма их проявлений является сложным вопросом. В данный момент рассматривается концепция гипоталамической дисфункции дофаминергических нейронов [10]. Основным фактором формирования аффективных и тревожных расстройств является нейромедиаторный дисбаланс в лимбической системе [11].

Обширная группа вегетативных дисфункций, включающая в себя ортостатическую гипотензию, нарушения мочеиспускания, гастроинтестинальные, терморегуляторные, сексуальные расстройства, по данным литературы, значительно варьирует и составляет 14–80,0% случаев [12, 13]. В основе их патогенеза лежит нейрональная дисфункция не только центральной (ядра гипоталамуса, ретикулярной формации, миндалевидные тела, дорсальное ядро вагуса, интермедиальные и интерлатеральные ядра спинного мозга), но и периферической нервной системы (вегетативные сплетения) [14–18].

Учитывая многоочаговость дегенеративных процессов, лежащих в основе немоторных симптомов БП, их коррекция является сложнейшей проблемой. Согласно клиническим рекомендациям «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом

паркинсонизма» 2022 г., основная противопаркинсоническая терапия сосредоточена на двигательных симптомах болезни [19]. На данный момент не доказано влияние противопаркинсонической терапии на немоторные симптомы и, в частности, на астенический синдром [20]. Однако проявления астении являются зачастую не менее изнурительными для пациентов, значительно снижающими их привычную активность, вынуждающими отказываться от хобби и занятий спортом. Кроме того, наблюдается тенденция снижения приверженности к терапии при нарастании проявлений астенического синдрома, что является дополнительным фактором ухудшения течения заболевания [21].

В настоящее время существует несколько гипотез патогенеза астенического синдрома при БП. Развитие астении может быть обусловлено прогрессирующей митохондриальной дисфункцией и энергетической недостаточностью клеток черной субстанции, а также ассоциировано с нарушением нормального функционирования нейротрансмиттерных систем [22].

В связи с недостаточной эффективностью стандартной противопаркинсонической терапии в отношении астении и, соответственно, ухудшением качества жизни пациентов с БП является оправданным поиск средств современной нейромодуляции и нейропротекции для коррекции этого состояния.

Одним из препаратов с доказанной эффективностью в отношении астении, обладающим анксиолитическими и адаптогенными свойствами, является фонтурацетам (Актитропил) [23]. Так, проведенное открытое плацебо-контролируемое исследование показало выраженный антиастенический эффект в сравнении с пирацетамом [24]. Другое наблюдение подтвердило, что прием фонтурацетама в течение 1 месяца в дозе 100 мг 2 раза в сутки значительно снижает показатели астении, обладает психостимулирующим воздействием, не вызывая психомоторного возбуждения [25]. Учитывая распространенность астенического синдрома при БП, актуальным представляется исследование влияния препарата Актитропил на динамику клинического состояния у этой категории пациентов.

Целью данного исследования было оценить клиническую эффективность применения препарата Актитропил (фонтурацетам) у пациентов с БП в качестве дополнительной терапии для коррекции астенического синдрома.

Материалы и методы исследования

Проведено клиническое обследование 50 пациентов с установленным диагнозом БП в возрасте от 35 до 75 лет, которые были распределены путем случайной выборки в 2 группы, сопоставимые по демографическим критериям.

В основную группу включили 30 человек: 11 (36,6%) мужчин и 19 (63,6%) женщин, средний возраст испытуемых составил $62,8 \pm 1,6$ года. Из них, согласно шкале Хен и Яра, с I стадией БП было 4 (13,3%) пациента, II стадией — 8 (26,7%), III стадией — 18 (60,0%). Все наблюдаемые этой группы в качестве дополнения к основной противопаркинсонической терапии принимали Актитропил в дозе 200 мг в сутки, разделенной на два приема: одна таблетка (100 мг) утром, вторая — до 15 часов дня после приема пищи. Продолжительность курса лечения составила 30 дней.

В группу контроля вошли 20 человек: 8 (40,0%) мужчин и 12 (60,0%) женщин, средний возраст — $61,3 \pm 2,2$ года. Из них, согласно шкале Хен и Яра, с I стадией БП было 4 (20,0%) пациента, II стадией — 5 (25,0%) и III стадией — 11 (55,0%). Участники данной группы получали только базовую противопаркинсоническую терапию.

Верификацию БП проводили в соответствии с Международными клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества БП Великобритании. Стадию заболевания определяли по шкале Хен — Яра.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 35 до 75 лет, установленный диагноз БП, наличие у больных жалоб астенического характера с общим баллом по шкале MFI-20 выше 30, наличие добровольно подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

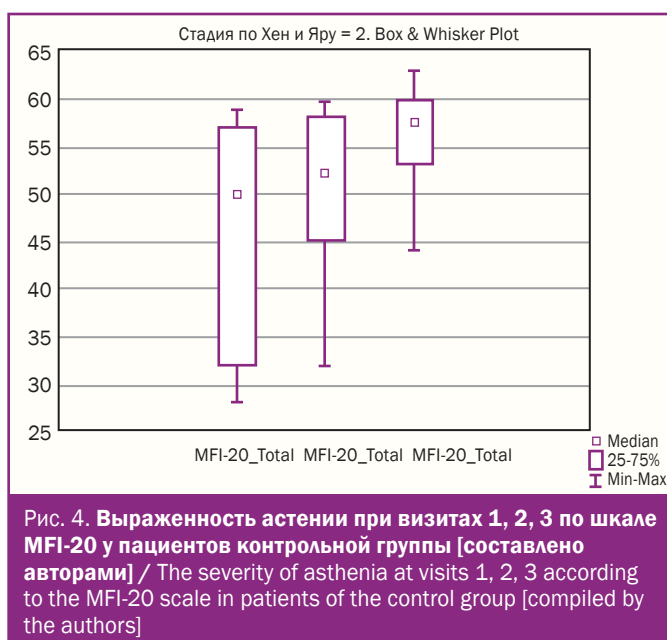
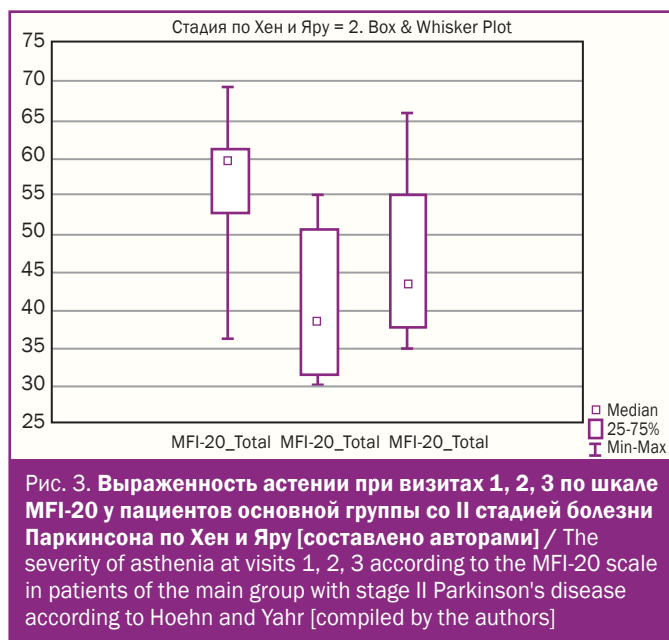
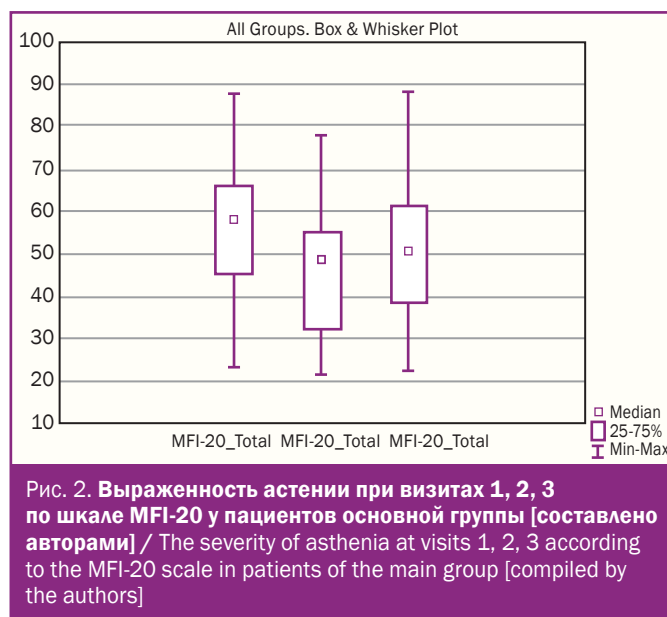
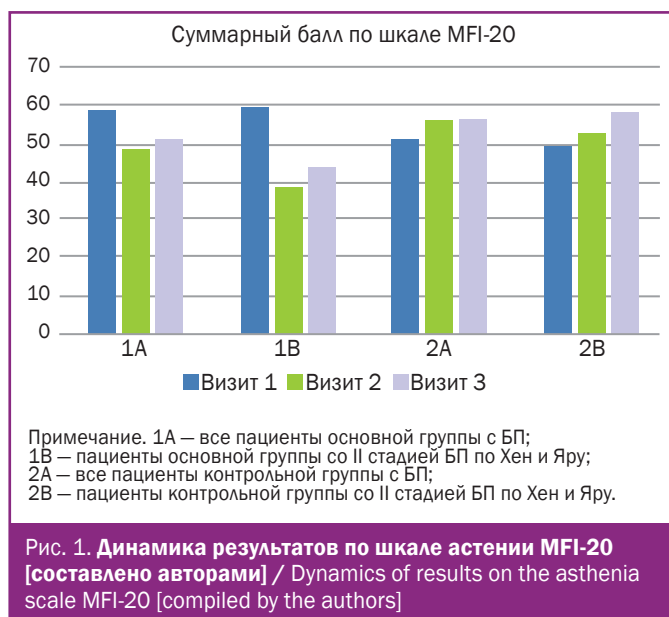
Критерии невключения пациентов в исследование: наличие деменции, психиатрические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения и декомпенсации, наличие инсульта в анамнезе, индивидуальная непереносимость препарата, противопоказания в соответствии с инструкцией по применению препарата Актитропил (повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, возраст до 18 лет; беременность, период грудного вскармливания), отказ от подписания информированного согласия.

На каждого пациента заводили индивидуальную регистрационную карту, где указывали следующие данные — анамнез основного заболевания, сопутствующие заболевания, аллергические реакции, принимаемые препараты и их дозы. Клиническое наблюдение предполагало три визита: до начала приема препарата Актитропил (на этапе скрининга и принятия решения о включении пациента в программу, визит 1); через 30 дней от начала приема препарата (что соответствовало окончанию курса приема фонтурацетама, визит 2); через 30 дней после завершения приема препарата (для оценки отсроченного эффекта, визит 3). Общая продолжительность наблюдения составила 2 месяца. Все пациенты находились на стабильной противопаркинсонической терапии в течение трех месяцев до включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения.

Каждый визит включал в себя общий и неврологический осмотры, измерение показателей жизненно важных функций — артериального давления (в положении сидя, лежа и стоя), пульса (сидя, лежа и стоя), клиническую оценку состояния с помощью валидированных шкал. Во время визитов 2 и 3 проводилась оценка динамических изменений по показателям анализируемых шкал.

Для оценки показателей астении и степени тяжести астенического синдрома использовали шкалу субъективной оценки астении MFI-20; для оценки дневной сонливости и риска внезапного засыпания — шкалу Эпворта (ESS); для оценки и диагностики психоэмоционального состояния пациентов — госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS).

Статистическая обработка проводилась в пакете Statistica версии 12.0. Для установления статистической значимости изменений использовался критерий Фридмана. Межгрупповые сравнения данных проводились при помощи критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми при-



знавались результаты при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (верхний и нижний квартили).

Результаты и обсуждение

При проведении первичного обследования (визит 1) с помощью субъективной шкалы оценки астении MFI-20 у пациентов обеих групп зарегистрирован умеренно выраженный астенический синдром. Медиана значений суммарного балла астении составила 58 (45; 66) баллов в основной группе и 51 (46; 68) — в группе контроля, что соответствует астении средней степени выраженности. Общий показатель астении значительно снизился в основной группе на визите 2 у всех пациентов вне зависимости от возраста и стадии по шкале Хен и Яра (медиана оценки от первого ко второму визиту изменилась с 58 до 48,5 баллов, $p = 0,00091$). При этом у пациентов основной группы со II стадией БП по Хен — Яру наиболее

значимые результаты наблюдались уже на втором визите, т. е. сразу после завершения курса приема Актитропила (медиана снизилась с 59,5 до 38,5 баллов, $p < 0,05$, рис. 1).

К визиту 3 общий показатель астении несколько вырос как в целом в основной группе, так и у пациентов со II стадией БП из основной группы (медиана баллов от второго к третьему визиту изменилась соответственно с 48,5 до 50,5 и с 38,5 до 43,5), однако в обоих случаях не достиг исходных значений, что может свидетельствовать о сохранении антиастенического эффекта препарата в течение 1 месяца после завершения курса приема. Динамика общего показателя астении в основной группе отражена на рис. 2, а пациентов основной группы со II стадией БП по Хен и Яру — на рис. 3.

Как субъективное состояние пациентов, так и результаты показателей шкалы MFI-20 позволили констатировать положительную клиническую динамику и снижение

выраженности астенического синдрома до легкой степени у обследуемых.

В группе контроля динамика была негативная за период наблюдения (медиана значений суммарной оценки по шкале MFI-20 от 51 ко второму визиту достигла 55,5 баллов; а к третьему — 56 баллов при $p = 0,00463$), рис. 4. Среди пациентов контрольной группы со II стадией БП по Хен и Яру было отмечено увеличение показателя общего балла астении от первого визита ко второму (изменение медианы с 50 до 52,5 баллов, $p < 0,05$). Более того, субъективные жалобы с одновременными изменениями в худшую сторону показателей шкалы MFI-20 указывают на нарастание проявлений астенического синдрома в течение двух месяцев в группе пациентов без дополнительной нейрометаболической терапии. Учитывая выявленную тенденцию к увеличению общего балла астении у пациентов, получавших только основную противопаркинсоническую терапию, при дальнейшем динамическом наблюдении можно ожидать рост показателей по отдельным субшкалам.

Помимо оценки общего результата по шкале MFI-20, проводился анализ показателей астении по отдельным субшкалам: общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая и психическая астения.

По результатам статистического анализа по субшкале «общая астения» MFI-20 выявили улучшение у всех пациентов основной группы, принимавших фонтуратетам (медиана баллов от первого визита ко второму изменилась с 12,0 до 10,0 баллов, $p = 0,0005$). Наиболее выраженное снижение данного показателя (медиана от первого визита ко второму изменилась с 13,5 до 11,0 баллов, $p = 0,01215$) отмечалось среди пациентов с III стадией по Хен и Яру (рис. 5).

Статистически значимых изменений данного показателя в группе контроля у пациентов всех стадий заболевания, принимавших только противопаркинсоническую терапию, не наблюдалось.

В отношении показателей субшкал «пониженная активность» и «снижение мотивации» шкалы MFI-20 в основной и контрольной группах, вне зависимости от стадии забо-

левания, статистически значимых изменений выявлено не было.

Показатель физической астении статистически значимо уменьшился у пациентов основной группы со II стадией по Хен и Яру (медиана баллов от первого визита ко второму изменилась с 10,0 до 8,0 баллов, $p = 0,01312$).

Положительная динамика субшкалы «психическая астения» шкалы MFI-20 отмечена у всех пациентов основной группы (медиана баллов от первого визита ко второму изменилась с 10,5 до 8,0 баллов, $p = 0,00647$), но наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов со II стадией БП по Хен и Яру (медиана баллов от первого визита к второму изменилась с 11,0 до 6,0 баллов, $p = 0,04747$).

В контрольной группе, наоборот, наблюдалось увеличение показателей психической астении (медиана баллов от первого визита ко второму увеличилась с 9,5 до 12 баллов, $p = 0,00753$), что динамически можно интерпретировать как прогрессирование астенического синдрома, так как показатель по любой из субшкал MFI-20 от 12 баллов и выше является основанием для диагностики астенического синдрома. Полученные результаты продемонстрированы на рис. 6.

Анализ результатов по шкале HADS показал статистически значимое снижение симптомов депрессии на фоне лечения у пациентов основной группы (медиана от первого визита ко второму изменилась с 7,0 до 5,0 баллов, $p = 0,01853$), в группе контроля статистически значимых изменений от первого визита ко второму выявлено не было. Показатель выраженности симптомов тревоги в обеих группах в течение всего периода наблюдения статистически значимых изменений не продемонстрировал.

По шкале Эпворта показатель дневной сонливости при первом визите в основной и контрольной группах составил 3,5 (1;6) балла и 1,0 (1;2) балла соответственно. Ко второму визиту пациенты основной группы субъективно отмечали улучшения, но согласно статистическому анализу динамика оказалась незначительной (медиана значений снизилась до 2,0 (1;6) баллов, но статистически недостоверно, при $p = 0,28$). В группе контроля пациенты не отмечали ни поло-

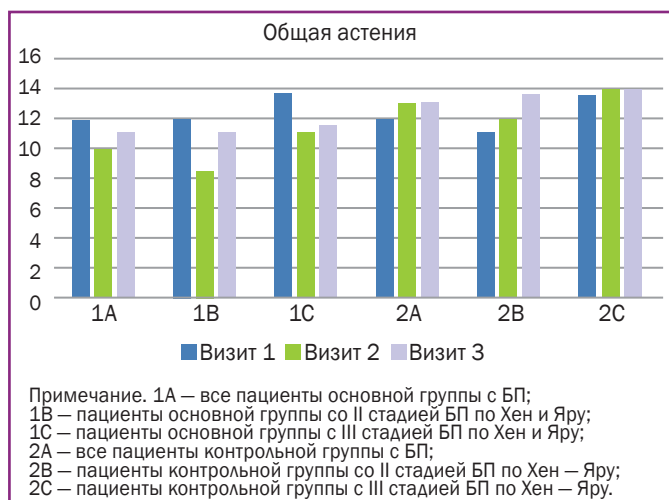


Рис. 5. Динамика результатов по субшкале «общая астения» MFI-20 [составлено авторами] / Dynamics of results on the subscale "general asthenia" MFI-20 [compiled by the authors]

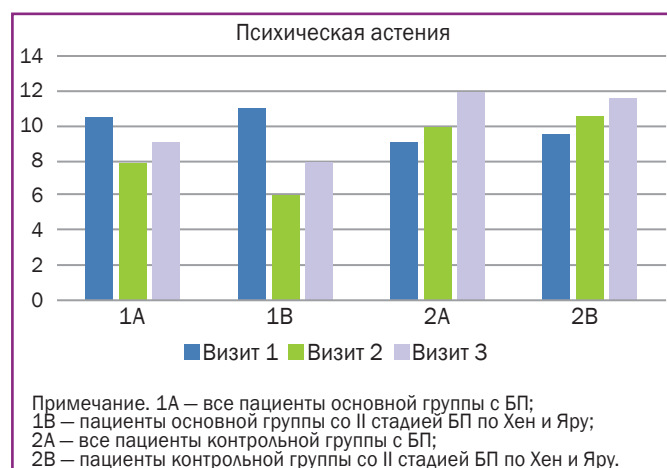


Рис. 6. Динамика результатов по субшкале MFI-20 «психическая астения» [составлено авторами] / Dynamics of results on the subscale MFI-20 "mental asthenia" [compiled by the authors]

жительной, ни отрицательной субъективной динамики, что также не получило статистического подтверждения.

Заключение

Назначение пациентам с БП дополнительной нейрометаболической терапии препаратом Актитропил (фонтутрацетам) достоверно приводит к снижению симптомов астении и депрессии, что подтверждается как субъективными, так и объективными данными. Полученный позитивный эффект имеет пролонгированный характер.

Результаты настоящей наблюдательной программы демонстрируют, что препарат Актитропил в суточной дозе 200 мг эффективен в отношении проявлений астенического синдрома и психоэмоциональных нарушений у пациентов с БП различной степени тяжести.

Таким образом, препарат Актитропил может быть рекомендован к применению пациентам с БП в качестве дополнения к основной противопаркинсонической терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Feigin V. L., et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *The Lancet Neurology*. 2019; 18 (5): 459-480.
2. Кривонос О. В., Амосова Н. А., Смоленцева И. Г., Левин О. С. Эпидемиология болезни Паркинсона. В кн.: Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Под ред. Иллариошкина С. Н., Левина О. С. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019. С. 15-33.
[Krivonos O. V., Amosova N. A., Smolentseva I. G., Levin O. S. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease / Pod red. Illarioshkina S. N., Levina O. S. 3-ye izd. M.: MEDpress-inform, 2019. S. 15-33.]
3. Tolosa E., Garrido A., Scholz S. W., Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease // *The Lancet. Neurology*. 2021; 20 (5): 385-397.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2).
4. Жукова Н. Г., Жукова И. А., Никитина М. А. Объективные методы оценки немоторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / Под ред. С. Н. Иллариошкина, О. С. Левина. 2017. С. 125-130.
[Zhukova N. G., Zhukova I. A., Nikitina M. A. Objective methods for assessing non-motor manifestations in patients with Parkinson's disease. In: Parkinson's disease and movement disorders. A guide for physicians based on the materials of the IV National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders (with international participation) / Pod red. S. N. Illarioshkina, O. S. Levina. 2017. S. 125-130.]
5. Жукова И. А., Колупаева Е. С., Жукова Н. Г. Болезнь Паркинсона и астенический синдром // *Журнал неврологии и психиатрии* им. С. С. Корсакова. 2018; 118 (11): 60-63.
6. Zhukova I. A., Kolupayeva Ye. S., Zhukova N. G. Parkinson's disease and asthenic syndrome // *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2018; 118 (11): 60-63..]
7. Barone P., Antonini A., Colosimo C., Marconi R., Morgante L., Avarello T. P., Bottacchi E., et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease // *Mov Disord*. 2009; 24 (11):1641-1649.
<https://doi.org/10.1002/mds.22643>.
8. Жукова И. А., Гашилова Ф. Ф., Алифиров В. М. Когнитивные и депрессивные нарушения при болезни Паркинсона // *Сибирский консилиум*. 2007; 5: 12-16.
[Zhukova I. A., Gashilova F. F., Alifirova V. M. Cognitive and depressive disorders in Parkinson's disease // *Sibirskiy konsilium*. 2007; 5: 12-16.]
9. Smith C. R., Cullen B., Sheridan M. M. P. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: a neuropsychological study // *Acta Neurol Scand*. 2020; 31. DOI: 10.1111/ane.13226.
10. Rocha R. S. B., De Oliveira Rocha L. S., Pena E. S. M. Analysis of autonomic modulation of heart rate in patients with Parkinson's disease and elderly individuals submitted to game therapy training // *Geriatr Gerontol Int*. 2018; 18 (1): 20-25. DOI: 10.1111/ggi.13130.
11. Grippo R. M., Güler R. M., Grippo A. D. Dopamine Signaling in Circadian Photoentrainment: Consequences of Desynchrony // *Yale J Biol Med*. 2019; 92 (2): 271-281.
12. Broen M. P., Leentjens A. F. G., Broen M. P., Hinkle J. T. Clinical Markers of Anxiety Subtypes in Parkinson Disease // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2018; 31 (2): 55-62. DOI: 10.1177/0891988718757369.
13. Фёдорова Н. В., Яблонская А. Ю. Современные подходы к коррекции вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона // *Уральский мед. журн*. 2011; 2: 79-82.
[Fedorova N. V., Yablonskaya A. Yu. Modern approaches to the correction of autonomic disorders in patients with Parkinson's disease // *Ural'skiy med. zhurn*. 2011; 2: 79-82.]
14. Sauerbier A., Coval I., Rosa-Grilo M. Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease // *Int Rev Neurobiol*. 2017; 132: 361-379.
15. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease // *Parkinsonism and Related Disorders*. 2011; 17 (2): 77-83.
16. Rietdijk C. D., Perez-Pardo P., Garssen J. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease // *Front Neurol*. 2017; 13: 8-37. DOI: 10.3389/fneur.2017.00037.
17. Wakabayashi K., Mori F., Tanji K. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain // *Acta Neuropathol*. 2010; 120: 1-12.
18. Sauerbier A., et al. Nonmotor subtypes and Parkinson's disease // *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016; 1 (22): 41-46.
19. Chaudhuri K. R., et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire // *Mov Disord*. 2010; 25 (6): 704-709.
20. Клинические рекомендации «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма»: стандарты ведения больных для врачей / Всероссийское общество неврологов и др. М., 2022. 301 с.

- [Clinical guidelines "Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by parkinsonism syndrome": standards of patient management for physicians / Vserossiyskoye obshchestvo nevrologov i dr. M., 2022. P. 301.]
20. Schifitto G., Friedman J. H., Oakes D., Shulman L., Comella C. L., Marek K., Fahn S.; Parkinson Study Group ELLDOPA Investigators. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson disease // *Neurology*. 2008; 71 (7): 481-485. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324862.29733.69>.
 21. Hagell P., Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80 (5): 489-492. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159772>.
 22. Spinazzi M., Casarin A., Pertegato V., Salviati L., Angelini C. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells // *Nat Protoc*. 2012; 7: 1235-1246. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.058>.
 23. Карабанов А. В., Шведков В. В., Иллариошкин С. Н. Опыт применения Фенотропила при болезни Паркинсона // *Нервные болезни*. 2009; 4: 29-32.
[Karabanov A. V., Shvedkov V. V., Illarioshkin S. N. Experience in the use of Phenotropil in Parkinson's disease // *Nervnyye bolezni*. 2009; 4: 29-32.]
 24. Ахапкина В. И., Федин А. И., Аведисова А. С., Ахупкин Р. В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. Атмосфера // *Нервные болезни*. 2004; 3: 28-32.
[Akhapkina V. I., Fedin A. I., Avedisova A. S., Akhupkin R. V. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. Atmosphere // *Nervnyye bolezni*. 2004; 3: 28-32.]
 25. Девликамова Ф. И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы // *Нервные болезни*. 2022; 4: 8-18. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>.
[Devlikamova F. I. Efficacy and safety of Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program // *Nervnyye bolezni*. 2022; 4: 8-18. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>.]

Сведения об авторах:

Жукова Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; znatali@yandex.ru

Масенко Александра Ярославовна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; masenkosasha@yandex.ru,

Кузнецова Ксения Сергеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; kuzn3tsova@gmail.com

Кичеров Никита Александрович, студент 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; nkicherov1@gmail.com

Жукова Ирина Александровна, к.м.н., доцент, эксперт Центра клинических исследований, заведующая отделением повышенной комфортности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; irina.a.zhukova1@gmail.com

Гапонова Олеся Владимировна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2; lesya_gaponova@mail.ru

Information about the authors:

Natalya G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; znatali@yandex.ru

Aleksandra Ya. Masenko, PhD student of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; masenkosasha@yandex.ru

Kseniya S. Kuznetsova, 6th year student of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; kuzn3tsova@gmail.com

Nikita A. Kicherov, 6th year student of the pediatric faculty at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; nkicherov1@gmail.com

Irina A. Zhukova, MD, Associate Professor, expert of the Clinical Research Center, Head of the Superior Comfort Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; irina.a.zhukova1@gmail.com

Olesya V. Gaponova, Resident of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; lesya_gaponova@mail.ru

Поступила/Received 02.06.2023

Принята в печать/Accepted 06.06.2023