

Нодель М.Р.¹, Данилова Н.Н.², Глоzman Ж.М.³, Яхно Н.Н.¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Научно-исследовательский отдел неврологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

²кафедра психофизиологии МГУ им. М.В. Ломоносова;

³лаборатория нейропсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова

У большинства пациентов с болезнью Паркинсона (БП) отмечается сочетание когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений. Уточнение общих патофизиологических механизмов развития когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств у пациентов с БП перспективно в плане разработки подходов к их коррекции с целью индивидуализации терапии и минимизации полипрагмазии.

Целью исследования являлось уточнение связи между умеренными когнитивными и эмоционально-аффективными нарушениями, влияния некогнитивных НПП на субъективную оценку когнитивных функций у пациентов с БП без деменции.

Материал и методы. В исследование были включены 132 пациента с диагнозом БП без деменции. Средний возраст составил $64,84 \pm 0,6$ лет, средние показатели тяжести заболевания: стадия – $2,6 \pm 0,3$ по Hoehn-Yahr, длительность БП – $6,2 \pm 4,1$ года. Тяжесть симптомов депрессии оценивалась по опроснику депрессии Бека, тревоги – по опроснику Спилберга. Для оценки когнитивных функций при БП применялась Шкала оценки когнитивных нарушений при БП. Качество жизни оценивалось по шкале качества жизни при БП-39. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0.

Результаты. Недементные когнитивные нарушения диагностированы у 76 (57,6%) больных. Депрессия обнаружена у 84% пациентов, высокая личностная тревога (ЛТ) отмечалась у 67% больных. У пациентов с депрессией (наряду с более высокими показателями ЛТ) отмечена большая степень нарушения когнитивных функций. Выявлена статистически значимая корреляционная связь между показателями внимания и ЛТ в общей группе пациентов. Отмечена сильная отрицательная корреляционная связь между показателем управляющих когнитивных функций ШОБП-КОГ и показателем ЛТ на 1-й стадии БП. Выявлена значимая связь между снижением самооценки когнитивных функций и депрессией на 1–3-й стадиях БП, нарушением памяти на 3-й стадии БП.

Заключение: установлена значимая связь между депрессией, личностной тревогой и когнитивными нарушениями у больных с БП. Показано влияние повышенной тревоги на проявления управляющих когнитивных функций на начальной стадии БП, а также депрессии в самооценке когнитивных функций на ранней и развернутой стадиях заболевания. Полученные результаты могут служить дополнительным обоснованием целесообразности проведения терапии эмоционально-аффективных расстройств на ранних стадиях заболевания, в том числе с целью коррекции проявлений когнитивных нарушений.

Ключевые слова: депрессия; тревога; когнитивные нарушения; болезнь Паркинсона.

Для цитирования: Нодель М.Р., Данилова Н.Н., Глоzman Ж.М., Яхно Н.Н. Взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2016; 21 (6): 338–343. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-338-343>.

Для корреспонденции: Нодель Марина Романовна – д-р мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: nodell_m@yahoo.com; 119021 Москва, ул. Росолимо, 11.

Nodel M.R.¹, Danilova N.N.², Glozman Zh.M.³, Yakhno N.N.¹

THE CORRELATION OF COGNITIVE, EMOTIONAL AND AFFECTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

¹Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow, Russia

²Кафедра психофизиологии МГУ им.М.В.Ломоносова

³Лаборатория нейропсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова

The majority patients with Parkinson's disease (PD) have the combination of cognitive, emotional and affective symptoms. The update of pathological mechanisms of cognitive, emotional and affective disorders development is promising for working out management strategies and decreasing the upload of polypharmacy. The purpose of the study was to specify the relation between mild cognitive and affective disorders and to reveal influence of non-cognitive neuropsychological disorders on personal estimation of cognitive functions in patients with PD without dementia.

Materials and methods: One hundred and thirty two (132) patients with PD without dementia were enrolled into the study. Mean age was $64,84 \pm 0,6$ years, stage of Parkinson's disease was $2,6 \pm 0,3$ according Hoehn-Yahr scale, PD duration consisted $6,2 \pm 4,1$ years. For assessment of depression severity we used Beck's depression Inventory and for anxiety – Spielberger state-trait anxiety inventory. Cognitive functions were assessed with the Scale of cognitive decline in PD. The quality of life assessed with use of questionnaire in PD (QoLPD-39). Statistical analysis was performed using software package Statistica 8.0.

Results: Non-dementia cognitive disorders are revealed in 76 patients (57,6%). Depression was revealed in 84% of cases, high trait anxiety – in 67% of patients. In patient with depression and higher trait anxiety score we revealed cognitive disorders.

Attention score statistically significant correlated with trait anxiety. There is severe correlative relationship among executive functions score in PD-CRS (Parkinson's disease – cognitive rating scale) and trait anxiety score on the first stage of PD. We revealed significant correlation between low self-assessment of cognitive functions and depression in patients of 1–3 stages and memory loss on the third stage of the disease.

Conclusion: we revealed statistically significant correlation between depression, trait anxiety and cognitive decline in PD patients. It is shown the impact of anxiety on executive functions at the beginning of PD and the impact of depression on the self-assessment of cognitive functions at early and advanced PD stages. The received results may become additional reasons for treatment of emotional and affective disorders as well for correction of cognitive disorders at early PD stages.

Keywords: depression, anxiety, cognitive dysfunction, Parkinson Disease.

For citation: Nodel' M.R., Danilova N.N., Gluzman Zh.M., Yakhno N.N. The correlation of cognitive, emotional and affective disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2016; 21(6): 338–343 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-338-343>.

For correspondence: Nodel Marina Romanovna – PhD, Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119021 Moscow, Russia; e-mail: nodell_m@yahoo.com

Acknowledgments. The research was granted by Russian scientific fund № 14-18-03253.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 06.01.16
Accepted 27.05.16

Болезнь Паркинсона (БП) проявляется широким спектром двигательных и недвигательных (нервно-психических, сенсорных, вегетативных) нарушений. Многосиндромность заболевания обусловлена распространенностью и мультисистемностью нейродегенеративного процесса [1, 2]. Характерными проявлениями заболевания на всех его стадиях являются когнитивные и эмоционально-аффективные нервно-психические нарушения (НПН) [1–3]. Наиболее частыми эмоционально-аффективными нарушениями являются депрессия и тревога, которые встречаются в среднем у 40–50% пациентов, что, как минимум, в 2–3 раза превышает частоту данных расстройств в соответствующей возрастной популяции. Коморбидность между депрессией и тревогой составляет до 76% [3].

Нарушения когнитивных функций разной степени тяжести с прогрессированием заболевания выявляются у большинства больных с БП. Результаты проспективного наблюдения за пациентами свидетельствуют о развитии деменции в среднем через 17 лет течения заболевания. Однако уже к моменту постановки диагноза недементные легкие и умеренные когнитивные расстройства отмечаются у 34–36% больных, а к 3,5 годам от начала болезни они выявляются уже у 57% пациентов [3–4]. Ведущими нарушениями высших мозговых функций у пациентов с БП являются нарушения управляющих функций, внимания. С ухудшением управляющих функций связывают нарушения целенаправленного поведения, уменьшение самостоятельной активности вследствие расстройства механизмов выработки плана действия, переключения с одной деятельности на другую, снижение интеллектуальной гибкости. С недостаточностью управляющих функций лобных долей головного мозга в виде трудностей выбора или следования адекватной стратегии обработки информации и поддержания произвольного внимания многие исследователи связывают также нарушения кратковременной памяти [5–7].

Клиническая значимость НПН обусловлена не только высокой частотой, но и степенью негативно-го воздействия на качество жизни больных. В одном

из первых исследований влияния различных симптомов БП на качество жизни – популяционном австралийском наблюдательном исследовании было показано, что через 15 лет течения заболевания ведущим предиктором низкого качества жизни, помимо депрессии, является деменция, на фоне которой выше риск проявления психозов [8]. Нами были получены данные о ведущей роли депрессии, тревоги (наряду с утомляемостью и нарушениями сна) в оценке качества жизни на ранних и развернутых стадиях БП [9], что в целом согласуется с результатами ряда других недавно проведенных исследований [10, 11]. По результатам обследования пациентов с недавно установленным диагнозом БП значимое негативное воздействие на качество жизни, помимо депрессии, тревоги, утомляемости, оказывают также нарушения внимания и памяти [12]. Столь значимое влияние НПН на качество жизни больных с БП обосновывает необходимость их диагностики и соответствующей коррекции.

Принимая во внимание сочетание когнитивных и эмоционально-аффективных НПН у большинства пациентов встают вопросы об их возможной патофизиологической общности и взаимовлиянии на разных стадиях БП. Уточнение патофизиологических механизмов развития этих НПН у пациентов с БП перспективно в плане разработки подходов к их коррекции с целью индивидуализации терапии и минимизации полипрагмазии.

Целью исследования являлось изучение взаимоотношений между когнитивными и эмоционально-аффективными нарушениями, влияния некогнитивных НПН-депрессии и тревоги на субъективную оценку когнитивных функций у пациентов с БП без деменции.

Материал и методы.

В исследование были включены 132 пациента с диагнозом БП без деменции. Средний возраст составил $64,84 \pm 0,6$ года, средние показатели тяжести заболевания: стадия – $2,6 \pm 0,3$ по Hoehn–Yahr, длительность БП – $6,2 \pm 4,1$ года.

Диагностика симптомов депрессии проводилась

в соответствии с клиническими критериями депрессии МКБ-10 – при снижении настроения и/или ангедонии в течение не менее двух недель. Оценка тяжести симптомов депрессии: опросник депрессии Бека (ОДБ) – Beck Depression Inventory [13], состоящий из 21 вопроса, при условии, что пп. 1 (оценка настроения) и пп. 4 (оценка ангедонии) не равны 0: 0–9 баллов – нет депрессии, 10–19 – легкая депрессия, 20–29 – умеренная депрессия, 30 и более – тяжелая депрессия. Диагностика симптомов тревоги проводилась по опроснику Спилбергера, состоящему из 40 вопросов с оценкой реактивной (ситуационной) тревоги (СТ) и личностной тревоги (ЛТ): менее 30 баллов – низкая тревога; от 31–45 – средняя, более 46 – высокая тревога [14]. Для оценки когнитивных функций при БП применялась Шкала оценки когнитивных нарушений при БП (ШОБП-Ког) – (Scales for Outcomes of Parkinsons disease-Cognition): оценка памяти (непосредственного и отсроченного воспроизведения), внимания, управляющих функций, зрительно-пространственных нарушений. Максимальная суммарная оценка – 41 балл (отсутствие когнитивных нарушений) [15]. Умеренные когнитивные нарушения диагностировались при снижении суммарного балла ШОБП-Ког до 30 и менее баллов [16]. Качество жизни оценивалось по шкале качества жизни при БП-39 [17]. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Оценку значимости межгрупповых различий осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента и теста Манна–Уитни оценку взаимосвязей между показателями проводили с помощью корреляционных матриц Пирсона.

Результаты

На основании снижения суммарной оценки ШОБП-Ког не менее, чем на 25% умеренные когнитивные нарушения (УКН) диагностированы у 76 (57,6%) больных. Депрессия обнаружена у 111 (84%) пациентов; у 43 (33%) обследованных пациентов – легкой степени, у 53 (40%) – умеренной степени и у 15 (11%) – тяжелой степени. Отмечено снижение тяжести депрессии от средней степени на 1-й стадии до минимальной на 2-й стадии с последующим нарастанием степени тяжести на 4-й стадии заболевания. Однако статистически значимыми ($p < 0,05$) оказались различия тяжести депрессии лишь между значениями на 4-й и средними показателями 1–3-й стадий. Высокая личностная тревога (ЛТ) в виде ощущения беспокойства, ожидания негативных событий отмечалась у 88 (67%) больных, высокая реактивная (ситуационная) тревога выявлена у 20 (15%) больных. Сочетание тревоги с депрессией отмечалось в 75% случаев. По мере нарастания тяжести БП отмечалось и нарастание частоты выявления и степени тяжести

ЛТ, когнитивных расстройств, хотя различие средних показателей на разных стадиях заболевания не достигло степени статистической значимости. Средние показатели нервно-психических нарушений приведены в табл. 1.

У пациентов с депрессией (наряду с более высокими показателями ЛТ) отмечена большая степень нарушения когнитивных функций ($p < 0,05$, табл. 2). Выявлена статистически значимая корреляционная связь между показателями внимания по шкале ШОБП-КОГ и ЛТ ($r = -0,52$, большему значению ЛТ соответствует большая степень снижения когнитивных функций) в общей группе пациентов без учета стадии заболевания. Отмечена сильная корреляционная связь ($r = -0,90$, $p < 0,05$) между показателем управляющих когнитивных функций ШОБП-КОГ и показателем ЛТ на 1-й стадии БП.

Выявлена статистически значимая связь между снижением самооценки когнитивных функций (по соответствующему подразделу шкалы качества жизни БПКЖ-39) и депрессией на 1–3-й стадиях БП ($r = 0,77$; 0,44; 0,38 на 1–3-й стадиях соответственно), нарушением памяти (непосредственным воспроизведением 10 слов по ШОБП-КОГ) ($r = 0,45$) на 3-й стадии БП.

Обсуждение

Высокая частота недементных когнитивных нарушений и эмоционально-аффективных расстройств (тревоги и депрессии) у пациентов с БП на всех стадиях заболевания подтверждает ранее полученные данные [18].

Показана более значительная степень нарушения когнитивных функций у пациентов с депрессией. Установлена статистически значимая связь между личностной тревогой и снижением управляющих

Таблица 1
Нервно-психические нарушения на разных стадиях заболевания

Показатель	1-я стадия	2-я стадия	3-я стадия	4-я стадия
Депрессия (по шкале Бека)	18,04±0,22	13,75±0,31	17,74±1,21	26,08±0,76
Тревога личностная (по шкале Спилбергера)	50,13±0,3	45,71±0,76	50,76±0,54	49,31±0,23
Когнитивные нарушения (суммарный балл по шкале ШОБП-КОГ)	30,56±0,24	30,62±0,54	27,27±0,23	28,25±0,42

Table 1.
Neuropsychological disorders at different stages of the disease

Outcome	1 stage	2 stage	3 stage	4 stage
Depression (according Beck's depression inventory)	18,04±0,22	13,75±0,31	17,74±1,21	26,08±0,76
Trait anxiety (according Spielberger's inventory)	50,13±0,3	45,71±0,76	50,76±0,54	49,31±0,23
Cognitive disorders (total score of PD-CRS)	30,56±0,24	30,62±0,54	27,27±0,23	28,25±0,42

Таблица 2

Сравнение нервно-психических нарушений у пациентов в зависимости от наличия депрессии

Показатели	Больные с депрессией	Больные без депрессии	Достоверность различий средних, <i>p</i>
Депрессия (по шкале Бека)	18,39±0,73	6,46±0,51	0,000
Тревога личностная (по шкале Спилберга)	50,56±0,89	45,19±1,34	0,002
Когнитивные нарушения (суммарный балл по шкале ШОБП-КОГ)	28,68±0,64	32,06±1,02	0,013

Table 2.

Comparison of neuropsychiatric disorders in patients depending on depression

Outcome	Patients with depression	Patients without depression	Significance, <i>p</i>
Depression (according Beck's depression inventory)	18,39±0,73	6,46±0,51	0,000
Trait anxiety (according Spielberger's inventory)	50,56±0,89	45,19±1,34	0,002
Cognitive disorders (total score of PD-CRS)	28,68±0,64	32,06±1,02	0,013

когнитивных функций, внимания. Отмечена также связь между депрессией и субъективной оценкой когнитивных функций, особенно на ранних стадиях заболевания, в то время связь между самооценкой когнитивных нарушений и объективными изменениями (нарушениями памяти) была значимой на развернутой 3-й стадии БП.

Полученные данные о корреляции тревоги и показателей управляющих функций согласуются с результатами единичных исследований связи тревоги с когнитивными функциями у пациентов с БП и недементными когнитивными нарушениями – умеренными когнитивными расстройствами [19]. Патологическая основа связи между когнитивными и эмоционально-аффективными нарушениями может быть различной. Когнитивные расстройства и эмоционально-аффективные нарушения могут являться параллельно развивающимися симптомами заболевания с общими патологическими механизмами. Когнитивные нарушения могут усугублять или даже вызывать тревогу или депрессию, а также наоборот, эмоционально-аффективные нарушения могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции.

Полагают, что в основе нарушений управляющих когнитивных функций при БП лежит вторичная дис-

функция коры головного мозга вследствие нарушения функционирования нейронных сетей, включающих базальные ганглии, структуры лимбической системы, латеральной и медиоорбитальной префронтальной коры [20, 21]. В патофизиологии депрессии при БП также обсуждается значение субкортикально-кортикальной дисфункции вследствие нейромедиаторных нарушений (дофаминергических, серотонинергических, норадренергических) в лимбической системе [22]. В частности, роль дофаминергической и норадренергической денервации структур лимбической системы (передней поясной извилины, миндалины, вентрального стриатума) у пациентов с БП и депрессией была показана в сравнительном с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) исследовании [23]. Относительная денервация структур лимбической системы в свою очередь объясняется дегенерацией дофаминергических проекций, связывающих вентральную покрывку ствола с мезолимбическими и мезокортикальными структурами мозга, норадренергического голубоватого ядра и серотонинергического ядра шва ствола мозга [22].

У пациентов с БП и депрессией в сравнении с пациентами без нее и возрастной группой контроля выявлено с применением ПЭТ снижение метаболизма в хвостатом ядре и нижней орбитальной зоне лобной коры. Представляется значимым, что показатели гипометаболизма в лобной коре достоверно коррелировали с клиническими индикаторами тяжести депрессии. Следует отметить, что субкортикально-кортикальная дисфункция характерна и для депрессии, не связанной с БП. Однако паттерн гипометаболизма в орбитофронтальной зоне, возможно, специфичен для пациентов с депрессией в рамках БП, поскольку при депрессии другой этиологии выявляется снижение метаболизма в переднебоковых отделах лобной коры [24]. Свидетельства субкортикально-кортикальной дисфункции у пациентов с БП и депрессией были получены и в ходе проведения других функциональных нейровизуализационных исследований. Так, отмечены изменения белого вещества лобной коры с двух сторон и передней поясной извилины с применением диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии [25], нарушения двусторонних связей между миндалиной, скорлупой и нижней лобной извилиной [26]. Клинико-нейровизуализационные сопоставления методом МРТ-морфометрии подтверждают связь между депрессией и уменьшением объема серого вещества орбитофронтальной коры, миндалины, изменениями размеров передней поясной извилины при БП [26, 27]. Структуры лимбической системы, в частности, передняя поясная извилина вовлечена не только в регуляцию эмоций, но и участвует в реализации управляющих лобных функций и поддержании внимания [28].

Подтверждением общей патологической основы нарушений управляющих когнитивных функций и тревоги являются результаты недавнего морфометрического исследования у пациентов с тревожными расстройствами без БП. Была показана

на ассоциация повышенной тревоги с изменением объема структур лимбической системы, в том числе переднего отдела поясной извилины, левой парагиппокампальной области, миндалины и медиальных отделов префронтальной области с двух сторон [29].

При обсуждении патофизиологической связи между НПН представляют интерес исследования влияния дисбаланса нейромедиаторов, вовлеченных в регуляцию эмоций, на когнитивные функции при БП. Так, доказательством роли норадренергической дисфункции в развитии когнитивных нарушений при БП являются выявленная корреляция уровня метаболита норадреналина в цереброспинальной жидкости с выполнением нейропсихологических тестов на внимание и оценку времени реакции у пациентов с БП и выраженными когнитивными нарушениями [30]. Таким образом, в основе эмоционально-аффективных и когнитивных нарушений могут лежать общие структурно-нейрохимические изменения в системе связей структур лимбической системы и префронтальной коры. Можно предполагать, что значимость этих нарушений возрастает по мере прогрессирования патологического процесса и усиления тяжести заболевания.

Обсуждая возможные патофизиологические механизмы связи между когнитивными и эмоционально-аффективными нарушениями у пациентов с БП и депрессией стоит упомянуть значимость не только дисфункции восходящих лимбико-префронтальных проекций, но и нисходящих регуляторных кортико-лимбических проекций от префронтальной коры к структурам лимбической системы [26], что, вероятно, обуславливает взаимовлияние когнитивных и некогнитивных НПН. Показано, что нарушения кортико-лимбических взаимоотношений может быть уменьшена на фоне приема антидепрессантов [31]. Учитывая легкий и умеренный характер когнитивных нарушений на ранних стадиях болезни можно думать, что их значимость в качестве одной из возможных причин усугубления эмоционально-аффективных расстройств возрастает также на поздних стадиях БП с усилением степени их тяжести.

Полученные данные о сильной отрицательной корреляционной связи между личностной тревогой и когнитивными нарушениями на ранней стадии БП могут свидетельствовать о доминирующем влиянии психогенных эмоциональных расстройств в проявлении нарушений управляющих когнитивных нарушений в начале заболевания. Ранее нами показана роль психологической дезадаптации в проявлении эмоционально-аффективных нарушений у пациентов в начале заболевания, связанной с постановкой диагноза хронического заболевания, симптомами болезни, необходимостью постоянного приема фармакотерапии и др [9]. Негативное влияние эмоционально-аффективных нарушений на управляющие функции на ранних стадиях БП может объясняться дисфункцией лимбико-префронтальных связей вследствие моноаминергического дефицита – стрессиндуцированного и/или вызванного нейродегенеративным процессом.

Представляют интерес обсуждаемые в литературе вопросы о возможности наличия патогенетической связи между моноаминергическим дефицитом при депрессии у больных с БП и уменьшением объема гиппокампа, а следовательно, прогрессированием дисмнестических когнитивных нарушений. Так, выявлена негативная корреляция между тяжестью депрессии и уменьшением объема гиппокампа у пациентов с БП и УКН [32]. Причинно-следственные связи между депрессией и атрофией гиппокампа продолжают уточняться. У больных с большим депрессивным расстройством доказана активация гипоталамо-надпочечниково-адреналовой системы [33]. На основании экспериментальных данных предположено, что сверхстимуляция кортикостероидных рецепторов гиппокампа вследствие активации коры надпочечников при депрессии способствует нарушению механизмов нейропластичности, уменьшению нейро- и синаптогенеза и, как следствие, развитию его атрофии [34]. В эксперименте на животных показано, что введение ингибиторов обратного захвата серотонина, наоборот, способствует выработке нейротрофических факторов и стимуляции нейрогенеза в гиппокампе [35].

Полагаем, что уточнение связей между когнитивными и некогнитивными НПН является основанием для разработки эффективных подходов к дифференцированной терапии больных с БП. Принимая во внимание полученные нами результаты и данные литературы целесообразно предположить, что своевременная коррекция депрессивно-тревожных нарушений психотерапевтическими методами и/или антидепрессантами, дофаминергическими препаратами у пациентов с БП будет способствовать улучшению управляющих когнитивных нарушений, а также, возможно, и замедлению их дальнейшего прогрессирования. Однако данная концепция нуждается в подтверждении в ходе проведения дальнейших клинических исследований.

Таким образом, новизной исследования является установленная нами значимая связь между депрессией, личностной тревогой и когнитивными нарушениями у больных с БП. Уточнена ведущая роль повышенной тревоги на проявления управляющих когнитивных функций на начальной стадии БП, а также депрессии в самооценке когнитивных функций на ранней и развернутой стадиях заболевания. Полученные результаты могут служить дополнительным обоснованием целесообразности проведения терапии эмоционально-аффективных расстройств на ранних стадиях заболевания, в том числе с целью коррекции проявлений когнитивных нарушений.

Ограничением исследования является поперечный характер, отсутствие оценки динамики НПН и их взаимоотношений по мере прогрессирования заболевания у наблюдаемых больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФ № 14-18-03253.

ЛИТЕРАТУРА
(ПП. 1, 2–4, 6–8, 10–26, 28–35 СМ. REFERENCES)

2. Нодель М.Р. Недвигательные нарушения болезни Паркинсона. *Доктор.Ру*. 2009; (4): 12–6.
5. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2006; 11 (Прил. 1): 13–8.
9. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015; 20 (1): 20–5.
27. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейровизуализационные сопоставления при болезни Паркинсона по данным МРТ-морфометрии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; 4 (Прил. 2): 109.

REFERENCES

1. Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinsons disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009; 8 (5): 464–74.
2. Nodel' M.R. Non-motor symptoms in Parkinsons disease. *Doctor.Ru*. 2009; (4): 12–6. (in Russian)
3. Leentjens A.F.G. Epidemiology of psychiatric symptoms in Parkinson's Disease. In: Embier K.P., Brien J.T., Taylor J.P., eds. *Psychiatry in Parkinsons Disease*. Basel: Karger; 2012: 1–12.
4. Pfeiffer HC, Løkkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol. Scand*. 2014; 129 (5): 307–18.
5. Zakharov V.V. Dementia in Parkinson's disease. *Neurologicheskij zhurnal*. 2006; 11 (Suppl. 1): 13–8. (in Russian)
6. Williams-Gray C.H., Mason S.L. Neuropsychological features of early cognitive impairment in Parkinson's disease. In: Embier K.P., Brien J.T., Taylor J.P., eds. *Psychiatry in Parkinson's Disease*. Basel: Karger; 2012: 84–102.
7. Kudlicka A., Clare L., Hindle J.V. Executive functions in Parkinson's Disease: systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord*. 2011; 26 (13): 2305–15.
8. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. Sydney mulyceneter study of Parkinson's Disease: non-L-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord*. 2005; 20 (2): 190–9.
9. Nodel' M.R. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskij zhurnal*. 2015; 20 (1): 20–5. (in Russian)
10. Gallagher D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord*. 2010; 25 (15): 2493–500.
11. Valkovic P., Harsany J., Hanakova M., Martinkova J., Benetin J. Nonmotor symptoms in early- and advanced-stage Parkinson's disease patients on dopaminergic therapy: how do they correlate with quality of life? *ISRN Neurol*. 2014; 2014: 587 302.
12. Duncan G.W., Khoo T.K., Yarnall A.J., O'brien J.T., Coleman S.Y., Brooks D.J. et.al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov. Disord*. 2014; 29 (2): 195–202.
13. Beck A., Streer R., Brown G. *Depression Inventory – II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
14. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R., Vagg P.R., Jacobs G.A. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. 1983; Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
15. Marinus J., Visser M., Verwey N.A., Verhey F.R., Middelkoop H.A., Stiggelbout A.M. et.al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003; 61 (9): 1222–8.
16. Marras C., Armstrong M.J., Meaney C.A., Fox S., Rothberg B., Reginold W. et.al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2013; 28 (15): 626–34.
17. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the

- development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J. Neurol*. 1998; 245 (Suppl. 1): S10–4.
18. Brown R.G., Landau S., Hindle J.V., Playfer J., Samuel M., Wilson K.C. et.al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011; 82 (7): 803–9.
19. Bogdanova Y., Cronin-Golomb A. Neurocognitive Correlates of Apathy and Anxiety in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2012; (12): 12–6.
20. Alexander G.E., Grutcher M.D., DeLong M.R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog. Brain Res*. 1990; 85: 119–46.
21. Bonelli R.M., Cummings J.L. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialog. Clin. Neurosci*. 2007; 9 (2): 141–51.
22. Brockman S., Jayawardena B., Starkstein S.E. Depression, apathy and anxiety disorders. In: Embier K.P., Brien J.T., Taylor J.P., eds. *Psychiatry in Parkinsons Disease*. Basel: Karger; 2012: 13–26.
23. Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's Disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005; 128 (Pt. 6): 1314–22.
24. Mayberg H.S., Starkstein S.E., Sadzot B., Preziosi T., Andrezejewski P.L., Dannals R.F. et.al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's Disease. *Ann. Neurol*. 1990; 28 (1): 57–64.
25. Matsui H., Nishinaka K., Oda M., Niikawa H., Komatsu K., Kubori T. et.al. Depression in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging study. *J. Neurol*. 2007; 254 (9): 1170–3.
26. Hu X., Song X., Yuan Y., Li E., Liu J., Liu W. et.al. Abnormal functional connectivity of the amygdala is associated with depression in Parkinson's Disease. *Mov. Disord*. 2015; 30 (2): 238–44.
27. Baranova T.S., Konovalov R.N., Illarioshkin S.N. Clinical-neuroimaging-mapping in Parkinson's disease according to MRI-morphometry. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2013; 4 (Suppl. 2): 109. (in Russian)
28. van Tol M.J., van der Wee N.J., van den Heuvel O.A., Nielen M.M., Dementescu L.R., Aleman A. et al. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010; 67 (10): 1002–11.
29. Spampinato M.V., Wood J.N., De Simone V., Grafman J. Neural correlates of anxiety in healthy volunteers: a voxel-based morphometry study. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 2009; 21 (2): 199–205.
30. Cash R., Dennis T., L'Heureux R., Raisman R., Javoy-Agid F., Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology*. 1987; 37 (1): 42–6.
31. Anand A., Li Y., Wang Y., Wu J., Gao S., Bukhari L. et.al. Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (7): 1334–44.
32. van Mierlo T.J., Chung C., Foncke E.M., Berendse H.W., van den Heuvel O.A. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Mov. Disord*. 2015; 30 (2): 245–52.
33. Pace T.W., Miller A.H. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling: relevance to major depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2009; 1179: 86–105.
34. Aarsland D., Pålhlagen S., Ballard C.G., Ehrt U., Svenningsson P. Depression in Parkinson's disease: epidemiology, mechanisms and management. *Nat. Rev. Neurol*. 2012; 8 (1): 35–47.
35. Kohl Z., Winner B., Ubhi K., Rockenstein E., Mante M., Münch M. et al. Fluoxetine rescues impaired hippocampal neurogenesis in a transgenic A53T synuclein mouse model. *Eur. J. Neurosci*. 2012; 35 (1): 10–9.