

Милохина И.В.^{1,2}¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия¹197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ²197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона

Депрессия — самое частое немоторное проявление болезни Паркинсона (БП), существенно влияющее на скорость прогрессирования заболевания и повышающее риск развития двигательных осложнений и деменции. В статье рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза, причинно-следственные факторы развития депрессии при БП, особенности диагностики и лечения. Уделено внимание алгоритму действий врача в случае выявления у пациента с БП депрессивного расстройства, выбору антидепрессанта, а также перспективным направлениям терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; антидепрессанты.

Контакты: Ирина Валентиновна Милохина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Милохина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):93–99.

Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease Milyukhina I.V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.

¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197089

Depression is the most common non-motor manifestation of Parkinson's disease (PD), which significantly affects the rate of disease progression and increases the risk of motor complications and dementia. The paper considers the etiology and pathogenesis, cause-and-effect factors of depression in PD, and features of its diagnosis and treatment. Attention is paid to the algorithm for a physician's actions in the detection of depressive disorder in a patient with PD, to the choice of an antidepressant, and to the promising areas of therapy.

Keywords: Parkinson's disease; depression; antidepressants.

Contact: Irina Valentinovna Milyutina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93–99.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по частоте нейродегенеративное заболевание, социально-экономическое значение которого только возрастает. По усредненным данным за 2011 г., в мире насчитывалось около 5 млн пациентов с БП [1], и их количество непрерывно увеличивается. Распространенность БП в разных регионах России варьируется от 19,8 до 139,9 на 100 тыс. населения [2]. Необходимость улучшения качества жизни пациентов с БП ставит перед клиницистами новые задачи: в первую очередь это коррекция нейропсихических расстройств, среди которых ведущая роль принадлежит депрессии.

Частота депрессии при БП, по разным данным, достигает 90%, при этом клинически значимые нарушения выявляются у 35–40% пациентов [3]. Состояние большей части пациентов можно охарактеризовать как стойкое депрессивное расстройство (дистимия), при этом распространенность большого депрессивного расстройства колеблется от 2,3 до 55,6% (в среднем 19%) [3]. Важно отметить, что депрессия при БП встречается в три раза чаще, чем в среднем в популяции людей пожилого возраста, а также чаще, чем при других заболеваниях, например при сахарном диабете или остеоартрите [4].

Проблемы диагностики депрессии при БП

Хотя депрессивные симптомы даже легкой и умеренной тяжести у пациентов с БП связаны с развитием когнитивных и двигательных осложнений, повышенной смертностью и более ранней инвалидизацией, терапии депрессии по-прежнему уделяется недостаточно внимания в клинической практике. Этому способствуют сложившиеся представления о БП как о патологии, затрагивающей преимущественно двигательную сферу, и недостаточная информированность пациентов и их родственников о частоте развития нейропсихических проявлений болезни. Диагностика депрессии при БП имеет свои «подводные камни». Данное состояние остается нераспознанным в среднем у 50% пациентов, при этом только 20–25% лиц с подтвержденной депрессией получают своевременное лечение антидепрессантами [5]. В крупном исследовании, включавшем более 1000 пациентов с БП, около половины больных имели клинически значимые депрессивные симптомы, но только 1% из них сообщили об этом врачу. Авторы исследования подчеркивают важность активного подхода к диагностике депрессивных расстройств у данной группы пациентов и особо отмечают

Основные шкалы, рекомендованные для диагностики депрессии при БП

Шкала	Скорректированные пороговые значения для диагностики депрессии у пациентов с БП, баллы
Шкала депрессии Гамильтона	10
Шкала депрессии Бека	14
Госпитальная шкала депрессии	11
Шкала Монтгомери–Асберг для оценки депрессии	15

необходимость беседы с близкими родственниками больных. Однако и при опросе родственников пациента врач может столкнуться с трудностями выявления нейропсихологических нарушений. Так, Z.J. Qua и соавт. [6] выясняли, замечают ли ухаживающие лица развитие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с БП. Оказалось, что опекуны пациента, как правило, не распознают наличия у него тревоги или депрессии, вероятно, это связано с большой нагрузкой на самих ухаживающих и развитием у них дистресса. Таким образом, врач при диагностике аффективных нарушений должен учитывать предубеждения, которые влияют на мнение родственников пациентов или ухаживающего персонала о сохранности эмоционального фона больного. Проблемы диагностики депрессии при БП также возникают из-за того, что некоторые симптомы и признаки депрессии перекрываются типичными общими чертами БП, например моторными (обеднение мимики, замедленность движений), соматическими (общая слабость, усталость, потеря веса, нарушения сна), когнитивными (снижение внимания). Подобное сходство клинических проявлений объясняется частичной общностью механизмов дисрегуляции нейротрансмиттерных систем. Поэтому большое внимание уделяется оценке эффективности существующих диагностических шкал для скрининга депрессии при БП. Так, широко используемая гериатрическая шкала депрессии, по данным исследования F.V. Lopez и соавт. [7], признана неэффективной для оценки депрессивных расстройств у пациентов с БП. Рабочая группа Movement Disorders Society [8] изучила, какие шкалы наиболее подходят для скрининга депрессии именно при БП. Так как все шкалы содержат указание на соматические признаки, перекрывающиеся некоторыми проявлениями БП, то были даны рекомендации по пересчету их пороговых значений (см. таблицу).

Кроме использования соответствующих шкал, на развернутых стадиях болезни необходимо учитывать связь депрессии с действием дофаминергических препаратов и периодами моторных флуктуаций.

Риск развития депрессии при БП: генетические, эпидемиологические и клинические факторы риска

Существует ряд исследований, посвященных изучению влияния генетических факторов на патогенез депрессии при БП, однако их результаты крайне противоречивы. Часть авторов объясняет развитие депрессии при БП с мутациями в гене транспортере серотонина (5HTTLPR), но для окончательного вывода необходимы исследования с боль-

шей выборкой [9]. Предпринимались попытки доказать, что гены циркадного ритма *Cry1*, *Cry2* и *Tef* также ассоциированы с развитием депрессии, однако взаимосвязь была найдена только с геном *Tef* [10]. Обнаружена более высокая частота депрессии при БП у носителей гетерозиготных мутаций в гене глюкоцереброцидазы (GBA). У пациентов как с мутациями, так и с полиморфными вариантами гена GBA при сравнении с группой пациентов со спорадической БП выявлены более высокие уровни депрессии

и тревоги [11]. Есть также данные о том, что распространенность депрессии выше у пациентов с мутацией G20195 в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (LRRK2) [12]. У лиц, являющихся носителями длинного (неблагоприятного) *Per-1*-промоторного аллеля в гене SNCA, наоборот, отмечается снижение частоты депрессии [13]. Связь между наличием мутации в генах *PARK2*, *PINK1*, *PARK7* и *DJ1* и депрессией также изучалась в многочисленных исследованиях, однако отчетливой разницы между пациентами – носителями мутаций и пациентами со спорадической БП не установлено [14, 15].

У женщин с БП риск развития депрессии выше, и, как правило, она проявляется на более ранних стадиях болезни [16]. Как и в популяции в целом, риск возникновения депрессивных расстройств при БП увеличивается при наличии в анамнезе аффективного расстройства и низком уровне образования, кроме того, характерна связь высокого риска депрессии с ранним началом БП. Исследования, в которых изучалась взаимосвязь длительности болезни, стадий развития БП и депрессии, дали противоречивые результаты: в одних работах показано, что депрессия у пациентов с БП сопряжена с тяжестью клинической симптоматики [17], пожилым возрастом, высокой суточной дозой препаратов леводопы и правосторонней латерализацией симптомов [18], в других такой связи не выявлено. Например, В. Dogan и соавт. [19] установили, что тяжесть БП и длительность дофаминергического лечения не являются предикторами развития депрессии у пациентов с БП, при этом начало заболевания с тремора является благоприятным фактором и снижает риск возникновения депрессивных расстройств. Общепризнанный серьезный фактор риска развития депрессии – наличие моторных флуктуаций: депрессивное расстройство наблюдается у 75% пациентов с двигательными флуктуациями [20]. Следует отметить небольшой объем выборок пациентов в указанных работах, что диктует необходимость изучения этих вопросов в многоцентровом исследовании. Оптимальным было бы проведение крупного метаанализа для определения связи между выраженностью депрессии и возрастом больных, тяжестью моторной симптоматики и другими клиническими показателями.

Особенности депрессии при БП

Депрессия при БП имеет особенности. Так, пациенты реже сообщают о чувстве вины и своей бесполезности или беспомощности, но чаще испытывают нерешительность [21]. Риск суицида у пациентов с БП ниже (0,08%), чем в общей популяции, при этом наибольшее количество суици-

дальних попыток наблюдалось у больных с БП после глубокой стимуляции мозга [22]. Кроме того, депрессия при БП часто сопровождается тревожностью, раздражительностью, когнитивными нарушениями, расстройствами сна, потерей либидо.

Следует также упомянуть специфический преморбидный эмоциональный фон, характерный для пациентов с БП. Как показал метаанализ, проведенный L. Ishihara и С. Brayne [23], существует сравнительно небольшое число исследований, посвященных данной проблеме и выполненных методологически верно. Хотя инструменты, использованные для характеристики личности, широко варьировались в разных исследованиях, представленные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с БП до начала заболевания характеризовались большей интровертированностью, замкнутостью, эмоциональной ригидностью, осторожностью и повышенной тревожностью. К сожалению, все эти исследования были ретроспективными. Для подтверждения того, что определенные личностные черты предшествуют возникновению БП и являются фактором риска данного заболевания, необходимы проспективные исследования.

Нарушения ходьбы и застывания — тяжелые инвалидирующие проявления развернутых и поздних стадий БП, терапия которых является серьезной проблемой [24]. Пятилетнее проспективное исследование подтвердило взаимосвязь депрессии у пациентов с БП с развитием застываний при ходьбе. Механизмы данной взаимосвязи до конца не изучены, однако эти данные могут быть перспективны для коррекции поструральных нарушений, в частности застываний [25].

Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с БП, осложненной депрессией, характеризуются более быстрым прогрессированием заболевания, выраженной когнитивной дисфункцией и более значимым нарушением качества жизни по сравнению с пациентами без аффективных расстройств [26]. Y. Lee и соавт. [27] у пациентов с БП *de novo* продемонстрировали, что страдавшие депрессией нуждались в больших дозах леводопы для компенсации моторного дефицита по сравнению с пациентами без депрессии, и данная особенность сохранялась на протяжении длительного наблюдения.

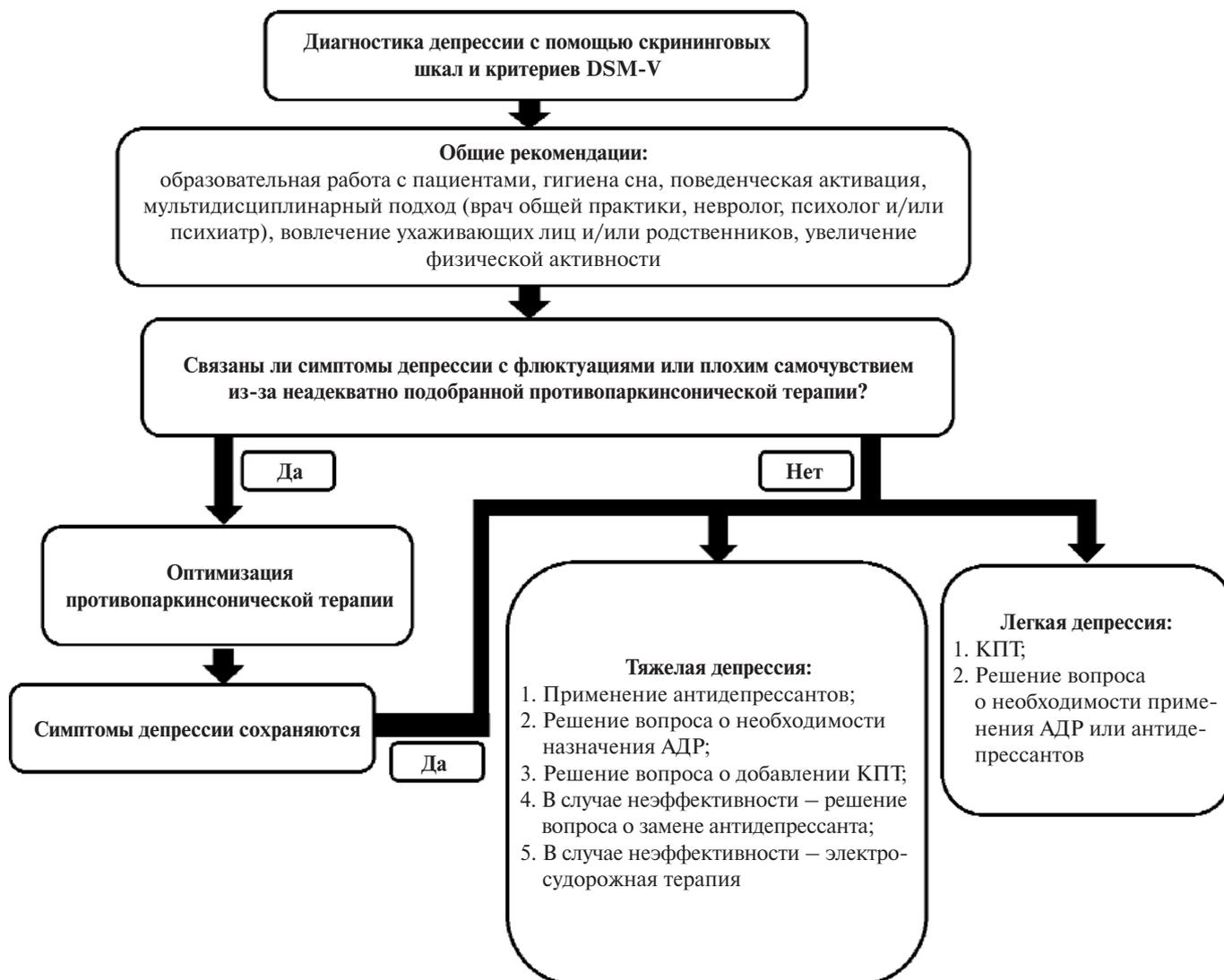
К сожалению, у пациентов с БП отмечается низкая приверженность лечению, в первую очередь это относится к жизненно необходимой им специфической противопаркинсонической терапии. В этих случаях важное значение приобретает своевременная коррекция депрессивных расстройств, поскольку депрессия является фактором риска низкой комплаентности при БП, а низкая приверженность лечению антидепрессантами, в свою очередь, связана с большей смертностью при БП [28]. Лечение депрессии у пациентов с БП могло бы ощутимо повысить приверженность терапии, что способствовало бы стабилизации неврологического дефицита, улучшению качества жизни и степени социальной адаптации пациентов.

Новые данные о патогенезе депрессии при БП

Хотя депрессия при БП может рассматриваться как реакция на факт развития болезни и инвалидность, а также другие стрессовые события [29], возникновение первых

аффективных нарушений в среднем за 10 лет до дебюта двигательной симптоматики противоречит этой точке зрения. Патоморфологические и нейровизуализационные исследования последних лет указывают именно на биологические факторы как основу развития депрессии при БП. Например, для больных с БП, осложненной депрессией, характерно уменьшение толщины коры височной и лобной областей головного мозга, передней поясной извилины, миндалины и белого вещества мозжечка [30]. В недавнем исследовании X. Hu и соавт. [31] у пациентов с БП, помимо структурных особенностей, выявлено изменение активности префронтальной, лимбической и подкорковой областей, участвующих в регуляции эмоций. Подобная активность, как предполагают авторы, способствует повышению чувствительности данной группы пациентов к негативным эмоциям. Ранее эмоциональные нарушения при БП, как правило, связывали с сочетанным повреждением трех нейромедиаторных систем: дофаминергической, серотонинергической и норадренергической [32]. Однако в настоящее время получены доказательства преимущественной роли поражения серотонинергической системы. Так, по данным S. Thobois и соавт. [33], степень депрессии и тревоги у *de novo* пациентов с БП в первую очередь связана с серотонинергическими нарушениями преимущественно из-за двусторонней дегенерации и/или поражения правой дорсальной части передней поясной коры, без видимой роли дофаминергической нейромедиаторной дисфункции. Результаты функциональной томографии указывают на вовлечение в патогенез также мезолимбических дофаминергических структур и одновременно подтверждают ключевую роль серотонинергических нарушений. В целом приведенные данные свидетельствуют о заметной роли серотонинергической дегенерации в развитии нейropsychиатрических симптомов, что необходимо учитывать при выборе терапевтических стратегий.

Известно, что нейровоспаление является одним из основных звеньев патогенеза БП [34, 35]. Ключевые события нейровоспаления — активация микроглии и продукция цитокинов, о чем свидетельствует изменение уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе у пациентов с БП [36, 37]. Имеются данные, подтверждающие, что наряду с нейромедиаторными нарушениями в патогенезе депрессии, не связанной с нейродегенеративными заболеваниями, как и в патогенезе депрессии при БП, играют роль воспалительные механизмы. Еще в 1991 г. R.S. Smith [38] предложил «макрофагальную теорию депрессии», согласно которой одну из ведущих ролей в патогенезе данного состояния играют цитокины. D.V. Panagiotakos и соавт. [39] на основании исследования корреляции выраженности депрессии с уровнем СРБ и лейкоцитов в крови предположили, что депрессивное состояние поддерживает системное воспаление и приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления. Авторы выдвинули гипотезу, что продукция воспалительных цитокинов и активация системы воспаления вызывают нейроэндокринные изменения, а последующая активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы — развитие депрессии. При БП связь между возникновением депрессии и иммунными механизмами была доказана в ряде исследований, в которых оценивали корреляцию выраженности аффективных расстройств с уровнем



Алгоритм коррекции депрессии при БП (адаптировано из [53])

про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе пациентов [36, 37].

Следует отметить взаимосвязь депрессивных и когнитивных расстройств: частота и выраженность депрессии при БП выше у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами, при деменции легкой степени тяжести риск появления депрессии возрастает в 7 раз [40]. Депрессия рассматривается как фактор риска прогрессирования когнитивных расстройств, у пациентов с депрессией, развившейся после возникновения симптомов паркинсонизма, риск возникновения деменции был значительно повышен [41]. Подобная взаимосвязь объясняется, по-видимому, параллельными, а в некоторых случаях общими механизмами морфофункциональных изменений в структурах лимбической системы и префронтальных отделов лобной коры по мере прогрессирования БП [42].

Таким образом, пациенты с БП и депрессивным расстройством характеризуются недостаточным ответом на стандартные дозы противопаркинсонических препаратов, низкой комплаентностью, высоким риском развития тяжелых моторных осложнений и деменции, что де-

лает крайне необходимой своевременную коррекцию депрессии.

Лечение депрессии при БП: алгоритм подбора препаратов и перспективные направления

Хотя агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) в меньшей степени препараты леводопы обладают способностью уменьшать выраженность депрессии, основой медикаментозной терапии при депрессивных расстройствах у пациентов с БП является именно подбор антидепрессанта. Исследования, посвященные применению трициклических антидепрессантов (ТЦА) при БП, не дали однозначных результатов. В ряде работ была показана сопоставимая эффективность ТЦА и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [43, 44]. Современные работы с большей по объему выборкой пациентов демонстрируют улучшение состояния больных с БП и депрессией только в случае применения СИОЗС в отличие от ТЦА [45, 46]. Кроме того, не стоит забывать о широком спектре побочных эффектов, которые могут развиваться на фоне приема ТЦА:

ортостатическая гипотензия, замедление моторики желудочно-кишечного тракта, повышенная дневная сонливость, психотические нарушения, задержка мочеиспускания, нарушения сердечного ритма. Однако и применение СИОЗС при БП имеет серьезный недостаток — развитие апатии [47]. Особенность нейромедиаторного дисбаланса при БП такова, что пациенты изначально предрасположены к апатии: снижение мотивации развивается почти у половины больных с БП и тяжело поддается терапии. Апатия наравне с депрессией приводит к ухудшению качества жизни, снижению повседневной активности и повышению риска снижения когнитивных нарушений. В связи с этим крайне важен подбор антидепрессантов, не способствующих дополнительно возникновению и усилению апатии.

В 2017 г. были проведены два крупных метаанализа, посвященных эффективности терапии антидепрессантами при БП. К.А. Mills и соавт. [48] выполнили метаанализ 20 статей и пришли к выводу, что ингибиторы моноаминоксидазы типа В более эффективны при депрессивных расстройствах у пациентов с БП, чем СИОЗС и ТЦА. Однако недостатком данного исследования является малое количество статей, включенных в анализ. С. Zhuo и соавт. [49] предприняли анализ 45 статей (с 1980 по 2016 г.), касавшихся лечения депрессии при БП. Авторы заключили, что СИОЗС демонстрируют удовлетворительную эффективность при депрессии у пациентов с БП, СИОЗС также способны улучшить качество жизни и двигательные функции больных. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и ТЦА, по данным этого метаанализа, показали худшие результаты, а АДР и ингибиторы моноаминоксидазы преимущественно влияли на другие проявления болезни, а не на депрессию. Учитывая неоднозначность данных многочисленных исследований, К.А. Mills и соавт. [48] отмечают, что, вероятно, наиболее перспективным является использование мультимодальных антидепрессантов.

К новому классу антидепрессантов мультимодального действия относится вортиоксетин — атипичный антидепрессант, который проявляет антагонизм по отношению к серотониновым рецепторам 5-НТ₃, 5-НТ₇ и 5-НТ_{1D}, является агонистом 5-НТ_{1A} и частичным агонистом 5-НТ_{1B}-рецепторов, он модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической [50]. Именно с данными свойствами связаны антидепрессивный и противотревожный эффекты препарата, а также улучшение когнитивных функций, памяти и обучения и более полное функциональное восстановление на фоне его приема [51]. Для коррекции депрессивных расстройств при БП важным преимуществом вортиоксетина является не только более быстрое и более выраженное повышение уровня синаптического серотонина, но и повышение уровня дофамина и норадреналина в префронтальной коре и вентральном гиппокампе за счет увеличения активности восходящих катехоламинергических структур. Несмотря на то, что эффективность вортиоксетина при большом депрессивном расстройстве достаточно изучена [52], крупных исследований, посвященных его применению при БП, не проводилось.

Рассматривая алгоритм лечения депрессии при БП, следует отметить, что ранее в случае выявления у пациента депрессии первым шагом всегда считалась коррекция дофа-

минергической терапии. Однако в настоящее время этот алгоритм пересмотрен, и с коррекции дофаминергической терапии следует начинать лечение исключительно депрессии, связанной с флюктуациями или недостаточной суточной дозой леводопы (см. рисунок). К сожалению, выраженные моторные проявления на развернутых и поздних стадиях БП из-за широкого спектра внешних проявлений зачастую «перекрывают» аффективные нарушения и больше привлекают внимание врача, что ведет к неадекватному повышению дозы противопаркинсонических препаратов вместо назначения антидепрессантов и к формированию порочного круга: усугублению выраженности осложнений терапии, усилению проявлений депрессии и ухудшению качества жизни [53]. Общий подход к коррекции депрессии при БП включает в себя работу с родственниками больного, направленную на оптимизацию психологического климата в семье, улучшение гигиены сна, повышение поведенческой активности, организацию досуга, терапию занятостью, информирование пациента и его родственников о заболевании, посещение специальных школ для пациентов.

Ключевым этапом лечения депрессии при БП является решение вопроса, вызвана ли депрессия неадекватно подобранными дозами или осложнениями дофаминергической терапии. Если проявления депрессии связаны с периодом «выключения» или недостаточной коррекцией двигательных проявлений, то следует начинать с коррекции схемы и дозы препаратов леводопы и других противопаркинсонических средств [53]. При этом нужно помнить, что депрессия служит противопоказанием для глубокой стимуляции мозга. При тяжелой депрессии лечение начинают с подбора антидепрессанта, а при легкой депрессии — с психотерапии. При неэффективности лечения антидепрессантами и подбора адекватной дофаминергической терапии следует рассмотреть вопрос о назначении электростимуляторной терапии. В ряде крупных исследований у пациентов с БП электростимуляторная терапия продемонстрировала хорошие результаты при аффективных расстройствах, а также при моторных проявлениях, в том числе за счет увеличения уровня дофамина и способности модулировать дофаминергические рецепторы [54].

Лекарственную терапию рационально дополнять немедикаментозными методами: психотерапией и физической реабилитацией. Среди психотерапевтических методик самой успешной признана когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [55]. Физическая активность способствует уменьшению выраженности депрессии, при этом аэробные тренировки дают наилучшие результаты [56].

Заключение

Представленные данные о патогенезе депрессии у пациентов с БП свидетельствуют о том, что дальнейшее развитие терапии депрессии при БП связано с сочетанным воздействием на несколько нейромедиаторов. Очевидно, необходимы крупные рандомизированные клинические испытания, которые позволят получить более полное представление об эффективности антидепрессантов, в том числе современного мультимодального антидепрессанта вортиоксетина, у пациентов с БП и депрессией. Своевременные диагностика и коррекция депрессивных нарушений при БП должны быть неотъемлемой частью общей концепции лечения таких пациентов.

1. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6. Epub 2011 May 28.
2. Раздорская ВВ, Воскресенская ОН, Юдина ГК. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;12(3):379-84. [Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. arkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal.* 2016; 12(3):379-84. (In Russ.)].
3. Dissanayaka NN, Sellbach A, Silburn PA et al. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord.* 2011 Jul; 132(1-2):82-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.021. Epub 2011 Feb 26.
4. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: A register-based study. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Sep;106(3):202-11.
5. Becker C, Brobert GP, Johansson S, et al. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *Eur J Neurol.* 2011 Mar;18(3):448-53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03176.x. Epub 2010 Aug 16.
6. Kua ZJ, Pachana NA, Byrne GJ, et al. How Well Do Caregivers Detect Depression and Anxiety in Patients With Parkinson Disease? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2018 Sep;31(5): 227-236. doi: 10.1177/0891988718788641. Epub 2018 Aug 2.
7. Lopez FV, Split M, Filoteo JV, et al. Does the Geriatric Depression Scale measure depression in Parkinson's disease? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Dec;33(12):1662-1670. doi: 10.1002/gps.4970. Epub 2018 Sep 25.
8. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007 Jun 15;22(8):1077-92.
9. Burn DJ, Tiangyou W, Allcock LM, et al. Allelic variation of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease. 2006. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006 Apr;12(3):139-41. Epub 2006 Feb 3.
10. Hua P, Liu W, Kuo SH, et al. Association of Tef polymorphism with depression in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2012 Nov;27(13):1694-7. doi: 10.1002/mds.25195. Epub 2012 Nov 8.
11. Сенкевич КА, Милухина ИВ, Белецкая МВ и др. Клинические особенности болезни Паркинсона у пациентов с мутациями и полиморфными вариантами гена GBA. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(10):81-6. [Senkevich KA, Milyukhina IV, Beletskaya MV, et al. Clinical features of Parkinson's disease in patients with mutations and polymorphic variants of the GBA gene. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(10): 81-6. (In Russ.)].
12. Gaig C, Vilas D, Infante J, et al. Nonmotor symptoms in LRRK2 G20195 associated Parkinson's disease. *PLoS One.* 2014 Oct 17; 9(10):e108982. doi: 10.1371/journal.pone.0108982. eCollection 2014.
13. Dan X, Wang C, Zhang J, et al. Association between common genetic risk variants and depression in Parkinson's disease: A DPD study in Chinese. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Dec;33:122-126. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.09.029. Epub 2016 Sep 29.
14. Abbas MM, Govindappa ST, Sudhaman S, et al. Early onset Parkinson's disease due to DJ1 mutations: An Indian study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Nov;32:20-24. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.024. Epub 2016 Apr 24.
15. Hanagasi HA, Giri A, Kartal E, et al. A novel homozygous DJ1 mutation causes parkinsonism and ALS in a Turkish family. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Aug;29:117-20. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.001. Epub 2016 Mar 3.
16. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, et al. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand.* 2017 Dec;136(6):570-584. doi: 10.1111/ane.12796. Epub 2017 Jul 2.
17. Palhagen SE, Carlsson M, Curman E, et al. Depressive illness in Parkinson's disease indication of a more advanced and widespread neurodegenerative process? *Acta Neurol Scand.* 2008 May;117(5):295-304. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00986.x. Epub 2008 Feb 13.
18. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, et al. Detecting depression in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):426-37. doi: 10.1212/WNL.0000000000002898. Epub 2016 Jun 29.
19. Dogan B, Akyol A, Memis CO, et al. The relationship between temperament and depression in Parkinson's disease patients under dopaminergic treatment. *Psychogeriatrics.* 2019 Jan;19(1):73-79. doi: 10.1111/psyg.12366. Epub 2018 Aug 23.
20. Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001 Winter;13(1):35-41.
21. Ehrt U, Wьnnick K, Leentjens AF, et al. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Mar;21(3):252-8.
22. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001 Fall;14(3):120-4.
23. Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord.* 2006 Aug;21(8): 1066-72.
24. Милухина ИВ, Грачева ЕВ. Современные представления о нарушениях ходьбы при болезни Паркинсона и методах их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(6):96-101. [Milyukhina IV, Gracheva EV. Modern ideas about walking disorders in Parkinson's disease and methods of their correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(6):96-101. (In Russ.)].
25. Herman T, Shema-Shiratzky S, Arie L, et al. Depressive symptoms may increase the risk of the future development of freezing of gait in patients with Parkinson's disease: Findings from a 5-year prospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Sep 11. pii: S1353-8020 (18)30398-5. [Epub ahead of print]
26. Ng A, Chander RJ, Tan LC, Kandiah N. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Sep; 21(9):1056-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015. 06.014. Epub 2015 Jun 18.
27. Lee Y, Oh JS, Chung SJ, et al. The presence of depression in de novo Parkinson's disease reflects poor motor compensation. *PLoS One.* 2018 Sep 19;13(9):e0203303. doi: 10.1371/journal.pone.0203303. eCollection 2018.
28. Shoval G, Stubbs B, Balicer RD, et al. Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality in Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Oct;43: 92-96. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.032. Epub 2017 Aug 1.
29. Rod NH, Bordonel Y, Thompson A, et al. Major life events and development of major depression in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2013 Apr;20(4):663-70. doi: 10.1111/ene.12019. Epub 2012 Oct 30.
30. Chagas MHN, Tumas V, Pena-Pereira MA, et al. Neuroimaging of major depression in Parkinson's disease: cortical thickness, cortical and subcortical volume, and spectroscopy findings. *J Psychiatr Res.* 2017 Jul;90:40-45. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.010. Epub 2017 Feb 13.
31. Hu X, Song X, Li E, et al. Altered resting-state brain activity and connectivity in depressed Parkinson's disease. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10(7):e0131133. doi: 10.1371/journal.pone.0131133. eCollection 2015.
32. Нодель МР. Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни. Медицинский Совет. 2013;(4):36-41. [Nodel' MR. Depression in Parkinson's disease as a leading factor in the deterioration of quality of life. *Meditsinskii Sovet.* 2013;(4):36-41. (In Russ.)].
33. Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, et al. Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Aug 18;17(10):76. doi: 10.1007/s11910-017-0788-0.
34. Милухина ИВ, Карпенко МН, Тимофеева АА и др. Роль воспаления в патогенезе болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2013;(3):51-5. [Milyukhina IV, Karpenko MN, Timofeeva AA, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of

- Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2013;(3):51-5. (In Russ.).
35. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener*. 2015 Oct 12; 4:19. doi: 10.1186/s40035-015-0042-0. eCollection 2015.
36. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease—associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2013 Oct;33:183-9. doi: 10.1016/j.bbi.2013.07.007. Epub 2013 Jul 31.
37. Милыхина ИВ, Карпенко МН, Клименко ВМ. Сопоставление клинических показателей и уровня некоторых цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с болезнью Паркинсона. *Клиническая медицина*. 2015;(1):51-6. [Milyukhina IV, Karpenko MN, Klimenko VM. Comparison of clinical parameters and levels of some cytokines in blood and cerebrospinal fluid in patients with Parkinson's disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;(1):51-6. (In Russ.)].
38. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991 Aug;35(4): 298-306.
39. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(6):492-9.
40. Shao HC, Chen CT, Lin WC, et al. Clinical Factors Associated with the Risks of Depression in Patients with Parkinson's Disease. *Neuropsychiatry (London)*. 2017;7(4):416-23.
41. Wu YH, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Depression in Parkinson's disease: A case-control study. *PLoS One*. 2018 Feb 1;13(2): e0192050. doi: 10.1371/journal.pone.0192050. eCollection 2018.
42. Нодель МР. Депрессия при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(4):11-7. [Nodel' MR. Depression in Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):11-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-110
43. Devos D, Dujardin K, Poirot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):850-7. doi: 10.1002/mds.21966.
44. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):886-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3. Epub 2008 Dec 17.
45. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Aug;21(8): 833-42; discussion 833. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.018. Epub 2015 May 16.
46. Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 May;16(5):49. doi: 10.1007/s11910-016-0647-4.
47. Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Summer;24(3):326-30. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11090210.
48. Mills KA, Greene MC, Dezube R, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Apr;33(4):642-651. doi: 10.1002/gps.4834. Epub 2017 Dec 13.
49. Zhuo C, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e6698. doi: 10.1097/MD.0000000000006698.
50. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015 Apr;20(2):93-7. doi: 10.1017/S1092852915000139.
51. Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:787-794. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.081. Epub 2017 Nov 16.
52. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, et al. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 5;7:CD011520. doi: 10.1002/14651858.CD011520.pub2.
53. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, Esselink RAJ. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. 2017 Oct;17(5):359-368. doi: 10.1136/practneurol-2017-001650. Epub 2017 Jul 24.
54. Rosenquist PB, Youssef NA, Surya S, et al. When All Else Fails. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Sep;41(3):355-371. doi: 10.1016/j.psc.2018.04.002. Epub 2018 Jun 15.
55. Koychev I, Okai D. Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2017 Feb;20(1):15-20. doi: 10.1136/eb-2016-102574. Epub 2017 Jan 10.
56. Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS One*. 2017 Jul 27;12(7):e0181515. doi: 10.1371/journal.pone.0181515. eCollection 2017.

Поступила 7.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «ЛУНДБЕК РУС». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.