

К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона

Нодель М.Р.^{1,2}, Яхно Н.Н.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²Россия, 129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16

Депрессия при болезни Паркинсона (БП) — одно из ведущих проявлений заболевания, снижающих качество жизни больных.

Цель исследования — сравнение клинических особенностей депрессии на разных стадиях БП.

Пациенты и методы. Обследованы 162 пациента с БП без деменции (возраст — $62,14 \pm 1,99$ года, длительность БП — $5,78 \pm 0,58$ года, стадия — $2,5 \pm 0,6$). Применялись Унифицированная шкала оценки БП, опросники Бека, Спилбергера, утомляемости при БП (PFS-16), шкала апатии Старкштейна. При недостаточной коррекции двигательных нарушений назначались дофаминергические препараты (ДАП). Антидепрессанты во время исследования не применялись. Длительность наблюдения составила 18 мес.

Результаты и обсуждение. Депрессия была выявлена у 136 (84%) пациентов. У 16 (12%) пациентов симптомы депрессии появились за 1–8 лет до развития двигательных симптомов (ДС), у 37 (27%) — в первые 2 года от начала ДС, у 44 (32%) — на 2–3-й стадиях по Хен–Яру без двигательных флуктуаций (ДФ) и у 39 (29%) с возникновением ДФ. Большая тяжесть депрессии отмечена в случаях ее развития на додвигательной стадии и в период возникновения ДФ. В ходе наблюдения проявления депрессии у 16% больных на фоне приема ДАП исчезли, у 9% они имели ремиттирующее течение, у 11% — нарастали, у 64% — оставались стабильными. У пациентов с началом депрессии на додвигательной стадии отмечались прогрессирующее течение депрессии и низкая эффективность ДАП: нарастание тяжести в 30% случаев несмотря на терапию, регресс — лишь в 10% случаев (в сравнении с 25–45% при начале депрессии на фоне ДС). В случаях депрессии с началом в первые 2 года после появления ДС ее регресс отмечался у 45% больных; в группе пациентов с появлением депрессии на фоне ДФ у 77,8% отмечалось ее устойчивое течение с небольшими колебаниями степени тяжести.

Заключение. Депрессия при БП является неоднородным аффективным расстройством. Относительно благоприятный вариант течения депрессии наблюдается при ее возникновении в первые 2 года от появления ДС. Большая тяжесть депрессии, наряду с неэффективностью ДАП, отмечается при ее возникновении на додвигательной стадии БП и на этапе ДФ.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; течение; гетерогенность.

Контакты: Марина Романовна Нодель; nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодель МР, Яхно НН. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):46–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-46-52

On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease

Nodel M.R.^{1,2}, Yakhno N.N.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian

National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ²16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Depression in Parkinson's disease (PD) is one of the leading manifestations of the disease, which reduces quality of life in patients.

Objective: to compare the clinical features of depression at different stages of PD.

Patients and methods. Examinations were made in 162 PD patients aged 62.14 ± 1.99 years without dementia (PD duration, 5.78 ± 0.58 years; Stage, 2.5 ± 0.6). The Unified PD Rating Scale (UPDRS), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Spielberger Inventory, the 16-Item PD Fatigue Scale (PFS-16), and the Starkstein Apathy Scale were examined. Dopaminergic agents (DAAs) were prescribed when movement disorders were insufficiently corrected. Antidepressants were not used during the investigation. The follow-up period was 18 months.

Results and discussion. Depression was detected in 136 (84%) patients. Depression symptoms appeared in 16 (12%) patients within 1–8 years before the onset of motor symptoms (MS), in 37 (27%) in the first 2 years after the onset of MS, in 44 (32%) at Hoehn–Yahr stages 2–3 without motor fluctuations (MFs), and in 39 (29%) at the onset of MF. The most severity of depression was noted in cases of its development at the premotor stage and in the period of MF occurrence. During the follow-up, the manifestations of depression disappeared in 16% of the patients taking a DAA; these were relapsing-remitting in 9%, progressive in 11%, or remained stable in 64%. The patients with depression occurring at the premotor stage had a progressive course of depression and a low DAA efficacy: an increase in severity in 30% of cases despite therapy and a reversal in only 10% of cases (versus 25–45% of those at depression onset in the presence of MS). In cases of depression occurring in the first

2 years after MS onset, its reversal was observed in 45%; the group of patients with depression onset in the presence of MF showed a stable course with slight severity fluctuations in 77.8%.

Conclusion. Depression in PD is a heterogeneous affective disorder. There is a relatively favorable course of depression when the latter occurs in the first two years of MS onset. Along with DAA inefficacy, the more severity of depression is noted when the latter occurs in the premotor phase of PD and at the stage of MF.

Keywords: Parkinson's disease; depression; course; heterogeneity.

Contact: Marina Romanovna Nodel; nodell_m@yahoo.com

For reference: Nodel MR, Yakhno NN. On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):46–52. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-46-52

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание с широким спектром нейропсихиатрических нарушений (НПН). Одним из наиболее частых и дезадаптирующих НПН при БП является депрессия, встречающаяся в среднем у 40–50% пациентов с БП, что в несколько раз превышает ее частоту в соответствующей возрастной популяции [1, 2]. Наличие депрессии является фактором, наиболее тесно сопряженным с низкими показателями самооценки физического состояния и качества жизни [3–5]. Депрессия может усугублять двигательные и когнитивные нарушения [6], сокращать продолжительность жизни пациентов с БП [7].

В качестве причин возникновения депрессии при БП рассматриваются психологическая реакция на болезнь и патофизиологические механизмы, обусловленные нейродегенерацией. Ключевым патофизиологическим фактором возникновения депрессии при БП считается моноаминергическая дисрегуляция в структурах лимбической системы и их связей с префронтальной корой, таламусом, вентральным стриатумом вследствие дегенерации ядер ствола мозга – дофаминергического ядра покрышки, серотонинергического ядра шва, норадренергического голубоватого пятна [8, 9].

Один из малоизученных аспектов депрессии при БП – возможность ее манифестации за несколько лет до проявления двигательных симптомов (ДС) заболевания. Отмечено, что депрессия относится к числу факторов риска БП и повышает вероятность развития заболевания примерно в два-три раза [10, 11]. На основании этих данных депрессия включена в критерии ранней диагностики БП наряду с рядом других недвигательных симптомов [12]. Исходя из фактов о проявлении депрессии на разных этапах заболевания, актуальным является вопрос о клинической гетерогенности депрессивного расстройства при БП.

Следует отметить относительную малочисленность долговременных исследований депрессии у пациентов с БП. По результатам 9-летнего наблюдения у 35% пациентов с диагностированной в начале исследования депрессией отмечается положительная динамика, у 34% – стабильное течение, а у 31% – нарастание ее тяжести [13].

Цель исследования – уточнение клинических особенностей депрессии в зависимости от ее возникновения на разных стадиях БП.

Пациенты и методы. В исследование были включены 162 пациента (81 мужчина и 81 женщина) с БП без деменции. Средний возраст составил 62,14±1,99 года, средняя длительность БП – 5,78±0,58 года, стадия по

Хен–Яру – 2,5±0,6. У 52 пациентов была акинетико-ригидная форма БП, у 110 – смешанная. У пациентов до развития депрессии не диагностировалось психическое расстройство, также на момент включения в исследование не проводилась терапия антидепрессантами. Помимо оценки стадии БП по Хен–Яру, применялась Унифицированная шкала оценки БП (УШОБП) в периоде «включения» [14]. Оценка депрессии проводилась по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра, опроснику Бека [15]. Наличие депрессии устанавливалось при наличии 10 баллов и более по суммарной оценке опросника и ведущих симптомов депрессии – чувства печали (тоски) и/или ангедонии продолжительностью ≥2 нед. Применялись опросник тревоги Спилбергера [16], утомляемости при БП (PFS-16) [17], шкала апатии Старкштейна [18].

Обследование пациентов производилось при первом осмотре; 82 пациента с депрессией наблюдались в течение 18 мес (с повторными осмотрами через 6 и 12 мес на фоне коррекции дофаминергической терапии). Основанием для изменения терапии являлась недостаточная коррекция ДС. Коррекция терапии проводилась путем назначения препаратов, содержащих леводопу, коррекции ее дозы (n=28); назначения прамипексола (n=30), разагилина (n=34).

Оценка динамики ДС и НПН осуществлялась в среднем через 4 нед приема препаратов в дозе, оптимальной для коррекции ДС. На основании данных о временном периоде развития депрессии пациенты были разделены на четыре группы:

- 1-я группа (n=16) – пациенты с депрессией, возникшей до появления ДС;
- 2-я группа (n=37) – пациенты с депрессией, возникшей в первые 1–2 года от появления ДС;
- 3-я группа (n=44) – пациенты с депрессией, возникшей спустя 2 года после появления ДС у больных без двигательных флуктуаций (ДФ);
- 4-я группа (n=39) – пациенты с депрессией, возникшей впервые у больных с развитием ДФ (феномена «изнашивания дозы»);
- 5-я группа (n=26) – пациенты без депрессии.

Для анализа значимых различий между подгруппами последовательно применялись post-hoc тест Ньюмена–Келлса и аппарат множественных сравнений, «One-way ANOVA» (однофакторный дисперсионный анализ Фишера и ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса), тесты Стьюдента (в случае необходимости – с поправкой на неравенство дисперсий) и тест Манна–Уитни.

Таблица 1. Сравнение подгрупп пациентов с возможными вариантами депрессии по основным анамнестическим данным и тяжести симптомов болезни

Показатель	Группы с депрессией				5-я группа – без депрессии (n=26)	Достоверность различий
	1-я (n=16)	2-я (n=37)	3-я (n=44)	4-я (n=39)		
Возраст, годы	62,18±8,38	59,35±9,85	65,23±8,83	61,84±8,9	61,27±10,13	Не выявлена
Длительность БП, годы	3,31±2,2	3,08±2,9	5,82±3,45	9,79±3,5	5,04±4,5	p _{4-1,2,3,5} <0,05 p _{3-1,2} <0,05 p ₁₋₅ <0,05
Длительность депрессии, годы	6,26±2,73	2,30±3,26	1,08±2,23	0,31±0,8	–	p _{1-2,3,4} <0,05 p _{2-3,4} <0,05
Стадия по Хен–Яру	2,18±0,6	2,13±0,7	2,57±0,64	2,95±0,66	2,32±0,4	p _{4-1,2,5} <0,05 p _{3-1,2,5} <0,05
УШОБП (двигательные нарушения)	31,77±2,3	31,78±2,4	37,31±1,8	34,66±2,1	33,27±10,23	Не выявлена
Суммарный балл по шкале Бека	23,44±8,09	18,06±7,54	16,46±6,38	20,60±6,16	7,00±1,20	p _{1-2,3,5} <0,05 p _{4-2,3,5} <0,05
Тревога личностная	57,6±2,3	50,24±1,6	50,36±2,3	50,19±0,8	38,63±13,62	p _{1-3,5} <0,05
Тревога ситуационная	36,73±2,29	35,95±2,13	33,17±1,63	42,06±2,15	31,21±4,08	p _{4-1,2,3,5} <0,05
Апатия	13,33±2,91	13,00±1,59	12,33±1,47	14,00±1,31	14,90±1,52	Не выявлена
Утомляемость	3,71±0,20	3,10±0,18	3,16±0,16	3,59±0,15	3,04±0,26	« «

Результаты. Депрессия была выявлена у 136 (84%) пациентов. Средний балл по опроснику Бека составил 18,88±0,78 (разброс от 10 до 57), что соответствует депрессивному расстройству умеренной степени тяжести. У 33% обследованных пациентов отмечалась депрессия легкой степени (субдепрессия), у 22% – умеренной, у 18% – средней тяжести и у 11% – тяжелой степени, что составило соответственно 46,7; 23,7; 18,5 и 11% в подгруппе с депрессией. У 16 (12%) пациентов с диагностированной депрессией снижение фона настроения (длительностью ≥2 нед) появилось за 1–8 лет до проявления ДС БП, у 37 (27%) – в первые 2 года от начала ДС, у 44 (32%) – спустя 2 года (без ДФ) и у 39 (29%) с возникновением ДФ (феномена «изнашивания дозы»; на момент первого осмотра у 4 из 39

пациентов отмечался синдром «включения-выключения»). Более выраженная депрессия отмечена у пациентов с ее началом до дебюта ДС БП и в период появления ДФ в сравнении с пациентами, у которых симптомы депрессии проявились спустя 2 года без ДФ (достоверность различий p<0,05; табл. 1).

Для оценки возможных качественных различий депрессии было проведено сравнение подгрупп пациентов по отдельным шкалам опросника Бека (табл. 2).

Как видно из табл. 2, группа пациентов с началом эмоциональных нарушений на додвигательной стадии (1-я группа) от 2-й и 3-й групп отличалась большей тяжестью ряда симптомов: тоски, пессимизма, плаксивости, апатии, идеаторной заторможенности, чувства вины. Группа боль-

Таблица 2. Сравнение подгрупп пациентов по количественным и качественным особенностям депрессивного расстройства

Шкала опросника Бека*	Группа				Достоверность различий между группами
	1-я	2-я	3-я	4-я	
1. Тоска	1,12±0,6	0,95±0,68	0,45±0,5	0,82±0,7	p ₁₋₃ <0,05 p ₃₋₄ <0,05
2. Пессимизм	1,56±0,7	1,03±0,37	1,09±0,64	1,41±0,85	p _{1-2,3} <0,05 p ₂₋₄ <0,05
5. Чувство вины	1,13±0,7	0,54±0,65	0,43±0,66	0,67±0,32	p _{1-2,3,4} <0,05
7. Самооценка	0,94±1,06	0,22±0,48	0,27±0,54	0,59±0,54	p _{1-2,3} <0,05
10. Плаксивость	0,88±0,8	0,76±1,01	0,41±0,76	0,56±0,68	p ₁₋₃ <0,05
13. Идеаторная заторможенность	1,69±0,6	1,0±0,78	1,14±0,82	1,21±0,86	p _{1-2,3,4} <0,05

Примечание. *Указан номер пункта в опроснике Бека.

ных с дебютом депрессии на фоне ДФ (4-я) от 2-й и 3-й групп отличалась большей выраженностью пессимизма или тоски. При сопоставимой тяжести суммарной оценки депрессии в 1-й и 4-й группах, в 1-й группе отмечена большая выраженность чувства вины и идеаторной заторможенности ($p < 0,05$).

За период наблюдения 82 пациентов в течение 12 мес, как видно из табл. 3, во всех группах доминировало стабильное течение депрессии. Симптомы депрессии исчезли у 16% пациентов; у 8,5% больных отмечалось ремиттирующее течение (с периодами исчезновения на несколько месяцев и возобновления), у 11% пациентов проявления депрессии нарастали, у 64% — оставались относительно стабильными. Относительно благоприятный вариант течения депрессии с ее регрессом (у 25% больных) отмечался при начале депрессии в первые 2 года от начала двигательных нарушений. Менее благоприятный вариант течения депрессии в виде нарастания ее тяжести (в 30% случаев) и сохранения (в 60% случаев) отмечен у пациентов с началом аффективных расстройств на додвигательной стадии БП. В группе с появлением депрессии на фоне ДФ у большинства пациентов (77,8%) отмечалось стабильное течение с небольшими колебаниями степени ее тяжести.

Обсуждение. По нашим данным, симптомы депрессии (преимущественно легкой и умеренной степени) выявляются более чем у 80% больных с БП. Включение пациентов в группу с депрессией с учетом диагностических критериев депрессивного эпизода — наличия снижения настроения и/или ангедонии (продолжительностью ≥ 2 нед) уменьшили вероятность возможной ее гипердиагностики. Вопрос о частоте клинически значимой депрессии при БП является одним из дискуссионных. По данным D. Aarsland и соавт. [1], она составляет 30–40%. С другой стороны, специализированное сравнительное исследование влияния субпороговой депрессии (10–15 баллов по опроснику Бека) на самооценку качества жизни больных с БП продемонстрировало ее значимое негативное воздействие [19].

Подтвердились результаты нашего предыдущего исследования, свидетельствующие об отсутствии значимой зависимости тяжести депрессии от степени выраженности ДС [20]. Отсутствие связи депрессии с апатией и утомляемостью подтверждает относительную феноменологическую самостоятельность этих НПН при БП [21, 22].

Выраженная тяжесть депрессии отмечена у пациентов с ее началом до появления ДС, а также на развернутых этапах заболевания у больных с ДФ. Более чем у половины пациентов с депрессией отмечалось хроническое течение. Большой регресс симптомов депрессии выявлен при де-

прессии с началом в первые 2 года БП. Наименее благоприятный вариант течения депрессии с тенденцией к нарастанию ее тяжести отмечен у пациентов с началом аффективных расстройств на додвигательной стадии БП. Относительно стабильное течение депрессии с небольшими колебаниями степени ее тяжести отмечено при ее начале в период развития ДФ.

Выявлено, что депрессия с началом на додвигательной стадии отличается особенностями психопатологии в виде большей выраженности чувства вины и идеаторной заторможенности. Последний факт обращает на себя внимание в связи с тем, что малая выраженность или отсутствие чувства вины рассматривается как один из значимых отличительных признаков депрессии при БП от эндогенных депрессий [23], для которых чувство вины является характерным симптомом [24].

В связи с выявленными клиническими особенностями течения депрессии актуален вопрос об этиологической и патофизиологической общности «додвигательной» депрессии и депрессии, появившейся с началом или после проявления симптомов паркинсонизма. Наши данные согласуются с результатами работы N. Клерас и соавт. [25], где также отмечены большая тяжесть депрессии, более низкая самооценка эмоциональных аспектов качества жизни у пациентов с началом депрессии на додвигательном этапе БП.

Вопросы этиологии и патофизиологии, лежащей в основе причинно-следственной связи между появлением депрессии до развития двигательных симптомов и последующим развитием клинической картины БП, являются весьма дискуссионными. Депрессия рассматривается в качестве фактора риска БП или как ранний недвигательный симптом заболевания [10, 11]. Возникновение депрессии на додвигательной стадии БП может объясняться общими патофизиологическими механизмами, лежащими в основе депрессии и последующей манифестации БП: дегенеративными изменениями в серотонинергическом и норадренергическом ядрах ствола мозга с дисфункцией соответствующих нейромедиаторных систем в лимбической системе, т. е. начальными проявлениями БП [26]. Предрасположенность к развитию депрессии, повышенная тревожность как особенности личности могут, наряду с другими описанными особенностями поведения (невысокий риск развития пристрастия к курению, употреблению кофе; консерватизм, педантичность), отражать особенности функционирования мезолимбической дофаминергической системы у пациентов с предрасположенностью к БП [27]. В пользу данной концепции свидетельствуют и полученные данные о более высокой

Таблица 3. Динамика депрессии в течение периода наблюдения, n (%)

Показатель	Группа				Всего
	1-я	2-я	3-я	4-я	
Число пациентов	10 (12)	20 (24)	25 (31)	27 (33)	82 (100)
Динамика депрессии:					
регресс	1 (10)	5 (25)	4 (16)	3 (11)	13 (15,9)
рецидивирующее течение	0	4 (20)	2 (8)	1 (3,7)	7 (8,5)
нарастание тяжести	3 (30)	1 (5)	3 (12)	2 (7,3)	9 (11)
стабильное течение	6 (60)	10 (50)	16 (64)	21 (77)	53 (64,6)

личностной тревожности у пациентов с БП и «додвигательной» депрессией в сравнении с депрессией, развившейся на развернутых стадиях БП. Не исключено, что часть случаев депрессии у пациентов с БП могут быть обусловлены сопутствующим эндогенным психическим заболеванием. Представляют интерес данные о большем риске развития БП у пациентов с биполярным расстройством по сравнению с общей популяцией [28].

Свидетельства дисфункции мезолимбического дофаминергического пути, серотонинергической и норадренергической дисрегуляции в структурах лимбической системы у пациентов с БП и депрессией получены в ходе функциональных нейровизуализационных исследований [29]. Подтверждена возможность поражения серотонинергической системы на додвигательной стадии заболевания при обследовании членов семьи с вариантом аутосомно-доминантного паркинсонизма [30]. Однако результаты сопоставления клинических характеристик депрессии и нейровизуализационных показателей — маркеров дисфункции отдельных нейромедиаторных систем — в определенной степени варьируют в разных работах. Продемонстрирована как доминирующая роль серотонинергической дисфункции в развитии депрессии [31], так и, наоборот, отсутствие корреляции между показателями ее функционирования и выраженностью аффективных нарушений при БП [32, 33]. В исследовании P. Remy и соавт. [34] подтверждена дофаминергическая и норадренергическая денервация лимбической системы у пациентов с БП и депрессией. Свидетельством значимой роли дофаминергического дефицита в генезе депрессии при БП является антидепрессивный эффект дофаминергической терапии [35, 36].

Одним из объяснений диссоциации данных литературы является допущение, что на разных этапах БП, с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, в патологический процесс в большей степени вовлекаются отдельные функциональные подсистемы нейронных сетей, объединяющих структуры ствола мозга, базальные ганглии, структуры лимбической системы и префронтальной коры.

Выраженная тяжесть, клинические особенности, неэффективность дофаминергических препаратов (ДАП) при начале депрессии на додвигательной стадии косвенно свидетельствуют об относительной патофизиологической самостоятельности данного варианта депрессии при БП с преимущественной вовлеченностью недофаминергических механизмов («недофачувствительная» депрессия). Ранней вовлеченностью недофаминергических систем, как показателем мультигенности заболевания, можно объяснить полученную Y.-H. Wu и соавт. [37] связь додвигательной депрессии с большей вероятностью развития деменции, меньшей продолжительностью жизни.

Относительно благоприятное течение депрессии при ее возникновении в первые 2 года заболевания с положительной динамикой на фоне терапии, направленной на устранение ДС, свидетельствуют о значимой роли психологической реакции на заболевание, а также возможном участии дофаминергических механизмов в ее патофизиологии. Стабильное течение депрессии при возникновении ее во временной связи с ДФ может быть обусловлено мультинейромедиаторной дисфункцией в структурах лимбической системы (на фоне «пульсирующей» дофаминергической стиму-

ляции) на поздних стадиях БП. Кроме того, для развития данного варианта депрессии значимы также и психологические (нозогенные) реакции в ответ на усиление дезадаптации, что подтверждается высокой ситуационной тревогой у пациентов этой группы. Наши данные согласуются с результатами других исследований о преимущественно хроническом течении депрессии у пациентов с БП, а также свидетельствуют о необходимости оценки периода возникновения аффективного расстройства для более точного прогноза его течения и подбора дальнейшей терапии.

Заключение. Основным итогом проведенного исследования являются свидетельства неоднородности депрессии у пациентов с БП с позиции особенностей психопатологической структуры и течения. Полагаем, что оценка стадии заболевания, на фоне которой аффективные расстройства проявились впервые, является целесообразной для уточнения дальнейшего прогноза и подходов к ее терапии. В случае развития депрессии на додвигательной стадии болезни обоснованно назначение антидепрессантов (препаратами первого выбора являются ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) совместно с противопаркинсонической терапией. При появлении депрессии в начале заболевания или на фоне развития ДФ в первую очередь необходимо оптимизировать дофаминергическую терапию, а вопрос о назначении антидепрессанта следует решать в зависимости от тяжести имеющегося депрессивного расстройства и эффективности дофаминергической терапии в отношении депрессии.

Психологическая помощь должна быть обязательной составляющей комплексной терапии у пациентов с впервые диагностированным заболеванием, имеющей целью профилактику и терапию нозогенных (реактивных) депрессий. Расширяется доказательная база эффективности когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с БП и депрессией [38]. Полагаем, что перспективным является уточнение эффективности этого метода при разных вариантах депрессии с учетом психопатологических особенностей и периода возникновения.

Субъективная оценка начала депрессии и ДС не исключает, что «додвигательная» депрессия развилась на фоне уже имеющихся минимальных симптомов паркинсонизма. Таким образом, дальнейшего изучения требует депрессия, напоминающая по отдельным клиническим признакам эндогенную, появление которой не только предшествовало двигательным нарушениям, но и совпало с ее развитием.

Ограничением работы является отсутствие объективного психопатологического анамнеза, наличие которого позволило бы с большей точностью исключить случаи эндогенного заболевания, уточнить психопатологические особенности депрессии, связанной с течением БП. Дальнейшая совместная работа неврологов и психиатров над вопросами клинко-патофизиологической гетерогенности депрессии у пациентов с БП на основании комплексного неврологического, нейропсихологического и психопатологического подходов оценки симптомов заболевания является перспективным направлением. Полагаем, что целесообразными являются дальнейшие сопоставления особенностей течения депрессии с морфометрическими и функционально-нейровизуализационными данными.

1. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease — epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2011 Dec 26;8(1):35-47. doi: 10.1038/nrneurol.2011.189
2. Reijnders J, Ehrt U, Weber W, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313. doi: 10.1002/mds.21803
3. Shrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to quality life in patients with Parkinsons disease? *J Neurol Neurosurg Neurosurg*. 2000 Sep;69(3):308-12. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308
4. Mc Kinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Park Relat Disord*. 2008;14(1):37-42. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.05.009. Epub 2007 Jul 12.
5. Нодель МР. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015;20(1):20-7. doi: 10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27 [Nodel MR. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinsons disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2015;20(1):20-7. doi: 10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27 (In Russ.)].
6. Pontone G, Bakker C, Chen S, et al. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 May;31(5):458-65. doi: 10.1002/gps.4350. Epub 2015 Aug 18.
7. Нодель МР, Данилова НН, Глозман ЖМ, Яхно НН. Взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2016;(6):338-43. [Nodel MR, Danilova NN, Glozman GM, Yahno NN. The relationship between cognitive and emotional-affective disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2016;(6):338-43 (In Russ.)].
8. De Lau L, Verbaan D, Marinus J, van Hilten J. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jun;20(6):613-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.030. Epub 2014 Mar 12.
9. Castrioto A, Thobois S, Camicella S, et al. Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mo Disord*. 2016 Aug;31(8):1103-13. doi: 10.1002/mds.26587. Epub 2016 Apr 4.
10. Wang S, Mao S, Xiang D, et al. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Aug 30;86:186-92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.025. Epub 2018 May 31.
11. Leentjens AF. Parkinson disease: Depression-risk factor or early symptom in Parkinson disease? *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug;11(8):432-3. doi: 10.1038/nrneurol.2015.126. Epub 2015 Jul 28.
12. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431
13. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, et al. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Oct;10(1):23-8. doi: 10.1016/s1353-8020(03)00067-1
14. Fahn S, Elton RL; UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan; 1987. P. 153-63.
15. Beck A, Streer R, Brown G. *Depression Inventory — II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
16. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
17. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Jan;11(1):49-55. doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.07.007
18. Pedersen KF, Alves G, Larsen JP, et al. Psychometric properties of the Starkstein Apathy Scale in patients with early untreated Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Feb;20(2):142-8. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823038f2
19. Reiff J, Schmidt N, Riebe B. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Aug 1;26(9):1741-4. doi: 10.1002/mds.23699. Epub 2011 Mar 25.
20. Яхно НН, Нодель МР. Особенности депрессии при болезни Паркинсона. *Доктор.ру*. 2013;(5):50-4. [Nodel MR, Yahno NN. Features of depression in Parkinson's disease. *Doctor.ru*. 2013;(5):50-4 (In Russ.)].
21. Нодель МР, Яхно НН. Апатия при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2014;(1):9-15. [Nodel MR, Yahno NN. Apathy in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2014;(1):9-15 (In Russ.)].
22. Нодель МР, Яхно НН. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017;(5):244-51. [Nodel MR, Yahno NN. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2017;(5):244-51 (In Russ.)].
23. Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AFG, 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. doi: 10.1002/gps.1456
24. Смулевич АБ. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва: Медицинское информационное агентство; 2015. 640 с. [Smulevich AB. *Depressii pri psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyakh* [Depressions in mental and somatic diseases]. Moscow: Medical information Agency; 2015. 640 p. (In Russ.)].
25. Klepac N, Hajnsek S, Trkulja V. Impact of pre-morbid depression on health-related quality of life in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jan;16(1):21-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.07.003. Epub 2009 Jul 28.
26. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinsons disease. *Neurol Aging*. Mar-Apr 2003;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
27. Ishihara L, Brayne C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1066-72. doi: 10.1002/mds.20980
28. Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020 Feb 1;77(2):192-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3446
29. 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
30. Wilson H, Dervenoulas G, Pagano G, et al. Serotonergic Pathology and Disease Burden in the Premotor and Motor Phase of A53T α -Synuclein Parkinsonism: A Cross-Sectional Study. *Lancet Neurol*. 2019 Aug;18(8):748-59. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30140-1. Epub 2019 Jun 19.
31. Mailliet A, Krack P, Lhomme E, et al. The Prominent Role of Serotonergic Degeneration in Apathy, Anxiety and Depression in De Novo Parkinson's Disease. *Brain*. 2016 Sep;139(Pt9):2486-502. doi: 10.1093/brain/aww162. Epub 2016 Aug 17.
32. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, et al. Clinical Correlates of Raphe Serotonergic Dysfunction in Early Parkinson's Disease. *Brain*. 2015 Oct;138(Pt 10):2964-73. doi: 10.1093/brain/awv215. Epub 2015 Jul 23.
33. Pasquini J, Ceravolo R, Brooks DJ, et al. Progressive Loss of Raphe Nuclei Serotonin Transporter in Early Parkinson's Disease: A Longitudinal 123I-FP-CIT SPECT Study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Apr 5;1353-8020(19):30185-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.025. Online ahead of print.

34. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's Disease: Loss of Dopamine and Noradrenaline Innervation in the Limbic System. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1314-22. doi: 10.1093/brain/awh445. Epub 2005 Feb 16.
35. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X. Epub 2010 May 7.
36. Нодель МР, Яхно НН. Мирапекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32-8. [Nodel MR, Yakhno NH. Mirapex (pramipexol) in the treatment of non-motor disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2008;108(5):32-8 (In Russ.)].
37. Wu Y-H, Lee W-J, Chen Y-H, et al. Premotor Symptoms as Predictors of Outcome in Parkinsons Disease: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Aug 17;11(8):e0161271. doi: 10.1371/journal.pone.0161271. eCollection 2016.
38. Zhang Q, Yang X, Song H, et al. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020 May;39:101111. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101111. Epub 2020 Jan 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

31.07.2020/4.08.2020/20.08.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Нодель М.Р. <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>

Яхно Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8255-5645>