

АФФЕКТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Г.Ж. Махмудова¹, Н.И. Николас Веллович¹, Е.В. Ширшова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по важности возрастным нейродегенеративным заболеванием в развитых обществах после болезни Альцгеймера с распространенностью от 41 на 100 000 в четвертом десятилетии жизни до более 1900 на 100 000 у людей старше 80 лет. Нейродегенерация, связанная с болезнью Паркинсона, вероятно, происходит за несколько десятилетий до появления двигательных симптомов. Аффективные и когнитивные нарушения — одни из наиболее частых немоторных проявлений болезни БП, которые могут привести к целому ряду неблагоприятных исходов. **Цель исследования** — оценить аффективные и когнитивные нарушения у пациентов на ранних стадиях БП. **Методы.** В исследовании принял участие 61 человек с БП. Все участники были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия верифицированного психиатрами диагноза «депрессия»: 1-я группа — основная (n=48), 2 группа — контрольная (n=13). В контрольную группу были включены пациенты без депрессии. Средний возраст участников составил 62,2±9,6 года. В обеих группах проводился анализ стадий БП. В основной группе II стадия БП была диагностирована у 75%, в группе контроля — у 31%. Средняя продолжительность болезни составила 2,5±1,6 года. Клиническое обследование проводили с помощью опросника депрессии Бека, шкалы апатии, опросника тревоги Спилбергера и шкалы оценки тревожности при БП (для оценки эмоциональных нарушений), шкалы оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког, Scopa-Cog), теста замены цифрового символа (тест «символы-цифры»), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА-теста), теста соединения цифр и букв и теста Струпа (для оценки когнитивных функций). **Результаты.** Выявлено, что на ранних стадиях БП высока распространенность депрессии, клинически значимой апатии, личностной и реактивной тревожности. Среди пациентов со II стадией БП были отмечены достоверно более высокие показатели тяжести депрессии, уровня депрессии, уровня апатии и личной тревожности по сравнению с пациентами с I стадией БП. Отмечена выраженная тенденция к снижению когнитивных функций на I стадии БП, усугубляющаяся на II стадии заболевания, что подтверждалось результатами проведенных тестов: низкий уровень когнитивных функций по Монреальской шкале выявлен у 52%; 70% пациентов независимо от стадии БП показали низкую для их возраста скорость выполнения 1-й и 2-й частей теста Струпа; результаты теста замены цифровых символов были ниже нормы в 75% случаев. **Заключение.** Наиболее частыми аффективными нарушениями на ранних стадиях БП являются депрессия и тревога. Апатия и депрессия оказывают негативное влияние на когнитивные функции пациентов, которые ухудшаются вместе с прогрессированием болезни.

Ключевые слова: аффективные нарушения; когнитивные нарушения; болезнь Паркинсона.

Для цитирования: Махмудова Г.Ж., Николас Веллович Н.И., Ширшова Е.В. Аффективные и когнитивные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона. Клиническая практика. 2022;13(1): In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract100026>

Поступила 01.02.2022

Принята 18.03.2022

Опубликована ????.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Аффективные нарушения — наиболее частые немоторные проявления болезни Паркинсона (БП) с частотой от 7 до 70% [1, 2]. Апатия обычно опре-

деляется как дефицит инициативы и усилий для выполнения повседневных действий. Кроме того, наблюдаются отсутствие интеллектуального интереса и инициативы в отношении личных или со-

AFFECTIVE DISORDERS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE EARLY STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

G.Zh. Makhmudova¹, N.I. Nicholas Vellovich¹, E.V. Shirshova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education under the Federal state budgetary institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency", Moscow, Russian Federation

Background: Parkinson's disease (PD) is an age-related neurodegenerative disease in developed countries. The prevalence of PD ranges from 41 per 100,000 in the fourth decade of life to more than 1,900 per 100,000 in people over 80 years of age. Neurodegeneration associated with Parkinson's disease probably occurs several decades before the onset of motor symptoms. Affective and cognitive impairments are one of the most frequent non-motor manifestations of PD disease, which can lead to a number of adverse outcomes. **Aim:** to evaluate affective and cognitive impairments in patients at the early stages of PD. **Methods:** the 61 people with PD participated in the study. All participants were divided into two groups depending on the presence or absence of a diagnosis of depression verified by psychiatrists: Group 1 — is the main group (n=48), group 2 is the control group (n=13). The control group included patients without depression. The average age of the participants was 62.2±9.6 years. The analysis of the stages of PD was carried out in both groups. In the main group, stage II PD was diagnosed in 75%, in the control group — in 31%. The average duration of the disease was 2.5±1.6 years. Clinical examination was carried out using the Beck depression questionnaire, apathy scale, Spielberger anxiety questionnaire and anxiety assessment scale in PD (to assess emotional disorders), cognitive function assessment scale in PD (SHOBP-Cog, Scopa-Cog), digital symbol replacement test (symbols-numbers test), Montreal assessment Scale cognitive functions (MoCA test), a test for connecting numbers and letters, and a Stroop test (for evaluating cognitive functions). **Results:** It was revealed that in the early stages of PD, the prevalence of depression, clinically significant apathy, personal and reactive anxiety is high. Significantly higher rates of depression severity, depression level, apathy level and personal anxiety were noted among patients with stage II PD compared to patients with stage I PD. There was a marked tendency to a decrease in cognitive functions at stage I of PD, aggravated at stage II of the disease, which was confirmed by the results of the tests: a low level of cognitive functions on the Montreal scale was detected in 52%; 70% of patients, regardless of the stage of PD, showed a low rate of completion of the 1st and 2nd parts of the Stroop test for their age; the results of the digital character replacement test were below normal in 75% of cases. **Conclusion:** The most common affective disorders in the early stages of PD are depression and anxiety. Apathy and depression have a negative impact on the cognitive functions of patients, which worsen with the progression of the disease.

Keywords: affective disorders; cognitive impairment; Parkinson's disease.

For citation: Makhmudova GZh, Nicholas Vellovich NI, Shirshova EV. Affective Disorders and Cognitive Impairment in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(1):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract100026>

Submitted 01.02.2022

Revised 18.03.2022

Published ???.2022

циальных проблем, а также безразличие или сглаживание эмоций [3]. Диагностические критерии, предложенные P. Robert и соавт. [4], определяют аспекты (эмоциональные, поведенческие и когнитивные), связанные с возникновением апатии. Согласно R. Levy и B. Dubois [5], апатия — это количественное снижение целенаправленного поведения, несмотря на внешние или физические ограничения

пациента. Апатия — это распространенный синдром, который возникает при различных неврологических и психических расстройствах. Апатия была концептуализирована как нарушение мотивации или дефицит целенаправленного поведения, хотя также признается, что потеря мотивации может иметь место в других диссоциативных областях, например, в социальной или эмоциональной

апатии. Этот синдром четко отличается от других симптомов, таких как депрессия [6–13], несмотря на совпадение симптомов [14–18].

S. Thobois и соавт. [19] предложили несколько этиопатогенетических факторов апатии, тревоги и депрессии при БП. Авторы подчеркивают роль анатомических, метаболических и нейротрансмиссионных нарушений в этих трех синдромах, обуславливающих, в частности, дисфункцию лимбической системы. В 2006 г. R. Levy и B. Dubois предложили конкретную модель, которая различает три разные этиологии апатии при БП, разделенные на три подтипа нарушенной обработки: эмоционально-аффективный, когнитивный и аутоактивация [20]. Эти три аспекта, связанные с истощением дофамина, присутствующие при патологии, могут привести к развитию апатии при БП. Однако отсутствие консенсуса в отношении эмоционально-аффективных коррелятов апатии и недостаточность доказательств, подтверждающих гипотезу о дефиците аутоактивации, явно не подтверждают достоверность модели R. Levy и B. Dubois. Кроме того, необходимо уточнить предполагаемую связь между дофаминергическим истощением и апатией.

Несколько исследований доказали изменение когнитивного функционирования при БП [21–24]. Апатия, как и депрессия, была в значительной степени связана с когнитивным дефицитом. В частности, отмечено, что у апатичных или депрессивных больных наблюдалось значительное снижение памяти по сравнению с неапатичными пациентами [25]. Показано также, что апатия и депрессия являются предиктором снижения когнитивных функций при БП, однако связь между аффективными и когнитивными способностями не столь очевидна. Некоторые исследования не обнаружили связи между аффективными и когнитивными нарушениями при БП [26, 27].

Богданова и Кронин–Голомб показали, что только алекситимия, но не апатия, коррелирует с нейropsychологическими показателями. Эти противоположные результаты можно объяснить разными используемыми методологиями [26].

Коллетт и соавт. отметили, что методы функциональной нейровизуализации могут оказаться более подходящими для выявления специфических взаимосвязей между поведением и мозговой активностью [27]. В этом смысле результатом многих исследований стало утверждение, что активация областей мозга, участвующих в когнитивных функциях, может играть фундаментальную роль в раз-

витии аффективных нарушений. В нескольких исследованиях продемонстрирована значительная корреляция между аффективными нарушениями и низкой плотностью серого вещества в билатеральной прецентральной, теменной и лобной извилинах [28,29], билатеральной височной доле [30].

Исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии [31] также показали корреляцию аффективных нарушений с активацией правой префронтальной коры и метаболизмом левой дорсолатеральной префронтальной коры.

Имеются сообщения, что истощение дофамина коррелирует с когнитивными нарушениями при БП [32–34]. С. Polito и соавт. [35] отмечают, что уровень дофамина в хвостатом ядре модулирует метаболизм глюкозы в лобно-стриарных цепях, влияя на домены управляющих функций, а нарушение префронтальных дофаминовых сигналов будет играть роль в когнитивных дисфункциях [35–40]. Блокада дофаминовых рецепторов петель кортико-базальных ганглиев вызывала когнитивные дисфункции в исследованиях на животных [41–43], что указывает на фундаментальную роль дофамина в когнитивных процессах.

Перечисленные патофизиологические механизмы обеспечивают облигатность аффективных и когнитивных нарушений при БП.

Цель исследования — оценка аффективных и когнитивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследовании принял участие 61 человек с БП. Все участники были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия верифицированного психиатрами диагноза «депрессия»: 1-я группа — основная ($n=48$), 2 группа — контрольная ($n=13$). В контрольную группу были включены пациенты без депрессии. Средний возраст участников составил $62,2 \pm 9,6$ года. В обеих группах проводился анализ стадий БП. В основной группе II стадия БП была диагностирована у 75%, в группе контроля — у 31%. Средняя продолжительность болезни составила $2,5 \pm 1,6$ года.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- Наличие информированного согласия на участие в исследовании;
- Возраст (45–80);

- Соответствие диагноза болезни клиническим диагностическим критериям болезни Паркинсона, разработанных Международной Ассоциацией изучения Двигательных Заболеваний (Movement Disorder Society, 2015):
 - 1–2 стадия по Hoehn-Yahr;
 - отсутствие тяжелых когнитивных нарушений (Litvan I, Coldman JG, Troster Al. и соавт 2012);
 - отсутствие или прием дофаминергической терапии в стабильной дозе, как минимум, в течение 30 дней перед включением в исследование;
 - отсутствие приема препаратов с антидепрессивным, седативным действием;
 - отсутствие сопутствующей соматической патологии, которая может негативно влиять на нервно-психические функции;
 - желание и способность пациентов выполнять нейропсихологические тесты и следовать рекомендуемой тактике терапии.

Критерии исключения:

- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст менее 45 и более 80;
- прием препаратов с антидепрессивным, седативным действием;
- наличие сопутствующей соматической патологии, которая может негативно влиять на нервно-психические функции;
- неспособность пациентов выполнять нейропсихологические тесты и следовать рекомендуемой тактике терапии.

Условия проведения

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Время проведения исследования 2018–2021.

Описание медицинского вмешательства

Применялись опросник депрессии Бека; шкала апатии; опросник тревоги Спилбергера и шкала оценки тревожности при БП (для оценки эмоциональных нарушений); шкалы оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког, Scopa-Cog); тест замены цифрового символа (тест «символы-цифры»); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-теста); тест соединения цифр и букв; теста Струпа (для оценки когнитивных функций).

Статистический анализ

Статистически анализ полученных результатов выполнен с использованием языка программирования R. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk), равенство дисперсий — с помощью теста Левена (Levene test). Для оценки различий средних значений независимых переменных в группах использовали дисперсионный анализ, для оценки различий медиан категориальных переменных — критерий Манна-Уитни-Вилкоксона (Mann-Whitney-Wilcoxon test). Для сравнения частоты распределения признаков в группе использовали точный тест Фишера (Fisher's exact test). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В рамках исследования были изучены данные 61 пациента с БП. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — 48 пациентов с диагнозом депрессии, установленным психиатрами; 2-я группа (контрольная) — 13 пациентов без депрессии. Средний возраст составил $62,2 \pm 9,6$ года. В основной группе II стадия болезни диагностирована в 75% случаев, в группе контроля — в 31%; распределение по стадиям болезни между группами отличалось статистически значимо ($p = 0,006498$). Средняя продолжительность болезни составила $2,5 \pm 1,6$ года.

Аффективные нарушения у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона

На ранних стадиях БП у пациентов основной группы чаще встречалась субдепрессия (33%), а также выраженная депрессия (31%). Среди пациентов с I стадией БП 28,5% имели как с субдепрессию, так и умеренную депрессию. При анализе пациентов со II стадией БП субдепрессия была диагностирована в 35% случаев. Практически у половины пациентов с I стадией БП (43%) симптомы депрессии отсутствовали, а на II стадии отмечались только у 10% (табл. 1).

Важно отметить, что на начальных стадиях БП почти у половины пациентов (45%) была зафиксирована клинически значимая апатия. Медиана баллов по шкале апатии в группе пациентов с I стадией БП была достоверно ниже в сравнении с группой пациентов со II стадией БП ($p = 0,04728$) (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

**Результаты оценки тяжести депрессии у пациентов в зависимости от стадии болезни Паркинсона /
Results of assessing the severity of depression in patients depending on the stage of Parkinson's disease**

Степень тяжести депрессии	Всего n=61 (%)	Стадия I n=21 (%)	Стадия II n=40 (%)	Значимость различий между стадиями
Отсутствует	13 (21)	9 (43)	4 (10)	p=0,0103
Субдепрессия	20 (33)	6 (28,5)	14 (35)	-
Умеренная	5 (8)	6 (28,5)	5 (12,5)	-
Выраженная	19 (31)	-	13 (32,5)	-
Тяжелая	4 (7)	-	4 (10)	-
Балл, медиана [Q1; Q3]	14 [10; 23]	12 [0; 21]	17,5 [11,8; 23]	W=264, p=0,01806

Таблица 2 / Table 2

**Результаты оценки апатии у пациентов в зависимости от стадии болезни Паркинсона /
Results of assessment of apathy in patients due to the stage of Parkinson's disease**

Уровень апатии	Всего n=61 (%)	Стадия I n=21 (%)	Стадия II n=40 (%)	Значимость различий между стадиями
Отсутствует	33 (54)	13 (62)	20 (50)	p=0,1365
Клинически значимая	28 (45)	8 (38)	20 (50)	-
Балл, медиана [Q1; Q3]	13 [8; 17]	11 [5; 11]	13,5 [9; 18]	W=289, p=0,04728

Пациенты с ранними стадиями БП имели наиболее высокий балл по подшкале стойкой тревожности (медиана 11); различия между баллами при I и II стадиях БП не были статистически значимы. Были выявлены достоверно значимые отличия медианных баллов по шкалам стойкой тревожности, эпизодической тревожности и реакций избегания между пациентами с депрессией и пациентами контрольной группы без депрессии. Медианные баллы личностной и реактивной тревожности достоверно отличались между группами и соответствовали высокому уровню в основной группе и среднему уровню в группе контроля. У 24% пациентов с I стадией БП и 27% пациентов со II стадией БП зафиксирован высокий уровень личностной тревожности. Распространенность реактивной тревожности среднего уровня составила 29 и 36% в группах с I и II стадией БП соответственно. Распространенность реактивной тревожности высокого уровня в указанных группах составила 71 и 65%, при этом различия распределения по уровню личной реактивной на различных стадиях БП не были статистически достоверными ($p=0,7756$). Однако медиана балла реактивной тревожности по опроснику Спилбергера была достоверно выше в группе пациентов со II стадией БП ($p=0,02706$).

Во всех подгруппах более высокие показатели были зафиксированы по подшкале стойкой тревож-

ности. Не выявлено различий между медианными баллами по данной подшкале у пациентов с депрессией и начальными стадиями БП. Наиболее низкий медианный балл по данной шкале был зафиксирован у пациентов с I стадией БП без депрессии; этот показатель достоверно отличался от показателей пациентов обеих стадий БП с депрессией. Медианный балл в подгруппе пациентов со II стадией БП без депрессии был несколько выше, чем у пациентов с I стадией без депрессии, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости. Кроме того, медианный балл в подгруппе со II стадией БП без депрессии не отличался значимо от баллов обеих подгрупп с депрессией.

Аналогичная тенденция наблюдалась для подшкалы эпизодической тревожности: медианные баллы пациентов контрольных подгрупп достоверно не отличались между собой; баллы пациентов с I стадией БП были достоверно ниже баллов обеих подгрупп с депрессией. Медианный балл пациентов со II стадией БП не отличался значимо от данного показателя в подгруппе пациентов с I стадией БП и депрессией.

По подшкале реакции избегания минимальный медианный балл был показан в контрольной подгруппе с I стадией БП. Данный балл достоверно отличался от баллов обеих подгрупп с депрессией, но не отличался достоверно от балла в контрольной

подгруппе со II стадией БП. Кроме того, выраженность реакций избегания в контрольной подгруппе со II стадией БП не отличался достоверно от данного показателя в обеих подгруппах с депрессией.

Когнитивные нарушения у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона

При анализе результатов исследования, полученных в результате оценки Монреальской шкалы, выявлено снижение когнитивных функций по МоСА-тесту у 56% пациентов основной группы и 38% пациентов группы контроля. Оценка менее 26 баллов по данной шкале выявлена у 33% пациентов с I стадией БП и 62,5% со II стадией БП ($p=0,03562$). Медианный балл был достоверно ниже у пациентов со II стадией БП.

На I стадии БП как у пациентов с депрессией, так и без депрессии наиболее часто диагностировали нормальный уровень когнитивных функций (в 58 и 78% случаев соответственно). На II стадии БП, наоборот, большинство пациентов демонстрировали низкий уровень когнитивных функций (61 и 75% соответственно). Достоверно более высокий медианный балл (28, что соответствует нормальному уровню когнитивных функций) по Монреальской шкале в сравнении с другими подгруппами был зафиксирован у пациентов с I стадией БП без депрессии. Не выявлено достоверных отличий по медианному баллу в остальных подгруппах. В обеих подгруппах со II стадией БП медианный балл соответствовал низкому уровню когнитивных функций.

При оценке пациентов по тесту Струпа было отмечено, что время, необходимое для выполнения заданий всех частей теста, и индекс интерференции были несколько выше у пациентов со II стадией БП по сравнению с пациентами с I стадией, однако различия не достигали статистически значимого уровня. В среднем, результаты 1-го и 2-го тестов соответствовали нормальным референсным значениям для возраста 80–87 лет, в то время как средний возраст участников исследования составил 62 года. Около 70% пациентов показали низкую для их возрастной группы скорость выполнения 1-й и 2-й частей теста. У 29% пациентов с I стадией БП и 35% пациентов со II стадией БП также было превышено время выполнения 3-й части теста, однако индекс интерференции превысил нормальные значения только у одного пациента (2%).

Пациентам с депрессией в среднем требовалось достоверно больше времени для выполнения

2-й и 3-й частей теста Струпа по сравнению с пациентами без депрессии. Не зафиксировано достоверных отличий между указанными группами по средней скорости выполнения 1-й части теста Струпа и среднему значению индекса интерференции, однако значения индекса интерференции соответствовали норме у абсолютного большинства (93%) пациентов без депрессии и только у 60% пациентов с депрессией.

Показано, что наличие депрессии оказывает достоверно более значимое влияние на скорость выполнения 2-й и 3-й частей теста Струпа, чем стадия БП. Не зафиксировано достоверных отличий по среднему времени выполнения 1-й части теста Струпа, а также индексу интерференции в зависимости от наличия депрессии и стадии БП.

При выполнении теста замены цифровых символов результаты 15% пациентов соответствовали норме (45 и более правильно заполненных клеток), при этом низкие результаты показали 29% пациентов с I стадией БП и 92,5% пациентов со II стадией БП ($p=0,0524$). Медианный балл по данному тесту был достоверно выше у пациентов с I стадией БП ($p=0,002609$).

Результаты выполнения теста замены цифрового символа как в основной группе, так и группе контроля были ниже нормы у 85% пациентов. Медианные баллы в указанных группах не отличались значимо и соответствовали низкой скорости выполнения теста (малому количеству правильно заполненных символов).

При оценке по шкале Scopa были зарегистрированы достоверные отличия между пациентами с I и II стадией БП по подразделам «память и воспроизведение» и «зрительно-пространственные функции». У пациентов с I стадией БП практически с равной частотой встречались легкие и умеренные нарушения когнитивных функций; у большинства пациентов со II стадией БП (82,5%) выявлены умеренные когнитивные нарушения.

Общий балл по шкале оценки когнитивных функций при БП был достоверно выше в группе контроля в сравнении с основной. Значимые отличия между группами также были выявлены по подразделам «память и воспроизведение», «управляющие функции» и «память и отсроченное воспроизведение». У большинства пациентов с депрессией (80%) выявлены умеренные когнитивные нарушения, в то время как у большинства пациентов без депрессии (85%) когнитивные нарушения были легкими.

Общий балл по Scopa был достоверно выше в подгруппе без депрессии с I стадией БП по сравнению с подгруппами с депрессией и I и II стадиями БП. Балл по подразделу «память и воспроизведение» в подгруппе без депрессии с I стадией БП был достоверно выше по сравнению с остальными подгруппами. Медианный балл по подразделу «память и отсроченное воспроизведение» был достоверно выше в контрольной подгруппе с I стадией БП в сравнении с обоими подгруппами с депрессией, и в контрольной подгруппе со II стадией БП и подгруппе с депрессией и I стадией БП. Не показано значимых различий между подгруппами по подразделам «внимание», «управляющие функции» и «зрительно-пространственные функции». В подгруппах без депрессии наиболее часто выявляли легкие когнитивные нарушения, в подгруппах с депрессией — умеренные.

ОБСУЖДЕНИЕ

Когнитивное расстройство — одна из основных характеристик двигательных нарушений, влияющих на качество жизни пациентов с БП. Таким образом, на основании проведенных тестов выявлена выраженная тенденция к снижению когнитивных функций уже на I стадии БП, усугубляющаяся на II стадии БП. Патофизиологический аспект взаимосвязи между когнитивными и эмоционально-аффективными нарушениями может иметь различную природу. Когнитивные расстройства и эмоционально-аффективные нарушения могут являться как параллельными симптомами с общими патофизиологическими механизмами, так и могут усугублять или даже вызывать тревогу или депрессию, являясь их следствием. Низкий уровень когнитивных функций по Монреальской шкале выявлен в 52% случаев (у 33% пациентов с I стадией и 62,5% пациентов со II стадией БП). Аналогичные данные продемонстрированы в когортном исследовании A. Schrag и соавт. [44].

Около 70% пациентов с обеими стадиями БП показали низкую для их возраста скорость выполнения 1-й и 2-й частей теста Струпа; результаты теста замены цифровых символов были ниже нормы у 75% участников исследования. R.G. Langston и соавт. [45] в своей работе доказали эффективность теста Струпа в клинических условиях с целью быстрого и эффективного исследования немоторных функций.

У пациентов с I стадией БП распространенность легких и умеренных когнитивных нарушений была

примерно одинаковой, в то время как у пациентов со II стадией БП преобладали умеренные когнитивные нарушения (82,5%), что согласуется с международными отчетами [46]. Считается, что управляющая дисфункция БП связана с аномалиями пути дофамина в лобном полосатом теле [47]. Прогрессирующая дегенерация и последующая потеря холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, а также уменьшение объема гиппокампа приводят к когнитивным нарушениям у пациентов с БП [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что ранняя диагностика и оценка степени тяжести аффективных и когнитивных функций необходимы на любой стадии развития БП, в том числе независимо от проявления моторных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Г.Ж. Махмудова — анализ литературы, набор клинических данных, обработка статистических данных, написание статьи; Н.И. Николас Веллович — методологическое сопровождение; Е.В. Ширшова — коррекция статьи.

Author contribution. G.Zh. Makhmudova — analysis of literature, collection of clinical data, statistical analysis, writing the manuscript; N.I. Nicholas Vellovich — methodological support; E.V. Shirshova — editing the manuscript.

Источник финансирования. Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторов.

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23(14):2004–2014. doi: 10.1002/mds.22229
2. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):518–531. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00019-8
3. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3(3):243–254. doi: 10.1176/jnp.3.3.243

4. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009;24(2):98–104. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.001
5. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006; 16(7):916–928. doi: 10.1093/cercor/bhj043
6. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(4):235–239. doi: 10.1097/00005053-199404000-00008
7. Andersson S, Krogstad JM, Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychol Med*. 1999;29(2): 447–456. doi: 10.1017/s0033291798008046
8. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al. Explicit and implicit learning in patients with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999; 12(4):265–269.
9. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, et al. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(1):33–38. doi: 10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22
10. Dujardin K. [Apathy a neurodegenerative disease: pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment (In French)]. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163(5):513–521. doi: 10.1016/s0035-3787(07)90458-0
11. Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(11): 1279–1282. doi: 10.1136/jnnp.2008.170043
12. Oguru M, Tachibana H, Toda K, et al. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(1):35–41. doi: 10.1177/0891988709351834
13. Ziropadja LJ, Stefanova E, Petrovic M, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(4):339–342. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.020
14. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord*. 1993;28(2):7–14. doi: 10.1016/0165-0327(93)90072-r
15. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(4):235–239. doi: 10.1097/00005053-199404000-00008
16. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12): 1700–1707. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49282.x
17. Boyle PA, Malloy PF. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):91–99. doi: 10.1159/000074280
18. Ziropadja LJ, Stefanova E, Petrovic M, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(4):339–342. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.020
19. 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;17(10):76. doi: 10.1007/s11910-017-0788-0
20. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2011;26(13):2305–2315. doi: 10.1002/mds.23868
21. Alzahrani H, Venneri A. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):32–44. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.037
22. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging correlates of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):862–870. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.013
23. Veselý B, Rektor I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: A critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22(Suppl 1):S166–170. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.019
24. Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(3):e17846. doi: 10.1371/journal.pone.0017846
25. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression A PET study. *Neurology*. 2012;79(11):1155–1160. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c75
26. Bogdanova Y, Cronin-Golomb A. Alexithymia and apathy in Parkinson's disease: neurocognitive correlates. *Behav Neurol*. 2013; 27(4):535–545. doi: 10.1155/2013/682393
27. Collette F, Hogge M, Salmon E, van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*. 2006;139(1):209–221. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.035
28. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, et al. Neuro-anatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord*. 2010;25(14):2318–2325. doi: 10.1002/mds.23268
29. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17(2):366–371. doi: 10.1002/mds.10041.
30. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression a PET study. *Neurology*. 2012;79(11):1155–1160. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c75
31. Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, et al. Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1294–1302. doi: 10.1093/brain/awn054
32. Jokinen P, Brück A, Aalto S, et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):88–93. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.03.005
33. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):88–93. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.03.005
34. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, et al. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):679–687. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70138-2
35. Polito C, Berti V, Ramat S, et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(1):206.e29–39. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.004
36. Dubois B, Pillon B. Do cognitive changes of Parkinson's disease result from dopamine depletion? *J Neural Transm*. 1995; 45(Suppl):27–34.
37. Aalto S, Brück A, Laine M, et al. Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [11C] FLB 457. *J Neurosci*. 2005;25(10):2471–2477. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2097-04.2005
38. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, et al. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):679–687. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70138-2
39. Narayanan NS, Rodnitzky RL, Uc EY. Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Rev Neurosci*. 2013;24(3):267–278. doi: 10.1515/revneuro-2013-0004
40. Matsumoto M. Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(4):472–483. doi: 10.1002/mds.26177
41. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol*. 1994; 71(2):515–528. doi: 10.1152/jn.1994.71.2.515
42. Landau SM, Lal R, O'Neil JP, et al. Striatal dopamine and working memory. *Cereb Cortex*. 2009;19(2):445–454. doi: 10.1093/cercor/bhn095

43. Cools R. Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2011;21(3):402–407. doi: 10.1016/j.conb.2011.04.002

44. Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):66–75. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30328-3

45. Langston RG, Virmani T. Use of a Modified STROOP test to assess color discrimination deficit in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2018;9:765. doi: 10.3389/fneur.2018.00765

46. Kehagia AA, Ye R, Joyce DW, et al. Parsing the roles of the frontal lobes and basal ganglia in task control using multivoxel pattern analysis. *J Cogn Neurosci.* 2017;29(8):1390–1401. doi: 10.1162/jocn_a_01130

47. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(15):2175–2186. doi: 10.1002/mds.22589

48. Khan NL, Graham E, Critchley P, et al. Parkinson disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain.* 2003;126(Pt 6):1279–1292. doi: 10.1093/brain/awg142

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ширшова Елена Вениаминовна, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,
Ореховый бульвар, д. 28;
e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru;
eLibrary SPIN: 7491-0434;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Соавторы:

Гюльнара Ж. Махмудова, аспирант;
e-mail: makhmudovagzh@mail.ru

Нийноя Ильмар Николас Веллович, аспирант;
e-mail: niinoja.inv@gmail.com

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Elena V. Shirshova, MD, PhD, Professor;
address: 28, Orekhovy blvd, Moscow,
115682, Russia;
e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru;
eLibrary SPIN: 7491-0434;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Co-authors:

Gulnara Zh. Makhmudova, Graduate Student;
e-mail: makhmudovagzh@mail.ru

Niinoja I.N. Vellovich, Graduate Student;
e-mail: niinoja.inv@gmail.com