

НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА НЕМОТОРНОЙ СТАДИИ

А.А. Рагимова^{1*}, М.А. Самушия¹, А.Ф. Иволгин², И.Г. Смоленцева³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого», Красногорск,

³ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва

NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE IN PREMOTOR STAGE

A.A. Ragimova^{1*}, M.A. Samushiya¹, A.F. Ivolgin², I.G. Smolentseva³

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia,

³Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: ragimovaasia@gmail.com

Аннотация

Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона являются одними из определяющих качество жизни пациента, но зачастую остаются недооцененными со стороны клиницистов, особенно в продроме заболевания, когда аффективные симптомы могут оцениваться вне связи с неврологическим заболеванием.

Цель: изучение клинических особенностей аффективных расстройств и коморбидных им патохарактерологических особенностей, манифестирующих в продроме болезни Паркинсона (БП) в течение 10-15 лет до диагностики БП, а также их влияния на приверженность к лечению.

Материалы и методы: обследованы 29 пациентов с диагностированной болезнью Паркинсона с помощью опросников [Торонтская шкала алекситимии (TAS); Личностный опросник Мини-мульти (Minimult questionnaire); Личностный опросник по критериям DSM-IV (SCID-II); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D)], клинико-психопатологического метода со сбором объективных сведений, неврологического осмотра.

Результаты: среди больных с БП чаще диагностировались личностные преморбидные особенности кластера C (48%). Аффективные расстройства в продромальном периоде БП представлены следующими нозологиями: дистимия (13.7%), циклотимия (6.8%), рекуррентное депрессивное расстройство (34.4%), единственный депрессивный эпизод (44.8%).

Аффективные расстройства при БП характеризуются поздним началом, преобладанием тревоги, астено-апатических расстройств, а также высоким уровнем алекситимии и соматизации.

Ключевые слова: психиатрия, неврология, болезнь Паркинсона, депрессия, психоневрология, нейропсихические симптомы.

Abstract

Neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease are some of the factors determining the patient's quality of life, but often remain underestimated by clinicians, especially in the prodromal stage, when affective symptoms can be assessed without regard to the neurological disease.

Objective: to study the clinical characteristics of affective disorders and their comorbid pathological characteristics, manifesting in the prodromal phase of Parkinson's disease (PD) within 10-15 years before the diagnosis of PD, as well as their effect on adherence to treatment.

Materials and methods: 29 patients with diagnosed Parkinson's disease were examined using questionnaires (Toronto alexithymia scale (TAS); Minimult questionnaire; Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Hamilton Scale for Evaluation of Depression (HAM-D)), a clinical psychopathological method with collection of objective information, a neurological examination.

Results: premorbid features of cluster C personality disorders were more often diagnosed (48%) in patients with PD. Affective disorders in the prodromal period of PD are represented by the following conditions: dysthymia (13.7%) cyclothymia (6.8%), recurrent depressive disorder (34.4%), single depressive episode (44.8%).

Affective disorders in PD are characterized by a late onset, predominance of anxiety, asthenic and apathetic disorders, as well as a high level of alexithymia and somatic symptom disorder.

Key words: psychiatry, neurology, Parkinson's disease, depression, psychoneurology, neuropsychiatric symptoms.

Ссылка для цитирования: Рагимова А.А., Самушия М.А., Иволгин А.Ф., Смоленцева И.Г. Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона на немоторной стадии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 45-56.

Болезнь Паркинсона (БП) встречается у 0.5–5% лиц старше 65 лет [1,2]. БП — клинически гетерогенное заболевание, что отображает неоднородность последовательности вовлечения структур головного мозга в дегенеративный процесс [3,4]. Немоторные симптомы встречаются у 60–100% пациентов с БП [5]. Согласно исследованию С. Juri (2006), немоторная манифестация заболевания присутствовала у 81.5% пациентов, 1 ведущий симптом имелся в 25.8% случаев, 2 симптома — в 25%, 3 и более симптомов — в 30.7%. Нейропсихические проявления присутствовали в 50,8% случаев, когнитивные нарушения — в 30.6%, вегетативные нарушения — у 43.5%, нарушения сна — у 54.8% пациентов [6]. По данным исследования L.M. Shahine (2014), информативными немоторными проявлениями БП являются: изменение функции обоняния, нарушения быстрой фазы сна, повышение дневной сонливости, нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также ряд нейропсихических симптомов: тревога, снижение настроения, характерологические изменения [7]. Хотя нейропсихические симптомы при БП встречаются реже, чем при деменции с тельцами Леви и болезни Альцгеймера, комплексное психиатрическое изучение больных с БП продиктовано негативным влиянием невролого-психопатологических проявлений на течение нейродегенеративного процесса, качество жизни и тяжесть симптомов БП. Пациенты с БП и с коморбидной психопатологической симптоматикой отличаются большей «хрупкостью», нежели пациенты без нее. У пациентов с БП и коморбидной психопатологической симптоматикой чаще наблюдаются парадоксальные ответы на медикаменты, а также делирии [8, 9]. У пациентов с БП зарегистрировано повышение частоты обращения за психиатрической помощью в премоторный период заболевания, а у пациентов с психическими заболеваниями повышен риск манифестации БП [10]. Несмотря на коморбидность БП и ряда психических нарушений, внимание клиницистов акцентировано на моторной сфере, а психопатологическая симптоматика остается нераспознанной, в том числе за счет симптоматического «перекрытия» психиатрических и моторных жалоб [11]. Отмечается расхождение взглядов на вопрос происхождения нейропсихических симптомов БП. С одной стороны, существует подход, основанный на делении жалоб в зависимости от действия дофаминергической терапии: симптомы периода «OFF» (период отсутствия действия препарата) и «ON» (период действия препарата). На начальных стадиях заболевания для периода «OFF» характер-

ны снижение исполнительных функций, утомляемость, тревожные и депрессивные расстройства, которые по мере прогрессирования заболевания замещаются на деменцию, болевые ощущения, выраженные тревожные расстройства. В период «ON» на ранних этапах заболевания могут отмечаться расстройства импульс-контроля, депрессия, в то время как на поздних стадиях в связи с истощением нейрогуморальных ресурсов головного мозга преобладают галлюцинаторные расстройства, психозы [12].

С другой стороны, согласно теории Н. Braak (2004), премоторные симптомы при БП возникают в среднем за 17 лет до появления первых моторных симптомов за счет поражения недофаминергической системы головного мозга и дисфункции мезокортико-лимбических и стриарных кругов [4, 7, 12–14].

Изменение личностных свойств как характеристика премоторной фазы

Особые «преморбидные» личностные черты, характерные для пациентов с БП, наблюдались разными авторами начиная с 1913 г.: описаны ананкастные, зависимые, паранойяльные и ригидные дименсии с низким эмоциональным интеллектом и склонностью к «подавлению» или вытеснению эмоциональных переживаний [15–22]. Подобные характеристики получили подтверждение при изучении рабочего маршрута больных. Будущие пациенты с БП лучше справлялись с организаторской работой, трудовой деятельностью в рамках регламентированных правил, не были склонны к творческому исполнению задания, построению теоретических концепций и обману, реже выказывали карьерные амбиции [23–29].

Согласно ретроспективным исследованиям объективного анамнеза у пациентов с БП выявлены черты самоконтроля, ригидности, интроверсии, зависимости от оценки и мнения окружающих, тревоги задолго до появления первых симптомов паркинсонизма [30, 31].

При использовании метрических инструментов данные о личностных характеристиках значительно раличались в зависимости от применяемых опросников. Так, при применении опросника Big Five Model (BFM) («Опросник большой пятерки», валидизирован в РФ) преимущественно описывались черты нейротизма и снижения характеристик экстраверсии, в то время как при применении Cloninger Psychobiological Model (CPM) («Психологическая модель Клонеджера», нет валидации в РФ) отмечалось снижение функции поиска новизны и повышение избега-

ния вредности [32–34]. Несмотря на обилие работ, использующих описанные выше опросники, отмечается редкое применение инструментов, позволяющих рассмотреть «паркинсоническую личность» в соответствии с критериями DSM [35]. По данным А. Nicoletti (2013), было отмечено накопление обсессивно-компульсивных черт у пациентов с БП по сравнению с сопоставимой по возрасту группой контроля и их распространенность увеличивалась с увеличением возраста и давности болезни. Подобное накопление обсессивно-компульсивных черт отмечается только при прогрессирующем супрануклеарном параличе, что может свидетельствовать о дисфункции лобно-стриатальных путей до начала заболевания [36, 37].

Благодаря прогрессу нейронаук стало доступно больше данных, подтверждающих прямое влияние БП на личность. Например, у пациентов с БП, не получавших терапию, подкорковая атрофия коррелировала с расторможенностью поведения, атрофия зоны островка — с апатией [38]. Типичные для пациентов с БП личностные характеристики имеют также нейрогуморальные корреляты: характеристика поиска новизны ассоциирована с дофаминергической системой, избегание ущерба — с серотонинергической активностью и функционированием орбитофронтальной, теменной и затылочной коры, зависимость от вознаграждения — с норадренергической активностью [38].

Изменения функции поиска новизны изучены и на модели формирования привычек, т.е. действий, обусловленных определенной моделью поведения (model-based decision making) [39]. При подъеме уровня дофамина (путем введения L-допа) повышается вероятность совершения «привычных» действий, что подтверждено с помощью нейровизуализационных исследований, которые показали, что только увеличение активности латеральной префронтальной коры обуславливает привычное поведение, а повышение плотности дофамина в вентральном стриатуме увеличивает свободное от модели поведение (model-free decision making) [40, 41].

Именно нарушения в привычном поведении считаются вовлеченными в патологический процесс у пациентов с БП. Так, по данным М.Е. Sharp (2015), на модели машинного обучения показано, что у пациентов в период «OFF» ухудшалась функция оперативной памяти при сохранении функции предсказания негативного результата, исходя из окружающей обстановки. Нарушение прогнозирования отрицательного результата и увеличение реакции на него обусловлено

уменьшением ингибирующего действия серотонина на дофаминергическую систему головного мозга [39, 43].

Становление премоторной фазы БП также характеризуется изменением субъективного восприятия собственного тела, физического здоровья и собственных возможностей: пациенты с БП чаще предъявляют жалобы на слабость и утомляемость в сочетании с ощущением несостоятельности, неспособности контролировать как тело, так и собственную волю к действиям [42]. Нарушение самовосприятия у пациентов с БП коррелирует с психическим статусом пациента и включает в себя изменения во внутренней оценке энергетических резервов, нарушения в зрительном анализаторе, снижение ощущения громкости собственного голоса, притупление вкусовых и обонятельных стимулов (которые зависят не только от нарушения работы рецепторов, но от снижения пластичности дофаминергической системы в ответ на положительные стимулы) [15, 42].

Фактором, определяющим трудность диагностики изменений психической деятельности в период становления заболевания, является алекситимия (трудность распознавания как собственных, так и посторонних эмоций) — у 26% пациентов с диагностированной БП и 21% пациентов в начальной стадии заболевания [14]. Наиболее распространена «лобная» теория происхождения алекситимии, которая подтверждается нарушением выполнения зрительно-пространственных, исполнительных и невербальных заданий при нейрокогнитивном тестировании [42].

Тревога и спектр тревожных расстройств

Тревога встречается на всех этапах БП: от премоторного периода до выраженных стадий болезни [11, 45, 46]. В классическом «Эссе о дрожательном параличе» J. Parkinson была отмечена важность симптомов тревоги в динамике БП [47].

Факторами, предрасполагающими к появлению спектра тревожных расстройств у пациентов с БП, являются раннее начало БП, мужской пол, наличие выраженных симптомов поствертебральной нестабильности, а также высокие дозировки дофаминергической терапии. Согласно результатам эпидемиологических исследований, пациенты с БП более склонны к развитию тревожных расстройств и приему анксиолитических средств до установления диагноза по сравнению с популяцией соответствующего возраста [48]. Распространенность тревожных расстройств у пациентов с БП составляет до 60%, однако тревога остается нераспознанной за счет сходства симпто-

мов с неврологическим заболеванием и коморбидности с депрессивными расстройствами — у 92% пациентов с БП с диагностированной тревогой было выявлено депрессивное расстройство, а у 62% депрессивных пациентов с БП — тревожное расстройство [11, 30, 49, 50]. Подобное перекрывание симптомов объясняется общим нейробиологическим субстратом: дегенерацией подкорковых ядер, дофаминовых, норадренергических и серотониновых путей в контурах лобно-базальных ганглиев со специфической потерей дофаминергической и норадренергической иннервации в *locus coeruleus* и лимбической системе головного мозга [51]. Несвоевременное распознавание тревожных жалоб у склонных к соматизации пациентов ведет к повышенной обращаемости за медицинской помощью. Влияние тревоги на течение БП, качество жизни и адаптацию пациента более существенно, чем когнитивное снижение: до 67% больных БП отмечали негативное влияние тревожных расстройств на моторные симптомы [52–55]. При исследовании тревожных пациентов с БП у 36% тревога манифестировала до начала заболевания и у 64% — после постановки диагноза. До начала моторных симптомов БП паническое расстройство встречалось в 17.8%, агорофобия — в 14.4% [56, 57]. По данным исследования В.К. Gultekin (2014), у 42.5% пациентов с БП обнаружены признаки агорофобии, при этом у 8.8% ($n=3$) она существовала и до манифестации БП; у 26.5% ($n=34$) отмечались симптомы социальной фобии, из которых 16,4% получали терапию СИОЗС в домотормном периоде; у 52.9% ($n=18$) — генерализованного тревожного расстройства; у 17.6% ($n=6$) — панического расстройства [58, 59].

Аффективные расстройства

Депрессивные расстройства при БП встречаются в 20–35%, а риск возникновения за период одного года болезни составляет 18%. История депрессивных расстройств в течение 10 лет является достоверным фактором риска возникновения БП наряду с воздействием гербицидов и наследственностью [59]. В исследовании А.Ф. Leentjens (2013) показано, что депрессия в анамнезе у пациентов с БП встречалась в 9.2% по сравнению с 4% в группе контроля [60, 61]. При изучении 1358 пациентов с БП, депрессия выявлена у 14%, тогда как в 67 570 наблюдений здоровой, сопоставимой по возрасту группы контроля она встречалась только у 0.38%. Факторами риска возникновения депрессивных расстройств являются женский пол, тяжесть двигательных симптомов, трудности дозировки дофаминергических препа-

ратов, снижение когнитивных функций/деменция, психотические эпизоды, беспокойство и нарушение сна [48]. Большой депрессивный эпизод чаще отмечается до манифестации БП — в 27.8%, дистимия — в 7.8%, малая депрессия — в 7.8% наблюдений [57, 58].

Как и в случае спектра тревожных расстройств, отмечается клиническая гетерогенность депрессивных расстройств при БП, в частности, авторы выделяют расстройство адаптации как реакция в ответ на постановку диагноза, большое депрессивное расстройство, дистимию [48]. Отмечается снижение дофаминергического обмена в лимбической системе головного мозга, таламуса, уменьшение норадренергической иннервации голубого ядра, уменьшение серотониновой иннервации переднего мозга [52].

Гипомания и мания в структуре биполярного аффективного расстройства (БАР), предвещающего манифестацию БП, является редкостью, однако в литературе имеются данные о единичных клинических случаях [10, 62]. По данным зарубежной литературы, распространенность БАР варьирует от 1% в случае БАР I до 5% при БАР II, примечательно, что как маниакальные, так и гипоманиакальные эпизоды были зафиксированы больными или ухаживающими за ними лицами исключительно до манифестации моторных симптомов и не повторялись после начала дофаминергической терапии, у 3% из пациентов с БАР после манифестации БП отмечалось наступление депрессии, требующей медикаментозной терапии [63]. Своевременное выявление БАР позволяет своевременно получить информацию о повышенном риске расстройств импульсного контроля, злоупотребления препаратами, развития лекарственной гипомании [64].

Шизофрения

Шизофрения и БП — социально значимые заболевания [65]. Оба заболевания вызывают преждевременную дезадаптацию и ухудшение социального функционирования. Как для шизофрении, так и для БП характерно нарастание негативных расстройств, зачастую определяющих качество жизни и остающихся нераспознанными в ходе рутинного клинического обследования. Общими для этих двух заболеваний являются симптомы апатии, снижения мотивации, способности к инициации действия, измененная эмоциональная реактивность, которые зачастую не отображают динамики неврологических нарушений (или в случае шизофрении позитивных расстройств), а имеют собственную динамику и предвещают появление позитивных/моторных

симптомов. В качестве нейрокогнитивного субстрата появления негативных расстройств представляется теория изменения в контроле внимания за выделением основной информации из общего потока информации («salience dysregulation» англ.) [66]. Данные о сходных нарушениях в коннектоме головного мозга получены при нейровизуализационных исследованиях [67].

На данный момент отсутствуют данные о распространенности спектра эндогенных расстройств у пациентов с БП. При ретроспективном исследовании больных БП не обнаруживается связи между шизофренией и БП, однако при изучении больных психиатрических клиник отмечается накопление больных БП, которые до манифестации моторных симптомов обращались амбулаторно или госпитализировались в психиатрический стационар с диагнозом шизофрении. По данным Hsiu-Li Lin и соавт. (2014), 6.8% пациентов с шизофренией заболевают БП в течение 6 лет наблюдения. Своевременная диагностика дебюта неврологического заболевания крайне важна в связи с увеличением смертности у пациентов с коморбидной БП шизофренией. В качестве терапии психических расстройств у пациентов с БП в первую очередь предполагается назначение дофаминергических препаратов, а использование психотропных средств позволяет корректировать персистирующие симптомы [48].

Ниже представлены результаты собственно исследования особенностей аффективных заболеваний у пациентов в преморбиде БП, а также их личностные характеристики, предшествующие появлению моторных симптомов неврологического заболевания.

Цель исследования: изучение клинических особенностей аффективных расстройств, патохарактерологических черт у больных в продроме болезни Паркинсона в течение 10-15 лет до диагностики БП, а также их влияние на приверженность к лечению.

Задачи:

- 1) Установление преморбидной структуры личности больных аффективной патологией с последующим развитием БП.
- 2) Изучение особенностей аффективных расстройств на доманифестном этапе БП.
- 3) Уточнение особенностей клинической картины аффективных расстройств после установления диагноза БП и проявления моторных симптомов.
- 4) Изучение влияния личностных свойств и психических расстройств на приверженность к терапии.

- **Критерии включения:** информированное согласие; возраст до 85 лет при отсутствии признаков явного когнитивного снижения; 1-2.5 стадия по Хен-Яру; наличие аффективных расстройств в продромальной фазе БП за 0.5-10 лет до начала моторных признаков БП.
- **Критерии исключения:** тяжелая соматическая или психическая патология (психоз, выраженные когнитивные нарушения любого генеза); вторичная болезнь Паркинсона, развившаяся вследствие любого другого заболевания; наличие сопутствующего заболевания, требующего назначения гормонального/ хирургического лечения, планируемого в период исследования.

Материалы и методы

Исследованы 29 пациентов с недавно установленным диагнозом БП, у которых в продромальном периоде за 0.5-15 лет до начала моторных симптомов были зафиксированы в анамнезе аффективные расстройства. Средний возраст больных составил 69 ± 8.3 года; мужчин 14 (48.2%), женщин 15 (51.8%). Стадии заболевания по Хен-Яру: у 20 (69%) - 2-я стадия; у 9 (31%) - 2.5 стадия. Формы заболевания БП: у 22 - смешанная, у 3 - дрожательная, у 4 - акинетико-ригидная.

Исследование проводилось с помощью опросников:

- Торонтская шкала алекситимии (TAS).
- Личностный опросник Мини-мульти (Minimult questionnaire).
- Личностный опросник по критериям DSM-IV (SCID-II).
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).
- Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D).

При обследовании использовался клинико-психопатологический метод со сбором объективных сведений, всем пациентам проведен неврологический осмотр.

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации.

В связи с тем, что данное исследование является пилотным и требует дальнейшего набора материала и контрольной группы, статистическая обработка полученного материала на данный момент не является возможной.

Особенности депрессий в продроме БП

У всех обследованных больных с аффективной патологией в дебюте БП отмечалось позднее



Рис. 1. Распространенность соматических симптомов в рамках депрессивных фаз у пациентов в дебюте болезни Паркинсона (n=29).

начало первого эпизода аффективной симптоматики ($59 \pm 13,6$ года). Депрессия в продроме БП носила эндореактивный характер и отличалась большой выраженностью тревожных черт: ипохондрическая тревога имела место у 22 (75.8%), моральная ипохондрия (тревога за когнитивные способности) — у (27.5%), тревога по поводу симптомов БП — у 10 (34.4%), тревога по поводу общего состояния здоровья — у 4 (13.7%), панические атаки — у 5 (17.2%) пациентов. Для многих пациентов — $n=16$ (55.1%) были характерны чувство собственной измененности, неуверенность в когнитивных функциях, потребность в поддержке близкими, неуверенность в выполнении повседневных действий, что чаще всего выступало главной причиной увольнения с работы и сужению круга деятельности задолго до манифестации первых моторных симптомов.

Ощущение неуверенности в собственных силах зачастую сочеталось с апатией и утомляемостью, которые встречались при депрессиях в продромальном периоде у 12 (41.3%) и 23 (79.3%) пациентов соответственно. Апатия — $n=12$ (41.3%) была представлена снижением интереса к окружающим событиям трудностью эмоционального вовлечения и зачастую сопровождалась утомляемостью — $n=23$ (79.3%) и раздражительностью — $n=15$ (50%), которые возникли на фоне повышенных нагрузок с тенденцией к быстрому истощению умственных и физических сил.

Снижение способности к мотивационной деятельности — $n=14$ (48.2%) также сопровождалось ухудшению настроения в продромальном периоде. Если до аффективной фазы пациенты самостоятельно планировали и осуществляли списки ежедневных дел, то на фоне снижения настроения больше ответственности перекладывали на окружающих, реже отстаивали свою точку зре-

ния, принимались за масштабные проекты.

Соматизация и алекситимия (трудность распознавания как своих переживаний, так и эмоций посторонних) встречались в рамках личностных характеристик в преморбиде, а также прослеживались в структуре депрессий в продроме БП.

По данным Торонтской шкалы алекситимии (TAS) развернутые характерологические черты алекситимии на момент осмотра наблюдались у 15 (52%), субклинические черты — у 10 (34%), не отмечалось алекситимии у 4 (14%). На фоне снижения способности к осознанию собственных аффективных симптомов на фоне снижения настроения у пациентов отмечались распространенные симптомы соматизации (см. рис. 1).

По данным HADS самоопросник тревога наблюдалась у 29 (100%) пациентов, в то время как депрессия на момент осмотра встречалась лишь в 14 (48.3%) случаях. По данным HAMD (объективный опросник) депрессия наблюдалась у 19 (65.5%) больных. Возможная причина расхождения — высокий уровень алекситимии и трудности распознавания эмоций среди пациентов с БП, что, однако, требует дальнейшего изучения на больших выборках.

Среди изученных пациентов в продроме БП были отмечены следующие варианты аффективных заболеваний: дистимия у 4 (13.7%) циклотимия у 2 (6.8%), рекуррентное депрессивное расстройство у 10 (34.4%), единственный депрессивный эпизод у 13 (44.8%).

Дистимия $n=4$ (13.7%), длительность 11.5 ± 7.2 года

Проявления инициального этапа дистимии соответствовали клинической картине тревожной депрессии, сопровождающейся вегетативными пароксизмами по типу «панических атак».

Характерна также «сосредоточенность депрессивного самосознания на соматической сфере». Во всех случаях отмечался соматизированный характер дистимии (сердцебиение, головные боли, нарушения сна, снижение аппетита, запоры, метеоризм и т.д.) и высокий риск обострения хронической соматической патологии или манифестации (впервые) соматических заболеваний (гастрит, гастродуоденит, заболевания сетчатки, ГБ, пародонтоз и т.д.). В представленных случаях наблюдаются астенодинамические нарушения на фоне тревожных расстройств (падение активности, утомляемость, вялость, снижение жизненного тонуса – «динамическая астения» по Е.А.Осиповой).

Циклотимия $n=2$ (6.8%), длительность 5 ± 2.3 года

Клиническая картина полярных эпизодов была представлена эндореактивными симптомокомплексами. В ряду признаков циркулярной меланхолии в структуре первого депрессивного эпизода на первый план выступает витальная тоска, тревога с апатией и ангедонией с отчетливым суточным ритмом (усилением тоски в утренние часы), нарушением витальных функций (нарушение сна, снижение аппетита). Стойкий психогенный комплекс представлен доминированием ситуации потери близких, развода и т.д. со стойким персистированием тревожно-фобической симптоматики. В рамках гипоманиакального эпизода выявляется относительно равномерное, стабильное ускорение ассоциативных и моторных процессов с явлениями сенсорной гиперестезии, общим повышением витального тонуса, гиперактивностью. Наблюдается витализация аффекта с ощущением прилива сил, энергии, чувством омоложения, ощущением «сверхвозможностей». Отмечается сокращение потребности во сне (до 5-6 ч в сутки), повышенная работоспособность, расширение сферы деятельности, но в пределах конвенциональных норм. В структуре последнего депрессивного эпизода (перед диагностикой БП) выступают астенодинамические нарушения (падение активности, утомляемость, вялость, снижение жизненного тонуса) на фоне тревожных опасений, адресованных событиям будущего (предчувствие беды, боязнь неприятностей).

Рекуррентное депрессивное расстройство $n=10$ (34.4%), длительность 7 ± 3.2 года

В представленных 10 случаях (34.4%) психопатологические расстройства манифестируют после психотравмирующей ситуации (переезд, развод,

смерть близкого родственника, конфликт на работе и т.п.). В 8 случаях (27.6%) наблюдались 2 депрессивных эпизода, в 2 случаях (6.8%) – 3. Длительность первой депрессивной фазы варьировала от 3 до 14 мес. (в среднем 8.64 ± 2.39 мес.). Во всех случаях наблюдалась симптоматическая ремиссия средней длительности – 3.25 года \pm 8.06 мес. Средняя длительность второй депрессивной фазы составила 14.27 ± 3.6 мес.

Последняя депрессивная фаза возникала за 10 ± 3.7 мес. до появления первых моторных симптомов.

Единственный депрессивный эпизод $n=13$ (44.8%), длительность 2 ± 0.7 года

Единственный депрессивный эпизод отличался реактивной природой и возникал после значимых психотравмирующих ситуаций (смерть родственника, увольнение с работы, развод), отличался преобладающими апатическими чертами, на фоне которых нарастала замедленность движений, появлялись психосоматические симптомы, которые длительно воспринимаются врачами-клиницистами как проявление аффективного, а не неврологического заболевания: потеря аппетита, нарушение работы ЖКТ, подъемы АД, нарушения сна. К врачу-неврологу данные пациенты попадали на фоне выраженных моторных симптомов, которые зачастую не воспринимались пациентами как что-то болезненное, а расценивались в качестве проявлений перенесенного депрессивного эпизода.

Личностные особенности

Личностные особенности были исследованы с помощью личностного опросника Мини-мульти (Minimult questionnaire) и личностного опросника по критериям DSM-IV (SCID-II).

У 13 (44.8%) пациентов при использовании SCID-II регистрировалось обсессивно-компульсивное расстройство личности, что хорошо согласуется с данными литературы, обсужденными выше в рамках настоящей публикации. Существенно реже фиксировалось истерическое расстройство личности – $n=4$ (13.8%). С примерно равной небольшой частотой также были выявлены параноидное – $n=3$ (10.3%), шизо-типическое – $n=3$ (10.3%), шизоидное – $n=3$ (10.3%) и избегающее – $n=3$ (10.3%) расстройства личности.

Результаты опросника Мини-мульти (рис. 2) в целом подтверждают данные, полученные при использовании SCID-II с пиком по шкале психастении. Второй пик по шкале ипохондрии характеризует не личность как таковую, а особенность



Рис. 2. Результаты опросника Мини-мульти. Среднее значение показателей для всех пациентов (n=29).

реагирования на болезнь. При этом отдельного обсуждения заслуживают пики по шкалам лживости и коррекции при относительно низком уровне шкалы достоверности. В свете особенностей личности пациентов с БП можно предположить, что такие результаты связаны не с собственно лживостью, а со склонностью давать социально приемлемые ответы и ориентироваться на общественные нормы.

Важным следствием полученных результатов является тот факт, что выявление личностных особенностей пациентов с БП должно осуществляться с привлечением клинического опроса, позволяющего скорректировать неизбежные у таких пациентов систематические искажения результатов опросников.

Расстройства сна при БП

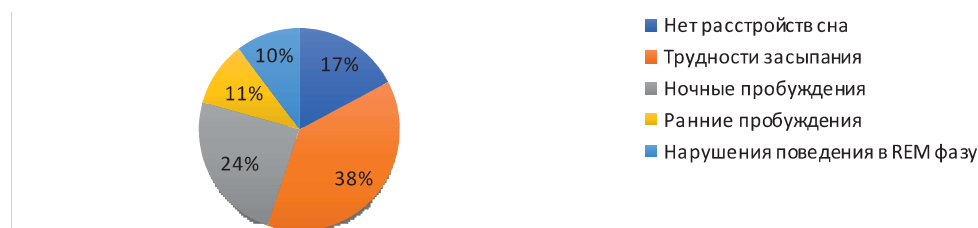


Рис. 3. Расстройства сна при начальных стадиях БП (n=29).



Рис. 4. Реакция на диагноз болезни Паркинсона (n=29).

До включения в настоящее исследование расстройства сна были диагностированы у 5 (17,2%) пациентов, терапию по поводу расстройств сна принимали только 2 (6,8%). Столь низкие по-

казатели, вероятно, связаны с тем, что в настоящем исследовании использовалось подробное клинико-психопатологическое обследование, которое не применялось у пациентов настоящей выборки в рутинной клинической практике.

При ретроспективной оценке было выявлено, что нарушения сна чаще формировались за несколько лет до дебюта БП — за 1-2 года в 12 наблюдениях (41,3%) и за 3-5 лет в 10 наблюдениях (34,4%), всего у 22 (75,8%) пациентов выборки, что позволяет считать их в ряде случаев одним из продромальных симптомов БП.

На момент осмотра нарушения ночного сна были отмечены у большинства пациентов — 24 (82,7%). Структура инсомнических расстройств в изученной выборке была неоднородной. Наиболее часто отмечались трудности при засыпа-

нии — у 11 (38%), пробуждения в течение ночи и ранние окончательные пробуждения регистрировались реже - у 7 (24%) и 3 (10,3%) пациентов соответственно. Наконец, в 3 (10,3%) случаях со-

слов больных и их родственников были зарегистрированы симптомы, относящиеся к нарушениям поведения в REM-фазу сна: повышенная двигательная активность, снохождение, сноговорение (рис. 3).

При оценке типа реагирования на диагноз БП была выявлена высокая распространенность диссоциативного отношения к болезни. В 11 (38%) случаях регистрировались легкие диссоциативные реакции, не сопровождающиеся поведенческими нарушениями. Клинически такие реакции характеризовались так называемой «позой бравого солдата», при которой на первый план выходили наигранные сомнения в серьезности диагноза, попытки убедить себя, родственников и медицинский персонал в том, что болезнь не представляет собой существенной угрозы для благополучия. При детальном клиническом обследовании у таких пациентов все же определялись явления латентной тревоги и лабильность аффекта – транзиторные нарушения засыпания, раздражительность, избирательное избегание информации, касающейся неврологической патологии.

В 5 (17%) случаях были выявлены более тяжелые диссоциативные реакции, в структуре которых отмечались явления избегания/откладывания. Такие пациенты изредка посещали неврологов, в основном во время госпитализации в соматический стационар по другой причине, отказывались верить в поставленный диагноз. Несмотря на наличие очевидных неврологических симптомов (падения, брадикинезия, тремор), отказывались принимать терапию вопреки положительному эффекту от ее использования.

Реагирование в пределах ресурсов личности (гармоническое) было выявлено в 10 (35%) наблюдениях. У 3 пациентов (10.3%) были зарегистрированы явления ипохондрии здоровья – охотное согласие на дополнительные, в том числе ненужные, обследования, стремление получить максимально эффективное лечение, игнорирование возможных побочных эффектов терапии.

Суммарная распространенность диссоциации – $n=16$ (55%) в выборке пациентов с БП существенно превышает таковую при большинстве соматических заболеваний и сопоставима с онкологической практикой, где диссоциация регистрируется наиболее часто [68,69]. Также заслуживает упоминания тот факт, что у всех пациентов выборки в анамнезе были хронические соматические заболевания (сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические), но даже при их большой тяжести ни у одного из пациентов не выявлено диссоциативного реагирования на них. В связи с этим высокая частота диссоциации при БП не

может быть объяснена только семантикой и тяжестью неврологической патологии, а данный вопрос заслуживает дополнительного изучения.

Приверженность к терапии

Среди пациентов настоящей выборки, у которых БП началась с психиатрических симптомов, степень приверженности к терапии была невысокой. Лишь 17 (58.6%) пациентов придерживались рекомендованной неврологом схемы приема противопаркинсонической терапии. В остальных случаях – $n=12$ (41.3%) имели место как пропуски терапии, так и манипулирование лечением со злоупотреблением дофаминергическими препаратами. При этом наиболее склонными к злоупотреблению дофаминергической терапией были пациенты с истерическими – $n=3$ (10.3%) и шизотипическими личностными чертами – $n=2$ (6.9%), обостренно ощущающие эффект от стимуляции дофаминовых рецепторов.

Назначаемая терапия после осмотра

На момент осмотра лишь 5 (17.2%) больных принимали психофармакотерапию (антидепрессивные, противотревожные препараты), остальные пациенты – $n=24$ (82.7%), несмотря на наличие показаний (депрессия, инсомния и т. д.), терапию не получали. Из этих 24 пациентов психофармакотерапия была назначена в 22 случаях (75.8%), у 2 пациентов было зарегистрировано улучшение психического статуса на фоне начала приема или коррекции противопаркинсонической терапии. С учетом анализа соотношения безопасности и эффективности пациентам назначались преимущественно антидепрессанты из группы СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин) – $n=11$ (38%), а также тразадон (антагонист рецепторов серотонина/ингибитор обратного захвата серотонина) – $n=11$ (38%). Для коррекции тревожных расстройств и инсомнии также в малых дозах использовался кветиапин, один из двух антипсихотиков, разрешенных для применения при БП, – $n=5$ (17.2%).

Выводы

1. В группе больных с БП чаще диагностировались личностные преморбидные особенности в рамках РЛ кластера С (обсессивно-компульсивное и избегающее РЛ) – 48%, что соответствует международным публикациям.
2. Аффективные расстройства в продромальном периоде БП представлены дистимией – $n=4$ (13.7%), циклотимией – $n=2$ (6.8%), рекуррентным депрессивным расстройством

- $n=10$ (34.4%), единственным депрессивным эпизодом – $n=13$ (44.8%), что несколько больше, чем в зарубежных публикациях, где большой депрессивный эпизод отмечался в 27.8%, а дистимия – в 7.8% случаев.
- Аффективные расстройства при БП характеризуются поздним началом, преобладанием тревоги, астенопатических расстройств, а также высоким уровнем алекситимии и соматизации.
 - В нашем исследовании впервые была отмечена связь личностных черт и приверженности к терапии: наименее комплаентными являются пациенты с истерическими – $n=3$ (10.3%) и шизотипическими личностными чертами – $n=2$ (6.9%) из всех $n=12$ (41.4%).
 - Была отмечена высокая распространенность диссоциативных реакций (55%) в ответ на постановку диагноза БП, сопоставимая с таковой в онкологической практике.

Литература

- Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18(8): 509-509. doi:10.1038/nrn.2017.91.
- Rijk M.C.D., Tzourio C., Breteler M.M. et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinsons disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinsons disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1997; 62(1): 10-15. doi:10.1136/jnnp.62.1.10.
- Klein J., Rolinski M., Griffanti L. et al. Cortical structural involvement and cognitive dysfunction in early Parkinsons disease. *NMR Biomed.* 2018; 31(4). <https://doi.org/10.1002/nbm.3900>.
- Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U, Bratzke H., Tredici K.D. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1): 121-134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9.
- Khegai O., Selyanina N. Comparative characteristics of non-motor manifestations of Parkinson disease in men and women. *Med. Almanac.* 2018. doi:10.21145/2499-9954-2018-5-120-122.
- Juri C.C., Chaná C.P. Levodopa for Parkinson's disease: What have we learned? *Rev. Med. Chil.* 2006; 134(7): 893-901.
- Chahine L.M., Stern M.B. Characterizing Premotor Parkinsons Disease: Clinical Features and Objective Markers. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2014; 1(4): 299-306. doi:10.1002/mdc3.12062.
- Chiu P-Y., Tsai C-T., Chen P-K., Chen W-J., Lai T-J. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Dementia Are More Similar to Alzheimer's Disease than Dementia with Lewy Bodies: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2016; 11(4). doi:10.1371/journal.pone.0153989.
- Lubomski M., Rushworth R.L., Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinsons disease: a large Australian retrospective study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2014; 86(3): 324-330. doi:10.1136/jnnp-2014-307822
- Lin H-L., Lin H-C., Chen Y-H. Psychiatric diseases predated the occurrence of Parkinson disease: a retrospective cohort study. *Ann. Epidemiol.* 2014; 24(3): 206-213. doi:10.1016/j.annepidem.2013.12.010.
- Han J.W., Ahn Y.D., Kim W-S. et al. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinsons Disease. *J. Korean. Med. Sci.* 2018; 33(47). doi:10.3346/jkms.2018.33.e300.
- Fuente-Fernández R.D.L. Imaging of Dopamine in PD and Implications for Motor and Neuropsychiatric Manifestations of PD. *Front. Neurol.* 2013; 4: 90 doi:10.3389/fneur.2013.00090.
- Kim S.R., Nho J-H., Nam J-H. Relationships among Type-D personality, symptoms and quality of life in patients with ovarian cancer receiving chemotherapy. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2017; 39(4): 289-296. doi:10.1080/0167482x.2017.1372416.
- Poletti M., Frosini D., Pagni C. et al. Alexithymia Is Associated with Depression in de novo Parkinson's Disease. *Psychother. Psychosom.* 2011; 80(4): 251-253. doi:10.1159/000322029.
- Созинова Е.В. Личность пациента с болезнью Паркинсона. Лечение заболеваний нервной системы. 2010; 1(3): 29-33 [Sozinova E.V. Personality of patient with Parkinson's disease. *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy.* 2010; 1(3): 29-33. In Russian].
- Poewe W. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease. *New Vistas in Drug Research Early Markers in Parkinson's and Alzheimer's Diseases.* 1990: 23-30. doi:10.1007/978-3-7091-9098-2_4
- Lit A.C. Man behind a mask. An analysis of the psychomotor phenomena of Parkinsons disease. *Acta Neurol. Belg.* 1968; 68: 863-874.
- Machover S. Rorschach Study on the Nature and Origin of Common Factors in the Personalities of Parkinsonians. *Psychosom. Med.* 1957; 19(4): 332-338. doi:10.1097/00006842-195707000-00010.
- Prichard J.S., Schwab R.S., Tillmann W.A. The Effects of Stress and the Results of Medication in Different Personalities with Parkinson's Disease. *Psychosom. Med.* 1951; 13(2): 106-111. doi:10.1097/00006842-195103000-00003
- Booth G. Psychodynamics in Parkinsonism. *Psychosom. Med.* 1948; 10(1): 1-14. doi:10.1097/00006842-194801000-00001.
- Sands I.J. The type of personality susceptible to Parkinson's disease, *J. Mt. Sinai Hosp.* 1942; 9: 792-794.
- Jelliffle S.E. The Parkinsonian Body Posture. *J. Nervous. Mental. Dis.* 1940; 91(5): 663.
- Sullivan K.L., Mortimer J.A., Wang W. et al. Occupational Characteristics and Patterns as Risk Factors for Parkinson's Disease: A Case Control Study. *J. Parkinsons Dis.* 2015; 5(4): 813-820. doi:10.3233/jpd-150635.
- Rosen J.B., Brand M., Polzer C. et al. Moral decision-making and theory of mind in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2013; 27(5): 562-572. doi:10.1037/a0033595
- Gatto N.M., Bordelon Y., Gatz M., Ritz B. Personality Characteristics and Motor Skills Attributed to Occupations in Parkinson Disease. *Cogn Behav Neurol.* 2011; 24(1): 18-25. doi:10.1097/wnn.0b013e318218c5eb.
- Abe N., Fujii T., Hirayama K. et al. Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behaviour. *Brain.* 2009; 132(5): 1386-1395. doi.org/10.1093/brain/awp052.
- Schneider J.S. Behavioral persistence deficit in Parkinsons disease patients. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14(3): 300-304. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01647.x.
- Hooker C., Roese N.J., Park S. Impoverished Counterfactual Thinking is Associated with Schizophrenia. *Psychiatry.* 2000; 63(4): 326-335. doi:10.1080/00332747.2000.11024925.
- Ward C.D., Duvoisin R.C., Ince S.E. et al. Parkinsons disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology.* 1983; 33(7): 815-815. doi:10.1212/wnl.33.7.815
- Menza M.A., Robertson-Hoffman D.E., Bonapace A.S. Parkinsons disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biol. Psychiat.* 1993; 34(7): 465-470. doi:10.1016/0006-3223(93)90237-8.
- Duvoisin R.C., Eldridge R., Williams A. et al. Twin study

- of Parkinson disease. *Neurology*. 1981; 31(1): 77-77. doi:10.1212/wnl.31.1.77
32. Cerasa A. Re-examining the Parkinsonian Personality hypothesis: A systematic review. *Pers. Individ. Dif.* 2018; 130: 41-50. doi:10.1016/j.paid.2018.03.045.
33. Baig F., Lawton M.A., Rolinski M. et al. Personality and addictive behaviours in early Parkinsons disease and REM sleep behaviour disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 37: 72-78. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.01.017.
34. Volpato C., Signorini M., Meneghello F., Semenza C. Cognitive and Personality Features in Parkinson Disease: 2 Sides of the Same Coin? *Cogn Behav Neurol*. 2009; 22(4): 258-263. doi:10.1097/wnn.0b013e3181c12c63
35. Luca A., Nicoletti A., Mostile G., Zappia M. The Parkinsonian Personality: More Than Just a "Trait." *Front. Neurol*. 2019; 9. doi:10.3389/fneur.2018.01191.
36. Nicoletti A., Luca A., Raciti L. et al. Obsessive Compulsive Personality Disorder and Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2013; 8(1). doi:10.1371/journal.pone.0054822.
37. Fineberg N.A., Potenza M.N., Chamberlain S.R. Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 35(3): 591-604. doi:10.1038/npp.2009.185.
38. Stallings M.C., Hewitt J.K., Cloninger C.R. et al. Genetic and environmental structure of the Tridimensional Personality Questionnaire: Three or four temperament dimensions? *J Personal Social Psychol*. 1996; 70(1): 127-140. doi:10.1037/0022-3514.70.1.127.
39. Heinz A. *A New Understanding of Mental Disorders: Computational Models for Dimensional Psychiatry*. Cambridge, MA: MIT press; 2017.
40. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D. et al. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. *JAMA Psychiat*. 2013; 70(9): 913. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.19.
41. Deserno L., Huys Q.J.M., Boehme R. et al. Ventral striatal dopamine reflects behavioral and neural signatures of model-based control during sequential decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(5): 1595-1600. doi:10.1073/pnas.1417219112.
42. Costa A., Peppe A., Carlesimo G.A. et al. Alexithymia in Parkinsons disease is related to severity of depressive symptoms. *Eur J Neurol*. 2006; 13(8): 836-841. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01216.x.
43. Sharp M.E., Foerde K., Daw N.D., Shohamy D. Dopamine selectively mediates 'model-based' reward learning: a computational approach. *Brain*. 2015; 139(2): 355-364. doi:10.1093/brain/awv347.
44. Sieurin J., Gustavsson P., Weibull C.E. et al. Personality traits and the risk for Parkinson disease: a prospective study. *Eur. J. Epidemiol*. 2015; 31(2): 169-175. doi:10.1007/s10654-015-0062-1.
45. Lahey B.B. Public health significance of neuroticism. *Am. Psychol*. 2009; 64(4): 241-256. doi:10.1037/a0015309.
46. Bell I.R., Amend D., Kaszniak A.W. et al. Trait shyness in the elderly: evidence for an association with Parkinson's disease in family members and biochemical correlates. *J. Geriatr. Psychiat. Neurol*. 1995; 8: 16-22.
47. Chen J.J., Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther Adv Neurol. Disord*. 2013; 7(1): 52-59. doi:10.1177/1756285613495723.
48. Weisskopf M.G., Chen H., Schwarzschild M.A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinsons disease. *Mov. Disord*. 2003; 18(6): 646-651. doi:10.1002/mds.10425.
49. Valli M., Mihaescu A., Strafella A.P. Imaging behavioural complications of Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav*. 2017; 13(2): 323-332. doi:10.1007/s11682-017-9764-1.
50. Broen M.P.G., Narayan N.E., Kuijf M.L. et al. Prevalence of anxiety in Parkinsons disease: A systematic review and meta analysis. *Mov. Disord*. 2016; 31(8): 1125-1133. doi:10.1002/mds.26643.
51. Remy P., Doder M., Lees A. et al. Depression in Parkinsons disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005; 128(6): 1314-1322. doi:10.1093/brain/awh445.
52. Wiesli D., Meyer A., Fuhr P., Gschwandtner U. Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2017; 7(3): 297-308. doi:10.1159/000478849.
53. Siciliano M., Trojano L., Micco R.D. et al. Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 45: 63-68. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.10.004.
54. Carrozzino D., Morberg B.M., Siri C. et al. Evaluating psychiatric symptoms in Parkinsons Disease by a clinimetric analysis of the Hopkins Symptom Checklist (SCL-90-R). *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat*. 2018; 81: 131-137. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.10.024.
55. Timpka J., Svensson J., Nilsson M.H. et al. Workforce unavailability in Parkinsons disease. *Acta Neurol. Scandinav*. 2016; 135(3): 332-338. doi:10.1111/ane.12602.
56. Dissanayaka N.N., White E., O'Sullivan J.D. et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2014; 29(8): 967-975. doi:10.1002/nbm.3900.
57. Dissanayaka N.N., Osullivan J.D., Pachana N.A. et al. Disease-specific anxiety symptomatology in Parkinsons disease. *Int Psychogeriatr*. 2016; 28(7): 1153-1163. doi:10.1017/s1041610215002410
58. Ozdilek F.B., Bestepe E.E., Gultekin B.K. Social phobia in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors. *Neuropsychiat. Dis. Treat*. 2014; 829. doi:10.2147/ndt.s62942.
59. Behari M., Srivastava A.K., Das R.R., Pandey R. Risk factors of Parkinsons disease in Indian patients. *J. Neurol. Sci*. 2001; 190(1-2): 49-55. doi:10.1016/s0022-510x(01)00578-0.
60. Leentjens A.F., Akker M.V.D., Meusemackers J.F. et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinsons disease: A register study. *Mov. Disord*. 2003; 18(4): 414-418. doi:10.1002/mds.10387
61. Schuurman A.G., Akker M.V.D., Ensink K.T. et al. Increased risk of Parkinsons disease after depression: A retrospective cohort study. *Neurology*. 2002; 58(10): 1501-1504. doi:10.1212/wnl.58.10.1501.
62. Novaretti T.M., Novaretti N., Tumas V. Bipolar disorder, a precursor of Parkinsons disease? *Dement Neuropsychol*. 2016; 10(4): 361-364. doi:10.1590/s1980-5764-2016dn1004018.
63. Kummer A., Dias F.M.V., Cardoso F., Teixeira A.L. Low frequency of bipolar disorder, dopamine dysregulation syndrome, and punding in Brazilian patients with Parkinsons disease. *Braz. J. Psychiat*. 2010; 32(1): 62-65. doi:10.1590/s1516-44462010000100012.
64. Weintraub D., David A.S., Evans A.H. et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinsons disease. *Mov Disord*. 2014; 30(2): 121-127. doi:10.1002/mds.26016.
65. Andlin-Sobocki P., Rossler W. Cost of psychotic disorders in Europe. *Eur. J. Neurol*. 2005; 12(s1): 74-77. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01198.x.
66. Winograd-Gurvich C., Fitzgerald P., Georgiou-Karistianis N., Bradshaw J., White O. Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinsons disease. *Brain Resh Bull*. 2006; 70(4-6): 312-321. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.06.007.
67. Pläschke R.N., Cieslik E.C., Müller V.I. et al. On the integrity of functional brain networks in schizophrenia, Parkinsons disease, and advanced age: Evidence from connectivity-based

single-subject classification. *Hum Brain Mapping*. 2017; 38(12): 5845-5858. doi:10.1002/hbm.23763.

68. Смуглевич А.Б., Иванов С.В., Мясникова Л. К., Двойников С.Ю., Самушия М.А., Петелин Д.С. Диссоциативные расстройства в онкологии: психопатология, аспекты коморбидности с расстройствами личности. *Психические расстройства в общей медицине*. 2014;3-4:4-14 [Smulevich A.B., Ivanov S.V., Mjasnikova L.K., Dvoynikov S.Ju., Samushija M.A., Petelin D.S. Dissociative disorders in oncology: psychopathology, aspects of comorbidity with personality disorders. *Psichicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2014;3-4:4-14. In Russian].

69. Иванов С. В., Петелин Д. С. Типология нозогенных реакций с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях. *Психические расстрой-*

ства в общей медицине. 2016;3:17-25 [Ivanov S.V., Petelin D.S. Typology of nosogenic reactions with auto-aggression phenomena (delay phenomenon) in malignant tumors. *Psichicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2016; 3: 17-25. In Russian].

Конфликт интересов отсутствует
