

На правах рукописи



Махмудова Гюльнара Жамидиновна

Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Нодель Марина Романовна

Официальные оппоненты:

Смоленцева Ирина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, профессор кафедры

Богданов Ринат Равилевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт усовершенствования врачей, кафедра неврологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Защита диссертации состоится «15» ноября 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ208.001.24

доктор медицинских наук, профессор



Зиновьева Ольга Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых частых хронических неврологических заболеваний пожилого возраста, приводящих к инвалидизации пациентов. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1–2%, увеличиваясь с возрастом [deLau L.M.L., 2006].

Характерными проявлениями БП на всех стадиях заболевания являются эмоциональные и когнитивные нарушения. (Leentjens A.F. и соавт.2012). Депрессия и тревога отмечаются в среднем у 40–50% пациентов уже на ранних стадиях БП, что, как минимум, в 2–3 раза превышает частоту данных расстройств в соответствующей возрастной популяции [Leentjens A.F.G. с соавт. 2012]. Нарушения когнитивных функций разной степени тяжести с прогрессированием заболевания выявляются фактически у всех больных с БП. К моменту постановки диагноза недементные когнитивные расстройства отмечаются у 34–36% больных, а к 3,5 годам от начала болезни они выявляются уже у 57% пациентов (Leentjens A.F.G, Embier K.P., Brien J.T., Taylor J.P., 2012; Pfeiffer HC, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. 2014).

На начальных стадиях БП когнитивная дисфункция проявляется замедлением психических процессов (брадифренией), ухудшением внимания, ограничением способности к запоминанию. Изменения познавательных функций преимущественно нейродинамического характера выражаются в снижении внимания и скорости психомоторных реакций, нарушения управляющих функций-в изменении социальной и познавательной активности (Яхно Н.Н., Захаров В.В. 2006; DagAarsland. 2017). Депрессия, тревога, легкая когнитивная дисфункция могут проявляться за годы или десятилетия до развития клинической картины двигательных нарушений при БП. Депрессия и тревога в ряде случаев являются основными ранними клинически значимыми проявлениями заболевания (Ishihara L., Brayne C. 2006, O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A. и соавт.2008). Показано, что депрессия с началом на додвигательной стадии БП отличается более тяжелым течением (Нодель М.Р., Яхно Н.Н., 2020).

Дальнейшего уточнения требуют особенности когнитивных и эмоциональных нарушений, вопросы взаимоотношения этих нарушений с двигательными симптомами, характер и степень вероятного взаимовлияния данных расстройств на ранних стадиях БП.

Степень разработанности темы

Клиническая значимость эмоциональных и когнитивных нарушений обусловлена не только высокой частотой, но и степенью негативного воздействия этих расстройств на качество жизни больных. Выявлена значимая связь между депрессией, тревогой и

снижением качества жизни пациентов, страдающих БП [Нодель М.Р., 2015, Нодель М.Р., Данилова Н.Н., Глозман Ж.М., Яхно Н.Н., 2016; О. В. Хегай, Н. В. Селянина, Ю. В. Каракулова 2018; Т. В. Шутеева 2020]. Однако исследования степени влияния эмоциональных и когнитивных нарушений на характеристики качества жизни на ранних стадиях болезни весьма малочисленны.

Остаются дискуссионными вопросы о зависимости эмоциональных нарушений от периода манифестации и степени тяжести двигательных симптомов БП. Остаются недостаточно изученными изменения характеристик качества жизни на фоне дофаминергической терапии у пациентов на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, в уточнении нуждаются взаимоотношения между эмоциональными, когнитивными нарушениями и двигательными симптомами БП; влияние этих нарушений на отдельные аспекты качества жизни больных на ранних стадиях заболевания.

Цель исследования

Уточнение клинических особенностей эмоциональных и когнитивных нарушений, оценка их влияния на качество жизни больных на ранних стадиях болезни Паркинсона.

Задачи исследования

1. Уточнить характер и тяжесть эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП.
2. Изучить связи между эмоциональными, когнитивными, двигательными нарушениями у пациентов на ранних стадиях БП
3. Определить влияние эмоциональных и когнитивных нарушений на качество жизни пациентов на ранних стадиях БП.
4. Выявить влияние дофаминергической терапии на эмоциональные и когнитивные нарушения, качество жизни больных на ранних стадиях БП.

Научная новизна

В работе показано, что депрессия, апатия и тревожность легкой и умеренной степени тяжести являются характерными проявлениями ранних стадий БП, с нарастанием их частоты и тяжести от 1 ко 2 стадии БП. Показана феноменологическая самостоятельность апатии от депрессии примерно у трети пациентов с начальной БП без депрессии.

Впервые показано, что на ранних стадиях БП более чувствительным индикатором снижения управляющих когнитивных функций, чем увеличение стадии БП, является депрессия, а в случае отсутствия депрессии - апатия.

Впервые уточнены взаимоотношения двигательных, когнитивных и эмоциональных нарушений на ранних стадиях БП.

Впервые показана гетерогенность пациентов на ранних стадиях БП по тяжести двигательных симптомов, когнитивной дисфункции в зависимости от периода начала, длительности аффективного расстройства. В частности, отмечена большая тяжесть двигательных нарушений и меньшая выраженность когнитивной дисфункции у пациентов с длительным анамнезом аффективного расстройства до развития двигательных симптомов БП. Показано, что депрессия может рассматриваться как показатель более тяжелого течения заболевания, прогрессирования нарушений управляющих функций.

Уточнено влияние симптомов паркинсонизма, эмоциональных и когнитивных нарушений на двигательные и социальные аспекты качества жизни пациентов.

Отмечена относительная независимость выраженности депрессии, тревожности, апатии, когнитивной дисфункции от тяжести двигательных нарушений БП. С увеличением длительности БП выявлено нарастание апатии.

Впервые показано, что двигательные нарушения БП значимо снижают самооценку качества жизни лишь при наличии симптомов депрессии. У пациентов без симптомов депрессии отмечена связь двигательных симптомов только с ухудшением социальных аспектов качества жизни. Впервые уточнено, что на ранних стадиях БП двигательные аспекты КЖ, отражающие характеристики мобильности и повседневной активности пациентов, определяются в значительной степени наличием эмоциональных и когнитивных нарушений.

Получены свидетельства эффективности дофаминергической терапии в плане уменьшения тяжести депрессии, тревоги; улучшения управляющих когнитивных функций. Впервые показано, что на фоне проводимой дофаминергической терапии у пациентов на ранних стадиях БП выявляется связь между уменьшением тяжести когнитивных нарушений и положительной динамикой двигательных симптомов, эмоциональных нарушений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы обосновывают необходимость диагностики эмоциональных и когнитивных нарушений у каждого пациента на ранней стадии БП в целях адекватной коррекции терапии и улучшения качества жизни. Показано, что оценка тяжести и особенностей депрессии, апатии и тревоги, когнитивной дисфункции имеет значение для прогнозирования течения заболевания, разработки индивидуализированной терапии. Целесообразно учитывать динамику эмоциональных и когнитивных расстройств для определения эффективности лечения БП.

Уточнено, что результатом дофаминергической терапии является преимущественное улучшение таких аспектов качества жизни, как мобильность и эмоциональная активность. На основании тесной взаимосвязи двигательных, эмоциональных и когнитивных расстройств, с учетом недостаточного эффекта дофаминергической терапии в отношении социальных аспектов качества жизни, обоснована необходимость включения в комплекс реабилитации пациентов с БП образовательных программ, когнитивного тренинга, подходов когнитивно-поведенческой психотерапии, социальной поддержки.

Методология и методы исследования

В рамках научной работы было проведено поперечное клиническое исследование. Исследование проводилось на базе 1,2,3 неврологических отделений Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова УКБ №3 ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Объектом исследования являлись пациенты от 40 лет до 80 лет с болезнью Паркинсона с 1,2 стадией по Hoehn-Yahr, с наличием или отсутствием депрессии.

Пациенты в зависимости от наличия или отсутствия депрессивной симптоматики были распределены на две группы. Всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое, клиничко-нейропсихологическое обследование.

Полученные данные были обработаны с применением методов медицинской статистики. При статистическом анализе исходные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk), что определяло использовавшиеся в дальнейшем методики статистической обработки. Различия между исследуемыми группами признавались достоверными при стандартном отклонении $p < 0,05$. Статистически анализ полученных результатов был проведен с использованием языка программирования R (оболочка RStudio версии 1.2.1335 2009–2019, RStudio Inc., Boston, MA). Объем статистической совокупности составил 61 пациент.

Положения, выносимые на защиту

1. Депрессия, тревога, апатия, недементные когнитивные расстройства являются характерными проявлениями ранних стадий БП.
2. Депрессия является предиктором большей тяжести двигательных и когнитивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП.
3. Эмоциональные и когнитивные нарушения являются ведущими факторами, определяющими снижение качества жизни пациентов на ранних стадиях БП.
4. Характер эмоциональных и когнитивных нарушений, их динамика на фоне дофаминергической терапии должны учитываться при разработке и оценке эффективности лечения пациентов на ранних стадиях БП.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.24. «Неврология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, а именно 1, 9, 12 пункту паспорта специальности Неврология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обоснована на достаточном количестве пациентов, выполнении работы согласно цели и задачам, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации, проведенной статистической обработкой данных. Результаты исследования научно обоснованы.

Наиболее важные положения диссертации рассматривались и обсуждались на следующих конференциях: 77-ой Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов 2019 г. Волгоград; III Межрегиональном нейросаммите по болезни Паркинсона 2021 г. Казань; Всероссийской научно-практической конференции, посвященной первооткрывателю клещевого энцефалита Александру Гавриловичу Панову 2021 г. Санкт-Петербург; Междисциплинарной конференции «Вейновские Чтения», 2022, V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений, 2022 г.

Апробация состоялась 14 сентября 2022г (протокол № 3) на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором выполнено обследование и динамическое наблюдение всех пациентов, включенных в исследование (61 пациент с I, II стадией болезни Паркинсона с депрессией и без депрессии). Проведены: сбор анамнестических сведений, неврологический осмотр, оценка выраженности двигательных расстройств при помощи специально отобранных шкал, тестирование когнитивных функций и оценка нейропсихиатрических симптомов, оценка изменения этих параметров на протяжении 8 недель, коррекция медикаментозной терапии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 2 оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России / Перечень Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях,

индексируемых в международной базе данных Scopus; 2 статьи - иные публикации по теме диссертационного исследования; 2 публикации в материалах международных и всероссийских научных конференций.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 236 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 93 таблицами и 4 рисунками. Список литературы содержит 201 источник: 76 отечественных и 125 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании принял участие 61 пациент с диагнозом: болезнь Паркинсона, 1-2 стадия (Hoehn-Yahr, 1967). Критерии включения в исследование: возраст пациентов от (45-до 80 лет); соответствие диагноза болезни клиническим диагностическим критериям БП, разработанных Международной Ассоциацией изучения Двигательных Заболеваний (2015 г): 1-2 стадия по Hoehn-Yahr; длительность заболевания менее 5 лет, отсутствие двигательных флуктуаций, отсутствие тяжелых когнитивных нарушений; 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.

Клинические методы исследования

Применялись Шкала оценки стадии БП Hoehn-Yahr, Унифицированная шкала оценки БП (УШОБП) (Unified Parkinsons Disease Rating Scale)-3 версия.

Диагноз депрессии устанавливался клинически в результате очного психиатрического интервью на основании критериев МКБ-10. В качестве дополнительного инструмента скрининга использовалась шкала оценки депрессии Бека при условии наличия снижения настроения и/или ангедонии (пп. 1 и 4 шкалы не равны 0) в течение не менее двух недель, оценка тяжести симптомов депрессии проводилась по опроснику депрессии Бека (ОДБ)-(Beck Depression Inventory). Для оценки других аффективных и мотивационных нарушений использовались опросник тревоги Спилбергера, шкала оценки тревожности при болезни Паркинсона (LeentjensAF, 2014); Шкала оценки апатии S.E.Starkstein (ApathyScale, AS). Для оценки когнитивных функций применялись шкала оценки

когнитивных функции при БП (ШОБП-Cog) - (Sales for Outcomes of Parkinsons disease-Cognition, SCOPA-Cog): оценка памяти (непосредственного и отсроченного воспроизведения), внимания, управляющих функций, зрительно-пространственных нарушений; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мока-тест), тест на оценку внимания Струпа-Stroop test: оценка скорости простой реакции выбора и сложной реакции выбора; Тест соединения цифр и букв, тест «Символы и цифры». Качественная оценка когнитивных нарушений проводилась на основании Диагностических критериев умеренных когнитивных расстройств при БП, рекомендованных международной ассоциацией двигательных расстройств (I.Litvan с соавт.2016). Применялся опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39) -(Disease Quality of life questionnaire, PDQ-39). Для оценки влияния терапии на двигательные нарушения, эмоциональные расстройства и когнитивные функции повторное обследование проводилось через 6–8 недель приема дофаминергического препарата в терапевтической стабильной дозе.

Обследование пациентов при первом осмотре, на фоне стабильной дофаминергической терапии, затем повторно через 4–8 недель на фоне коррекции дофаминергической терапии (в случае недостаточной коррекции двигательных симптомов). Выбор тактики терапии -назначение ранее нелеченым пациентам /или изменение дозы препарата, содержащего леводопу (леводопа/бензеразид 300-450 мг леводопы в сутки) или агониста дофаминовых рецепторов (АДР, прамипексола 1,5-3,0 мг в сутки, ропинирола 8-12 мг в сутки) определялись возрастом пациента и тяжестью двигательных симптомов. Из 17 пациентов 4 пациента получали монотерапию АДР (прамипексол 3 мг в сутки); 5 пациентов-монотерапию препаратом леводопа/бензеразид 300-450 мг в сутки; 4 пациентам к АДР (прамипексолу 1,5- 3 мг в сутки, ропиниrolу 8-12 мг в сутки) был назначен препарат леводопы (леводопа/бензеразид 300-450 мг в сутки); 3 пациентам к терапии амантадином 300 мг в сутки добавлен прамипексол 3,0 г в сутки; 1 пациенту к терапии амантадином 300 мг добавлен леводопа/бензеразид 450 мг в сутки. В случае депрессии умеренной или тяжелой степени назначалась терапия антидепрессантами (ингибиторами обратного захвата серотонина-ИОЗС; при недостаточной эффективности ИОЗС - ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина).

Статистический анализ

Статистически анализ полученных результатов был проведен с использованием языка программирования R 3.6.0 (версия 2019-04-26) с оболочкой RStudio (версия 1.2.1335 2009–2019, R StudioInc., Boston, MA). Данные в таблицах представлены в виде средних значений в группе и среднеквадратичного отклонения для непрерывных переменных и в виде медиан и 25 и 75 перцентилей для порядковых переменных. Частоты представлены в

виде абсолютных значений и процентов. Нормальность распределения непрерывных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk), равенство дисперсий – с помощью теста Левена (Levenetest). Для оценки различий средних значений непрерывных переменных с нормальным распределением использовали дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки (Tukeypost-hocstest) для независимых групп и парный тест Стьюдента для зависимых групп. Для оценки различий порядковых переменных и непрерывных переменных с распределением, отличающимся от нормального, в независимых группах использовали критерий Манна-Уитни-Уилкоксона (Mann-Whitney-Wilcoxonstest) или Крускалла-Уолиса (Kruskal-Wallistest) с последующим попарным сравнением с помощью теста Манна-Уитни-Уилкоксона; в зависимых группах – критерий Уилкоксона для связанных переменных (Wilcoxonsignedranktest). Для сравнения частоты распределения признаков в независимых группах использовали точный тест Фишера (Fisher'sexacttest), в зависимых группах – критерий Макнемара (McNemarchi-squaretest) или Макнемара-Боукера (McNemar-Bowkertest). Для оценки связей между различными переменными использовали Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Определение характера и тяжести эмоциональных и когнитивных нарушений

у пациентов на ранних стадиях БП.

Обследован 61 пациент; средний возраст обследованных пациентов- $62,2 \pm 9,6$ лет. Среди участников исследования было больше мужчин (59%), чем женщин (41%); распределение пациентов по полу между группами достоверно не отличалось ($p = 0,3486$) (таблица 1). В среднем продолжительность болезни составляла $2,5 \pm 1,6$ года. У 34% больных тяжесть БП соответствовала 1 стадии, у 66% пациентов- 2 й стадии заболевания. У большинства пациентов (в 85% случаев) диагностирована смешанная форма БП.

Таблица 1 – Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Всего	Группа 1 Пациенты с симптомами депрессии	Группа 2 Пациенты без симптомов депрессии	Значимость различий между группами
Число пациентов, чел. (%)	61 (100%)	48 (100%)	13 (100%)	
Пол, чел. (%)				
Женский	36 (41%)	30 (62%)	6 (46%)	$p = 0,3486^1$
Мужской	25 (59%)	18 (38%)	7 (54%)	
Возраст, лет				
$m \pm sd$	$62,2 \pm 9,6$	$63,7 \pm 8,7$	$56,8 \pm 11,1$	$p = 0,0203^2$
Медиана [Q1; Q3]	63 [57; 69]	63,5 [58,8; 70]	59 [46; 63]	
min-max	40-80	40-80	41-73	
Стадия БП, чел. (%)				
1	21 (34%)	12 (25%)	9 (69%)	$p = 0,006498^1$
2	40 (66%)	36 (75%)	4 (31%)	

Продолжение таблицы 1

Продолжительность БП, лет				
m±sd	2,5±1,6	2,68±1,73	1,7±1,14	p= 0,0579 ²
Медиана [Q1; Q3]	2 [1; 3]	2,5 [1; 3,25]	1,7 [1; 2]	
min-max	0,1-7	0,1-7	0,1-4	
Форма БП, чел. (%)				
Акинетико-ригидная	9 (15%)	8 (17%)	1 (8%)	p = 0,6688 ¹
Смешанная	52 (85%)	40 (83%)	12 (92%)	

¹ – по результатам точного теста Фишера (Fisher's exact test), ²-по результатам Теста Манна-Уитни-Уилкоксона (Mann-Whitney-Wilcoxon test)

В группе с депрессией 2 стадия была диагностирована у 75%, а в группе без депрессии – у 31% пациентов; распределение по стадиям болезни между группами отличалось статистически значимо ($p = 0,006498$). Отмечена тенденция к большей продолжительности болезни в группе пациентов с депрессией, однако, данные различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,0579$). Распределение пациентов по форме болезни в группе 1 и в группе 2 без -статистически значимых отличий ($p = 0,6688$).

Средний возраст начала депрессии составил 55 ± 15 лет, а продолжительность депрессии - 10 ± 7 лет. У 25% больных с депрессией симптомы депрессии отмечались более чем за 5 лет, а у 21% менее чем за 5 лет до появления двигательных симптомов БП. У 46% больных с депрессией развитие депрессии совпало с появлением двигательных симптомов, а у 8% депрессия развилась более чем через 2 года после появления двигательных симптомов БП.

Показано, что эмоциональные, мотивационные, когнитивные расстройства являются характерными проявлениями заболевания на ранних двигательных стадиях БП. Выявлена высокая распространенность депрессии (легкой степени – у 33%, выраженной и тяжелой степени-у 38% больных, из них тяжелой степени- в 7% случаев); клинически значимой апатии (у 45% больных), личностной тревожности (у 66% больных- высокого уровня) и реактивной тревожности (у 67% пациентов - среднего уровня) (рисунок 1). Выявлена большая тяжесть депрессии, апатии и личной тревожности у пациентов на 2 стадии БП в сравнении с пациентами на 1 стадии БП.

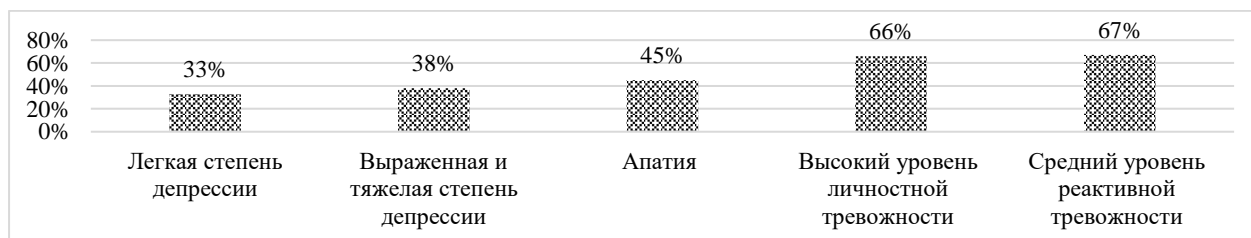


Рисунок 1 - Частота эмоциональных расстройств у пациентов на ранних стадиях БП

Таблица 2 - Результаты оценки апатии у пациентов в зависимости от стадии БП.

	Всего (n=61)	Стадия 1 (n=21)	Стадия 2 (n=40)	Значимость различий между стадиями
Частота апатии, чел. (%)				
Отсутствует	33 (54%)	13 (62%)	20 (50%)	p=0,1365 ¹
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 ²

¹ – по результатам точного теста Фишера (Fisher's exact test), ²-по результатам Теста Манна-Уитни-Уилкоксона (Mann-Whitney-Wilcoxon test), Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль

Частота и тяжесть апатии были выше у пациентов с депрессией (Таблица 3)

Таблица 3 - Результаты оценки частоты и тяжести тревоги, апатии в зависимости от наличия депрессии

Показатели	Всего	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Значимость различий между группами
Апатия (%)	45%	52%	38%	p=0,009548
Тревога личностная (высокий уровень) (%)	66%	79%	15%	p < 0,0001
Тревога реактивная (высокий уровень) (%)	67%	77%	31%	p=0,002912

У обследованных пациентов выявлено снижение когнитивных функций, которое определялось как стадией болезни (в большей степени у пациентов на 2 стадии, чем на 1 стадии БП), так и наличием депрессии (различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$). Снижение суммарного балла когнитивных функций по MoCA тесту было отмечено у 52% (у 33% пациентов на 1 стадии и у 62,5% пациентов на 2 стадии БП). Снижение когнитивных функций по MoCA-тесту было зафиксировано у 56% пациентов в группе 1 (пациенты с депрессией) и у 38% пациентов в группе 2 (Таблица 4).

В соответствии с клиническими критериями умеренных когнитивных расстройств (УКР) при БП у большинства пациентов с депрессией (80%) были выявлены УКР, в то время как у большинства пациентов без депрессии (85%) когнитивные нарушения были легкими (т. е. отмечались отклонения при обследовании когнитивных функций, но они не достигали тяжести УКР). Отклонения отмечались преимущественно при выполнении тестов на внимание и управляющие лобные функции.

В работе подтверждена высокая коморбидность эмоциональных и когнитивных нарушений на ранних стадиях БП. У пациентов с симптомами депрессии выявлена большая степень снижения когнитивных функций (по клиническим критериям УКР, интегративным оценкам, оценкам нейродинамических характеристик когнитивной деятельности, управляющих когнитивных функций). Показано, что на степень снижения управляющих когнитивных функций у обследованных больных в большей степени влияло наличие депрессии, чем увеличение стадии БП. Так, пациентам с депрессией в среднем требовалось

достоверно больше времени для выполнения 2 и 3 частей теста Струпа по сравнению с пациентами без депрессии. Значения индекса интерференции соответствовали возрастной норме у абсолютного большинства 93% пациентов без депрессии и только у 60% пациентов с депрессией. Общий балл по шкале оценки когнитивных функций SCOPA при БП был достоверно ниже в группе пациентов с депрессией, по сравнению с основной группой исследования, что соответствует большей когнитивной дисфункцией в группе 2. Статистически значимые отличия в виде большей тяжести когнитивной дисфункции у пациентов с депрессией (в сравнении с больными без нее) были выявлены по подразделам «память и воспроизведение», «управляющие функции» и «память и отсроченное воспроизведение» (Таблица 4).

Таблица 4 - Результаты оценки когнитивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП

Показатель	Всего	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Стат. значимые различия
Умеренные КН (клиническая оценка по критериям УКР)	85%	80%	15%	$p < 0,0001$
Монреальская шкала (%)	52%	56%	38%	$p=0,3509$
Струп 1 низкая скорость выполнения, (%)	23%	21%	31%	$p=0,4716$
Струп 2 низкая скорость выполнения, (%)	25%	54%	31%	$p=0,1988$
Струп 3 низкая скорость выполнения, (%)	40%	93%	67%	$p=0,09356$
Тест соединения букв и цифр сек., $m \pm sd$				
А	$73,8 \pm 46,7$	$77,2 \pm 45,2$	$61,3 \pm 29,6$	$p=0,238$
В	$190,5 \pm 102,5$	$195,6 \pm 106,5$	$171,5 \pm 87,3$	$p=0,455$
Тест замены цифровых символов (%)	85%	85%	85%	$p=1,000$
Скопа общий балл Медиана [Q1; Q3]	28 [24; 30]	27 [23; 29]	32 [30; 35]	$p=0,0003597$
Память и воспроизведение Медиана [Q1; Q3]	10 [8; 11]	10 [8; 11]	11 [10; 12]	$p=0,04564$
Управляющие функции Медиана [Q1; Q3]	9 [8; 11]	9 [8; 10]	11 [10; 12]	$p=0,007147$

Отмечена большая тяжесть нарушения двигательных функций в подгруппе больных с депрессией в сравнении с пациентами без ее симптомов. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что депрессия может рассматриваться как показатель более тяжелого течения БП в плане прогрессирования двигательных симптомов, тревоги, мотивационных нарушений, нарушений управляющих когнитивных функций. Среди всех пациентов с депрессией большая тяжесть нарушений двигательных функций выявлена у больных с длительным анамнезом депрессивного расстройства (более 5 лет) до развития двигательных симптомов БП. Данный факт поддерживает концепцию

возможности начала БП с депрессии/тревоги за годы и десятилетия до проявления симптомов паркинсонизма, что может реализоваться через начало нейродегенерации с моноаминергических ядер ствола мозга (в соответствии с популярной теорией распространения патоморфологических изменений БП, Н.Враак с соавт.). Другим объяснением появления эмоциональных нарушений до развития паркинсонизма является возможность длительной компенсации дофаминергического дефицита в нигростриарной системе на фоне проявляемой клинически ранней моноаминергической дисфункцией в структурах лимбической системы и их связей. Большая выраженность апатии, когнитивной дисфункции (нарушений нейродинамических характеристик, снижения управляющих функций) отмечена в подгруппе с развитием депрессии после появления двигательных симптомов БП. Вероятно, в основе депрессии у больных с меньшей ее продолжительностью, проявившейся на фоне прогрессирования нейродегенерации/ослабления компенсаторных механизмов, лежат более значимые функциональные изменения в системе двусторонних нейронных подкорково-фронтальных связей, большая степень центральной моноаминергической и ацетилхолинергической дисфункции, чем у пациентов с более длительным анамнезом аффективных нарушений (Таблица 5).

Таблица 5 - Особенности пациентов в зависимости от наличия и особенностей начала депрессии

Показатели	Время развития депрессии			Пациенты без депрессии (n=13)	Стат. значимые различия
	5 лет и более до БП (n=12)	Менее чем за 5 лет до БП (n=10)	После начала БП (n=26)		
УШОБП 2 (Двигательные аспекты повседневной жизни. Медиана [Q1; Q3])	10 [8,5; 19,5]	4,5 [2; 7]	9 [6; 13]	3 [2; 8]	p=0,01591
УШОБП 3 (Двигательные функции. Медиана [Q1; Q3])	38 [24; 48,5]	18,5[14,5; 27,75]	32 [26; 41,75]	16 [12; 21]	p=0,0001
Тест соединения букв и цифр 2 часть, ТМТ В	144,7±44,6	136,7±68,7	241,9±105,8	171,5±87,3	p=0,001
Тест Струпа 1	16,1±5,4	16,7±3,7	20,4±10,3	14,3±2,2	p=0,05
Тест Струпа 2	19,4±5,6	20,7±6,3	26,4±9,6	18,0±3,8	p=0,001
Тест Струпа 3	30,8±8,2	29,2±9,6	40,7±12,6	26,5±3,9	p=0,0001
Апатия	14,5 [10,75; 16,25]	8 [6,25; 13]	15 [11; 19]	8 [4; 13]	p=0,009024

Определение связей между эмоциональными, когнитивными и двигательными нарушениями у пациентов на ранних стадиях БП.

Отмечена достоверная положительная корреляционная связь средней силы между тяжестью депрессии и двигательными нарушениями, длительностью БП/длительностью депрессии. Выявлена положительная корреляционная связь средней силы между оценками личностной тревожности и тяжестью двигательных нарушений, длительностью БП. Выявлена статистически значимая слабая корреляционная связь между оценкой апатии и тяжестью нарушения двигательных аспектов повседневной жизни, средней силы – между апатией и длительностью БП. Отмечена статистически значимая связь средней силы между эпизодической тревожностью и нарушениями двигательных функций (Таблица 6).

Таблица 6 - Результаты корреляционного анализа между выраженностью эмоциональных нарушений и тяжестью двигательных нарушений, и длительностью депрессии и БП (r - коэффициент Спирмена)

	УШОБП-М	УШОБП-Д	Длительность БП	Длительность депрессии
Депрессия Бэк	0,40*	0,41*	0,30*	0,29*
Личностная Т	0,33*	0,39*	0,36*	0,15
Реактивная Т	0,07	0,16	0,16	0,23
Стойкая Т	0,04	0,15	0,02	0,23
Эпизодическая Т	0,20	0,38*	0,07	0,13
Реакции избегания	0,16	0,21	0,08	0,21
Апатия	0,28*	0,34	0,36*	0,19

УШОБП – М - моторные аспекты повседневной жизни, УШОБП – Д - исследование двигательных функций
Т - тревожность, * - корреляция статистически достоверна

На ранних стадиях БП тяжесть двигательных нарушений вносит несомненный вклад в развитие нозогенных депрессий, тревожности, апатии. Однако наличие корреляционной связи средней или слабой силы между оценками эмоциональных нарушений, апатии и двигательных функций, вероятно, косвенно свидетельствует о значимости других, помимо паркинсонизма, факторов- биологических, социальных, др.

Выявлено наличие достоверной связи средней силы между показателями когнитивных функций - общим баллом Scora и подразделами памяти (непосредственного воспроизведения), баллом по Монреальской шкале, количеством правильно заполненных клеток в тесте символы-цифры, скоростью выполнения теста соединения букв и цифр и теста Струпа и двигательными нарушениями по УШОБП. Отмечена статистически значимая положительная связь между депрессией и подразделом внимания шкалы Scora, отрицательно – со временем необходимым для выполнения второй части теста соединения букв и цифр и второй части теста Струпа (Таблица 7).

Таблица 7 - Результаты корреляционного анализа между выраженностью когнитивных нарушений и тяжестью двигательных нарушений, длительностью депрессии и БП (r - коэффициент Спирмена)

	УШОБП-М	УШОБП-Д	Длительность БП	Длительность депрессии
Сора	-0,32*	-0,36*	0,06	0,18
Память	-0,22	-0,28*	0,02	0,14
Внимание	-0,16	-0,21	0,23	0,37*
Зрительные функции	-0,19	-0,19	-0,23	0,23
Память отср.	-0,11	-0,20	0,10	0,10
Управляющие функции	-0,22	-0,22	-0,05	0,09
МоСА	-0,42*	-0,47*	-0,14	0,03
Символы-цифры	-0,54*	-0,49*	-0,18	0,17
ТМТ-А	0,19	0,27*	0,14	-0,15
ТМТ-В	0,27*	0,37*	0,03	-0,35*
Струп1	0,24	0,36*	-0,05	-0,19
Струп2	0,28*	0,39*	-0,16	-0,34*
Струп3	0,34*	0,46*	-0,06	-0,22
ИИ	0,03	0,03	0,25	0,15

УШОБП – М - моторные аспекты повседневной жизни, УШОБП – Д - исследование двигательных функций
*Сора – шкала оценки когнитивных функций при БП, МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, ТМТ – trail making test, тест соединения букв и цифр, ИИ – индекс интерференции, * - корреляция статистически достоверна.*

Патофизиологическая связь между депрессией, апатией, снижением управляющих когнитивных функций и двигательными нарушениями БП может реализоваться через дисфункцию премоторной коры. Выявленная в работе значимая связь между ухудшением управляющих когнитивных функций и двигательных аспектов повседневной активности может объясняться также и негативным воздействием на повседневную активность нейропсихологических факторов - нарушения планирования, инициации произвольной деятельности.

Уточнены характер и степень взаимовлияния эмоциональных и когнитивных нарушений на ранних стадиях БП. В объединенной группе пациентов выявлены корреляционные связи средней и слабой силы между снижением оценок когнитивных функций и выраженностью депрессии. У пациентов с симптомами депрессии выявлена связь средней силы между оценками управляющих функций и личностной тревоги ($r=-0,34$, $p < 0,05$), апатии ($r=-0,40$, $p < 0,05$), но не депрессии. В подгруппе больных без симптомов депрессии отмечена сильная и средней силы корреляционная связь между снижением памяти (по шкале SCOPA ($r=-0,70$, $p < 0,05$), оценками управляющих функций ($r=-0,60$, $p < 0,05$) по шкале SCOPAи апатией.

Полагаем, что депрессия легкой и умеренной степени тяжести не оказывает значимого влияния на проявления когнитивных нарушений. С ухудшением управляющих когнитивных функций на ранних стадиях БП, больше связаны апатия, личностная тревога, чем депрессия. В основе сочетания депрессии, тревоги, апатии и снижения управляющих

лобных функций целесообразно обсуждать общие механизмы. Помимо обсуждаемой в литературе значимости субкортикально-кортикальной дисфункции в системе функциональных связей, объединяющих базальные ганглии, структуры лимбической системы, премоторные отделы лобной коры, предполагаем возможность дополнительного вклада и другого механизма. Когнитивные нарушения через негативные убеждения и неоптимальные стратегии поведения могут вызывать или усугублять имеющиеся тревогу, апатию, депрессию.

Оценка влияния эмоциональных и когнитивных нарушений на качество жизни пациентов на ранних стадиях БП.

Определена связь двигательных, эмоциональных и когнитивных нарушений с ухудшением различных аспектов качества жизни у пациентов на ранних стадиях БП. У пациентов с депрессией выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь средней силы между суммарной оценкой КЖ-КЖБП, оценками мобильности/повседневной активности, телесного дискомфорта и стадией БП по Noehn-Yahr, показателями двигательных нарушений УШОБП. У пациентов без симптомов депрессии выявлена сильная статистически значимая положительная корреляционная связь лишь между оценками социальных контактов и двигательных аспектов повседневной жизни (УШОБП 2), эмоциональной активностью и стадией БП (Таблица 8).

Таблица 8 - Результаты корреляционного анализа между показателями качества жизни и тяжестью двигательных нарушений (r -коэффициент Спирмена)

	УШОБП-2		УШОБП -3		Стадия БП	
	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии	Пациенты с депрессией	Пациенты без депрессии
КЖБП общий балл	0,43*	-0,33	0,43*	-0,32	0,34*	0
Мобильность	0,57*	-0,24	0,54*	-0,17	0,41*	0,09
Повседневная активность	0,69*	-0,52	0,59*	-0,35	0,44*	-0,05
Эмоциональная активность	0,20	-0,25	0,14	0,0006	0,15	0,56*
Стигма	0,06	0,12	-0,03	0,27	0,06	0,45
Социальные контакты	0,10	0,70*	0,03	0,44	0	0,10
Когнитивные функции	0,31*	-0,28	0,20	-0,14	0,12	0,20
Общение	0,36*	0,12	0,27	0,22	0,14	-0,03
Телесный дискомфорт	0,40*	-0,19	0,30*	0,24	0,27*	-0,25

Примечание: УШОБП 2 –двигательные аспекты повседневной жизни, УШОБП 3 – оценка двигательных функций, * - корреляция статистически достоверна, $p < 0,05$

Таким образом, впервые показано, что двигательные нарушения БП на начальных стадиях заболевания значимо снижают самооценку качества жизни лишь при наличии

симптомов депрессии. У пациентов без симптомов депрессии отмечена связь двигательных симптомов только с ухудшением социальных аспектов качества жизни.

Отмечена статистически значимая сильная и средней силы корреляционная связь между суммарной оценкой качества жизни и тяжестью эмоциональных нарушений (преимущественно депрессии и ЛТ). Подтверждена значимая связь между тяжестью аффективных, мотивационных нарушений и ухудшением социальных аспектов качества жизни (снижением социальных контактов, коммуникативных возможностей, повышением стигматизации). Показана связь депрессии с субъективной оценкой когнитивных функций, о чем свидетельствует корреляционная связь между депрессией и самооценкой когнитивных функций по шкале качества жизни. Отмечена средней силы корреляционная связь между большинством характеристик качества жизни и реактивной тревогой, апатией (Таблица 9).

Таблица 9 - Результаты оценки корреляционных связей между показателями качества жизни и тяжестью эмоциональных нарушений (r -коэффициент Спирмена)

	РТ	ЛТ	Депрессия	Апатия
КЖБП общий балл	0,37*	0,58*	0,77*	0,42*
Мобильность	0,30*	0,47*	0,56*	0,38*
Повседневная активность	0,10	0,33*	0,46*	0,34*
Эмоциональное благополучие	0,52*	0,77*	0,73*	0,56*
Стигма	0,35*	0,31*	0,38*	0,05
Социальные контакты	0,27*	0,37*	0,34*	0,24
Когнитивные функции	0,27*	0,40*	0,42*	0,25*
Общение	0,13	0,43*	0,48*	0,37*
Телесный дискомфорт	0,32*	0,44*	0,63*	0,37*

Примечание: РТ- реактивная тревога; ЛТ – личностная тревога, * - корреляция статистически достоверна

Полагаем, свидетельства взаимовлияния эмоциональных нарушений и недвигательных аспектов КЖ обосновывают необходимость как адекватной коррекции аффективных и мотивационных нарушений для поддержания социальных аспектов КЖ пациентов, так и более широкого внедрения подходов психологической реабилитации, социальной поддержки для минимизации эмоциональных нарушений.

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между оценками двигательных аспектов КЖ и показателями когнитивных функций. Отмечена корреляционная связь средней силы между оценками мобильности, повседневной активности, телесного дискомфорта и суммарной оценкой когнитивных функций по шкале SCOPA ($r=-0,31$, $p<0,05$), показателем зрительно-пространственных функций SCOPA ($r=-0,35$, $p<0,05$), результатом выполнения теста на управляющие лобные функции -тестом Струпа 3 ($r=-0,36$, $p<0,05$).

Таким образом, недементные когнитивные нарушения являются важным независимым предиктором снижения КЖ у пациентов на ранних стадиях БП.

Обнаруженная связь между нарушением мобильности и зрительно-пространственных функций на ранних стадиях БП представляет интерес с позиции реабилитационных программ с учетом нарушения этого аспекта.

У пациентов с депрессией выявлена большая степень нарушения качества жизни (интегративной оценки, эмоциональной активности, телесного дискомфорта) по сравнению с подгруппой без депрессии (достоверность различий $p < 0,05$). Уточнено, что в подгруппах больных с появлением симптомов депрессии за 5 лет до и после развития двигательных симптомов отмечалась большая степень снижения КЖ по показателям мобильности, повседневной и эмоциональной активности, чем у пациентов без депрессии и с ее началом за 5 и менее лет перед проявлением двигательных симптомов (достоверность различий $p < 0,05$). Выявлено, что в подгруппе пациентов с появлением симптомов депрессии более чем за 5 лет до развития двигательных симптомов БП отмечена большая степень снижения коммуникативной активности, чем у других пациентов с депрессией (достоверность различий $p < 0,05$).

Таким образом, длительность анамнеза депрессивных симптомов может являться дополнительным фактором прогнозирования снижения таких характеристик качества жизни пациентов, как мобильность, повседневная активность, эмоциональное благополучие.

При длительном анамнезе депрессивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП следует обращать особое внимание на нарушения социальных аспектов качества жизни с целью адекватной их реабилитации.

Определение влияния дофаминергической терапии на эмоциональные и когнитивные нарушения, качество жизни больных на ранних стадиях БП.

После коррекции дофаминергической терапии отмечено статистически значимое улучшение двигательных функций, снижение тяжести депрессии, тревоги; улучшение управляющих когнитивных функций (по результатам 3 части теста Струпа, индекса интерференции) ($p < 0,05$). Результатом терапии явилось статистически значимое улучшение оценки КЖ пациентов (по суммарной оценке, показателям мобильности и эмоциональной активностир $< 0,05$).

Отмечена статистически значимая корреляционная связь средней силы между изменением оценки КЖ пациентов с БП (общего балла и подразделам эмоциональной активности) и положительной динамикой депрессии; изменениями оценки КЖ по показателю мобильности и двигательных аспектов повседневной жизни УШОБП, оценкой управляющих функций Scopa (Таблица 10).

Таблица 10 - Результаты корреляционного анализа между изменениями эмоциональных, когнитивных и двигательных нарушений и качества жизни у пациентов с БП и депрессией после начала терапии (r Спирмена)

	ΔКЖБП, общий балл	ΔМобильность	ΔЭмоциональная активность
Δ Депрессия, шкала Бэка	0,61*	-0,05	0,56*
Δ Личностная тревожность	0,18	0,12	0,07
Δ Реактивная тревожность	0,07	0,23	-0,06
Δ Сгора, общий балл	0,34	-0,04	0,15
Δ Память	0,39	0,27	0,35
Δ Внимание	-0,22	-0,03	0,07
Δ Зрительные функции	0,15	-0,06	-0,20
Δ Память отср.	0,16	0,02	0,38
Δ Управляющие функции	0,46	0,50*	0,03
Δ Струп3	0,19	0,30	-0,15
Δ УШОБП-М	0,31	0,52*	-0,22
Δ УШОБП-Д	-0,1	0,21	-0,35

*КЖБП – качество жизни при болезни Паркинсона, Сгора – шкала оценки когнитивных функций при БП
УШОБП – М - моторные аспекты повседневной жизни, УШОБП – Д - исследование двигательных функций
* - корреляция статистически достоверна*

Выявлена статистически значимая связь между уменьшением личностной тревоги и улучшением внимания/управляющих когнитивных функций; уменьшением депрессии и выраженности зрительно-пространственных нарушений (Таблица 11).

Таблица 11 - Результаты корреляционного анализа между изменениями когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с БП и депрессией после начала терапии (r Спирмена)

	Δ РТ, r	Δ ЛТ, r	Δ Депрессия, r
Δ Сгора	0,27	-0,05	0,48*
Δ Память	0,12	-0,13	0,46
Δ Внимание	0,05	0,56*	-0,16
Δ Зрительно-пространственные функции	0,11	-0,13	0,54*
Δ Память отср.	0,08	0,18	0,17
Δ Управляющие функции	0,38	0,54*	0,35
Δ Струп3	0,21	0,07	0,13

Сгора – шкала оценки когнитивных функций при БП

РТ, ЛТ – личностная, реактивная тревожность

** - корреляция статистически достоверна*

Таким образом, получены свидетельства эффективности дофаминергической терапии не только в отношении двигательных функций, но и уменьшения тяжести депрессии, тревоги; улучшения управляющих когнитивных функций. Статистически значимой корреляционной связи между положительной динамикой на фоне терапии двигательных расстройств и уменьшением эмоциональных/когнитивных нарушений у пациентов с БП и депрессией выявлено не было, что подтверждает относительную независимость НПН от тяжести двигательных нарушений, вклад дофаминергических механизмов в развитие обсуждаемых расстройств.

Показано, что коррекция эмоциональных нарушений способствует улучшению когнитивного статуса пациентов на ранних стадиях БП-внимания/управляющих когнитивных функций, зрительно-пространственных нарушений. Результатом терапии явилось улучшение КЖ пациентов, по суммарной оценке, показателям мобильности и эмоциональной активности. Учитывая эффективность дофаминергической терапии у пациентов на ранних стадиях БП в отношении эмоциональных и когнитивных нарушений, полагаем, что при определении тактики дофаминергической терапии пациентов следует учитывать характер и тяжесть этих расстройств, а также оценивать их динамику в ходе проводимой терапии. С другой стороны, изменений со стороны некоторых значимых аспектов качества жизни: социальных контактов, коммуникативных возможностей, стигматизации в ходе лечения получено не было. Эти результаты могут служить обоснованием для необходимости включения психотерапии, образовательных программ для пациентов, социальной поддержки в обязательный комплекс терапии пациентов с БП и нарушением социальных аспектов качества жизни.

На основании полученных результатов заключаем, что БП может рассматриваться как нейропсихиатрическое заболевание уже на относительно ранних этапах, а диагностика и оценка степени тяжести эмоциональных и когнитивных нарушений, адекватная их коррекция с помощью дофаминергической и других методов фармакотерапии, психотерапии, социальной поддержки несомненно будут способствовать улучшению качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Депрессия, апатия, тревога, когнитивные нарушения легкой и умеренной степени тяжести являются характерными появлениями ранних стадий БП. Депрессия встречается в 71%, апатия–в 45%, тревога–в 66%, когнитивные нарушения –в 85 % случаев.

2. Пациенты с депрессией отличаются большей тяжестью двигательных нарушений, снижением управляющих когнитивных функций. Апатия и тревога сопровождаются ухудшением показателей управляющих когнитивных функций на ранних стадиях болезни Паркинсона.

3. Пациенты с длительным анамнезом депрессивного расстройства до начала болезни Паркинсона отличаются большей тяжестью двигательных нарушений.

4. Депрессия на начальных стадиях болезни Паркинсона является ведущим фактором, негативно влияющим на самооценку двигательных аспектов качества жизни, эмоционального состояния, социальные контакты. У пациентов без симптомов депрессии с нарушением двигательных функций связано ухудшение социальных аспектов качества жизни.

5. Снижение когнитивных управляющих и зрительно-пространственных функций сопровождается ухудшением самооценки мобильности и повседневной активности у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона.

6. На фоне дофаминергической терапии помимо повышения мобильности наблюдается уменьшение тяжести эмоциональных нарушений, улучшение внимания и управляющих когнитивных функций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На ранних стадиях БП требуется оценка эмоциональных, мотивационных нарушений для разработки оптимальной индивидуализированной тактики терапии, улучшения качества жизни пациентов

2. При длительном анамнезе депрессивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП следует обращать особое внимание на нарушения социальных аспектов качества жизни с целью адекватной их реабилитации нелекарственными методами терапии

3. При разработке реабилитационных программ, направленных на улучшение двигательной активности пациентов на ранних стадиях БП, требуется оценка управляющих и зрительно-пространственных когнитивных функций

4. Коррекция эмоциональных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП позволяет уменьшить проявления когнитивной дисфункции

5. Критерием эффективности дофаминергической терапии на ранних стадиях болезни Паркинсона должна являться динамика эмоциональных и когнитивных нарушений

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нодель М. Р. **Махмудова Г.Ж.**, Нийноя И.Н.В., Романов Д.В. Влияние аффективных и когнитивных нарушений на качество жизни у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона // **Российский неврологический журнал.** – 2022.- № 4. 62–68. [Scopus]
2. Нийноя И. Н. В., Романов Д. В., **Махмудова Г. Ж.**, Нодель М. Р. Депрессия при болезни Паркинсона: аспекты психопатологической структуры и нозологической квалификации // **Психиатрия.** – 2019. – Т. 17. – №. 4. – С. 38–48. [Scopus]
3. **Махмудова Г. Ж.**, Нийноя И. Н. В., Ширшова Е. В. Аффективные и когнитивные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона **Клиническая практика.** 2022;13(2): 39–47.
4. Нодель М.Р., **Махмудова Г. Ж.**, Нийноя И. Н. В., Романов Д. В. Особенности пациентов с депрессией на ранних стадиях болезни Паркинсона: поперечное наблюдательное исследование // **CONSILIUM MEDICUM.** 2022; 24(2):118–122.

5. М.Р.Нодель, **Г.Ж.Махмудова**. Взаимоотношения депрессии и когнитивных нарушений у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона. **Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройства движений**. 2022
6. Нийноя И. Н. В., Романов Д. В., Дамулин И. В., Нодель М. Р., **Махмудова Г. Ж.**, Дмитренко К. Ю. Депрессия при болезни Паркинсона (обзор литературы) // **Психические расстройства в общей медицине**. – 2018. – №. 3–4. – С. 37–44
7. Нийноя И. Н. В., **Махмудова Г. Ж.**, Романов Д. В., Нодель М. Р., Парфенов Е. А., Дмитренко К.Ю. Клиника депрессий, ассоциированных с болезнью Паркинсона // **Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья «Психиатрическая наука в истории и перспективе»** – 2019 – С. 49-52.
8. Дмитренко К. Ю., Нийноя И. Н. В., **Махмудова Г. Ж.** Клинические особенности депрессий при болезни Паркинсона // **Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»** – 2019. – С. 49–52.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

КЖ – качество жизни

НПН – нервно-психические нарушения