

# БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ФОКУС НА НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211

УДК: 616-009.8

Нодель М.Р.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

## Резюме

Болезнь Паркинсона — мультисистемное нейродегенеративное заболевание с поражением различных медиаторных систем и широким спектром нейропсихиатрических нарушений (НПН). НПН являются характерными проявлениями БП, встречаются у большинства пациентов, являясь ведущими факторами, снижающими качество жизни. В статье представлены современные представления о клинике, патофизиологии и подходах к терапии аффективных, когнитивных, психотических нарушений на разных стадиях БП. Обсуждаются вопросы сочетания и взаимовлияния НПН, наличия общих структурно-нейрохимических патофизиологических механизмов, подходов к терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; аффективные нарушения; депрессия; тревога; когнитивные нарушения; психотические нарушения

**Для цитирования:** Нодель М.Р. БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ФОКУС НА НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 205–211.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211

## PARKINSON'S DISEASE: FOCUS ON NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Nodel M.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

## Abstract

Parkinson's disease is a multisystem neurodegenerative disease with damage to various neurotransmitters systems and a wide range of neuropsychiatric disorders (NPS). NPS are typical manifestations of PD, occurring in most patients, and are the leading factors that reduce the quality of life. In this article, the epidemiology, clinical course, diagnosis, and management of some of the most common NPS symptoms in PD are discussed. The issues of combination, the presence of common structural and neurochemical pathophysiological mechanisms, and potential approaches to therapy were reviewed.

**Keywords:** Parkinson's disease; affective disorders; depression; anxiety cognitive disorders; psychotic disorders; treatment

**For citation:** Nodel M.R. PARKINSON'S DISEASE: FOCUS ON NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 205–211.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-205-211

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых частых неврологических нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1%, а среди лиц старше 80 лет возрастает до 4%. В условиях неуклонного роста продолжительности жизни населения можно ожидать дальнейшего увеличения заболеваемости и распространенности БП. Обязательным условием успешного ведения пациентов с паркинсонизмом является постановка правильного диагноза и диагностика симптомов, оказывающих основное негативное воздействие на качество жизни пациентов. Нейропсихиатрические нарушения (НПН) — аффективные, когнитивные, психотические расстройства — являются характерной значимой составляющей клинической картины БП. Частота этих нарушений в целом возрастает по мере увеличения тяжести и длительности заболевания. Однако если аффективные нарушения (депрессия и тревога), легкие и умеренные когнитивные нарушения могут развиваться на всех стадиях болезни, то тяжелое когнитивное расстройство (деменция), психотические нарушения характерны для развернутых и поздних стадий БП [1, 2]. Диагностика и адекватная терапия этих расстройств способствуют постановке верного нозологического диагноза и разработке адекватной индивидуализированной терапии пациентов.

Несмотря на достижения в области параклинических методов диагностики (генетических, нейровизуализационных), диагноз БП основывается главным образом на клинических данных. Первым этапом диагностики является постановка синдромального диагноза паркинсонизма, под которым понимается сочетание брадикинезии с тремором покоя и/или мышечной ригидностью в конечностях. После этого анализируется наличие поддерживающих критериев (в частности, тремора покоя, выраженного положительного эффекта препаратов леводопы), а также атипичных для БП амнестических и клинических данных (исключающих диагноз или ставящих его под сомнение) [3]. На этапе постановки диагноза наличие тех или иных НПН может способствовать как исключению, так и подтверждению диагноза БП. Так, наличие тяжелых когнитивных нарушений в течение первого года развития паркинсонизма свидетельствует в пользу диагноза деменции с тельцами Леви. Для этого заболевания, помимо ранней деменции, характерно быстрое присоединение к двигательным симптомам зрительных галлюцинаций и/или других психотических нарушений (например, бреда преследования), выраженных колебаний внимания и психической активности, иногда с эпизодами спутанности сознания.

Сочетание паркинсонизма и поведенческих нарушений в виде расторможенности, агрессии, снижения критики, отсутствия инициативы,

неприличных шуток в первые 5 лет заболевания могут свидетельствовать в пользу диагноза лобно-височной деменции. Для одного из вариантов этого заболевания — первичной прогрессирующей афазии — характерно развитие речевых расстройств в виде снижения речевой активности, пересевераций, логопении, появление которых в течение первых 5 лет болезни также исключает диагноз БП. С другой стороны, полное отсутствие характерных для БП двигательных нарушений, в том числе НПН (депрессии, тревоги, недементных когнитивных нарушений наряду с возможными нарушениями сна, гипосмией, вегетативной дисфункцией), в первые 5 лет заболевания ставит диагноз БП под сомнение [3].

Патофизиология большинства НПН БП многофакторна. Патоморфологической основой появления широкого спектра симптомов является распространение нейродегенеративного процесса по мере прогрессирования заболевания на большинство структур головного мозга с нарушением их функционального взаимодействия. Значимую роль в патофизиологии аффективных и когнитивных расстройств играет дегенерация ядер ствола мозга с развитием дисфункции множественных нейромедиаторных систем (дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ацетилхолинергической, глутаматергической) и нарушением стволково-подкорковых и стволково-корковых образований мозга, дисфункцией их связей [4–2].

Внимание к НПН в настоящее время обусловлено, в частности, развитием направления ранней диагностики БП. Уточняется роль НПН как маркеров ранней субклинической (продромальной) стадии БП. Отмечено, что депрессия, повышенная тревожность, снижение памяти могут развиваться за несколько лет до начала симптомов паркинсонизма. Наиболее доказательной из спектра НПН является связь депрессии с последующим развитием БП [4–5]. Так, на основании анализа частоты депрессии, предшествующей началу заболевания, было установлено, что у пациентов с депрессией вероятность развития БП повышается в 2–3 раза. Полученная ассоциация депрессии с началом заболевания явилась аргументом к отнесению данного аффективного расстройства к вероятным додвигательным (продромальным) проявлениям БП в критериях ранней диагностики заболевания, предложенных международной группой экспертов [5].

Клиническая значимость НПН при БП обусловлена высокой степенью негативного воздействия на качество жизни больных. В одном из первых исследований влияния различных симптомов БП на качество жизни — популяционном австралийском наблюдательном исследовании — было показано, что через 15 лет течения заболевания ведущим предиктором низкого качества жизни, помимо депрессии, является деменция, на фоне которой

выше риск проявления психозов [6]. Депрессия, деменция, психотическая симптоматика являются предикторами низкого качества жизни больных независимо от степени тяжести двигательных симптомов заболевания. Данные расстройства являются частыми причинами псевдо-неэффективности противопаркинсонической терапии. Нами были получены данные о ведущей роли депрессии, тревоги в самооценке качества жизни на ранних и развернутых стадиях БП [7], что в целом согласуется с результатами других проведенных исследований [8–9]. По результатам обследования пациентов с недавно установленным диагнозом БП значимое негативное воздействие на качество жизни, помимо депрессии, тревоги, оказывают также легкие и умеренные нарушения внимания и памяти [9]. Определяющее влияние НПН на качество жизни больных с БП обосновывает необходимость их диагностики и соответствующей коррекции. Следует иметь в виду, что пациенты нередко в силу разных причин могут не предъявлять жалобы на НПН, скрывать психотические симптомы, поэтому для выявления этих нарушений требуется проведение активного и тактичного расспроса как самих пациентов, так и их близких.

Депрессия при БП встречается у 40–50% пациентов, что как минимум в три раза превышает частоту депрессии в соответствующей возрастной популяции. При БП преобладает депрессия легкой и умеренной степени выраженности. Тяжелая депрессия, по данным разных авторов, встречается в среднем у 10% пациентов [4]. В качестве основных причин ее возникновения при БП рассматриваются психологическая реакция на болезнь, а также патофизиологические механизмы, обусловленные нейродегенеративным процессом. Ключевым патофизиологическим фактором возникновения депрессии при БП считается моноаминергическая дисрегуляция в структурах лимбической системы и их связей с префронтальной корой, таламусом, вентральным стриатумом вследствие дегенерации ядер ствола: дофаминергического ядра покрывки, серотонинергического ядра шва, норадренергического голубоватого пятна [4].

Отмечаются два пика встречаемости депрессии при БП: ранний — после появления первых симптомов, диагностики заболевания, и поздний — на фоне нарастающей инвалидизации. Предполагается, что первый всплеск встречаемости депрессии в большей степени определяется психологическими факторами, связанными с реакцией на начало заболевания и постановку диагноза, а второй — преимущественно медиаторными нарушениями на фоне прогрессирования нейродегенеративного процесса. Однако точно оценить преобладание того или иного фактора на разных стадиях заболевания весьма затруднительно.

В ряде случаев появление симптомов депрессии тесно связано с флуктуациями эффективности доз

дофаминергической терапии. При этом изменения настроения возникают на фоне ослабления действия разовой дозы препаратов и усиления симптомов паркинсонизма (в периоде «выключения») и исчезают с наступлением эффекта очередной дозы (в периоде «включения»).

Ведущими симптомами депрессии являются снижение настроения (печаль, тоска) и нарушение возможности получать удовольствие (ангедония). В отличие от депрессии иной этиологии, при БП реже наблюдаются чувство вины, пониженная самооценка и суицидальные действия [40]. Отмечена редкая встречаемость маскированных депрессий, без ключевых симптомов — снижения настроения или ангедонии. Согласно анализу специфичности и чувствительности клинических критериев депрессии DSM-IV при БП, проведенному ранее S.E. Starkstein с соавт., критерии тяжелой депрессии преимущественно ассоциируются с изменением настроения, а легкой (субсиндромальной) депрессии — с ангедонией [41].

Диагностику депрессии при БП затрудняет «перекрываемость» симптомов депрессии и паркинсонизма, других симптомов заболевания. Известно, что общими для БП и депрессии иной этиологии являются психомоторная заторможенность, повышенная утомляемость, снижение памяти, внимания, брадифрения, нарушения аппетита, сна, снижение веса, сексуальная дисфункция. С учетом потенциальной опасности недостаточной диагностики депрессии для ведения больных при БП Международной группой специалистов по изучению депрессии при БП было рекомендовано учитывать все потенциальные симптомы депрессии, несмотря на их сходство с другими проявлениями заболевания; получать дополнительную информацию об эмоциональном состоянии пациента от родственников или обслуживающего персонала. Отмечена необходимость дифференцировать ангедонию (снижение способности получать удовольствие) от апатии (нарушение мотивации к получению удовольствия) [42].

Средние показатели встречаемости повышенной тревоги у пациентов с БП схожи с данными о депрессии — 40–50% против 10–30% в популяции. Коморбидность между тревогой и депрессией составляет до 76% [43]. Таким образом, тревога у пациентов с БП может являться одним из симптомов депрессии или самостоятельным нарушением. В качестве ведущих патофизиологических факторов тревоги, как и депрессии, обсуждается взаимодействие механизмов, обусловленных структурно-нейрохимическими изменениями, связанными с БП, и психоэмоциональной реакцией на заболевание. Экспериментальные, клинко-нейровизуализационные исследования свидетельствуют о значимой роли дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической

дисфункции в стриатуме, структурах лимбической системы.

У пациентов с БП тревога проявляется паническими атаками, генерализованным тревожным расстройством (ГРТ) и фобиями (агорафобия, социальная фобия). У 12–20% больных с БП отмечается сочетание нескольких форм тревожного расстройства [14].

Наиболее частыми проявлениями ГТД при БП являются тревожные мысли, ощущение «напряженности и невозможности расслабиться», «чувство беспокойства». Характерными симптомами панических атак при БП являются усиление или появление дрожания подбородка и конечностей, тахикардия, учащенное дыхание, повышенное потоотделение, ощущение слабости, страха смерти. Социальные фобии часто ассоциированы со страхом потери контроля над движениями во время социальных контактов [14]. При диагностике тревоги у пациентов с БП следует учитывать «перекрываемость» симптомов тревоги и других проявлений БП. Так, диагностика ГТР включает симптомы, характерные для клинической картины БП: утомляемость, нарушения внимания, сна, чувство мышечного напряжения.

У пациентов с БП отмечено нарастание двигательных нарушений при психоэмоциональном напряжении, и, наоборот, усиление тревоги в ответ на усугубление двигательной дезадаптации. Специфичной для пациентов с БП является ассоциация тревоги и неустойчивости (постуральных нарушений), усиления тремора. Весьма характерен страх падений, появляющийся при начальных признаках неустойчивости, который усугубляет ограничения двигательной активности. Показана связь между возникновением панических атак и феномена «застывания» при ходьбе [13–14].

Для БП характерно сочетание тревоги с флуктуациями симптомов. Двигательные флуктуации рассматриваются как один из факторов риска тревожных расстройств у пациентов с БП [13]. В ряде случаев тревога появляется или усиливается в периодах ограниченной двигательной активности («выключения»), при пробуждениях ночью на фоне истощения эффекта разовой дозы дофаминергических препаратов.

Облигатным проявлением БП являются когнитивные нарушения (КН), которые встречаются не менее чем у 95% больных и отмечаются фактически на всех стадиях БП. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) отмечаются у 39% пациентов уже к моменту постановки диагноза. К 3,5 годам от начала болезни у 57% пациентов выявляются умеренные когнитивные нарушения, а у 10% больных они достигают степени деменции [15]. Риск развития деменции при БП в шесть раз превышает вероятность ее появления в популяции, однако у большинства больных тяжелое когнитивное

расстройство развивается через 8–10 лет и более течения заболевания [16].

Диагностика УКН в течение первого года БП, по данным К.Ф. Pedersen с соавт., является прогностически значимой и свидетельствует о высоком риске последующего развития ранней деменции [17].

На ранних стадиях заболевания КН представлены преимущественно нейродинамическими расстройствами (брадифренией, снижением скорости реакции и внимания), нарушениями управляющих лобных функций. С ухудшением управляющих функций связывают нарушения целенаправленного поведения, уменьшение самостоятельной активности вследствие расстройства механизмов выработки плана действий, переключения с одной деятельности на другую, снижение интеллектуальной гибкости. С нарушениями данных функций многие исследователи связывают также снижение кратковременной памяти, зрительно-пространственные нарушения на ранних стадиях болезни.

Среди пациентов с УКН деменция чаще развивается при выраженном нарушении управляющих функций и появлении зрительно-пространственных нарушений в первые 5 лет заболевания. Среди независимых предикторов прогрессирования КН указываются пожилой возраст пациента на момент постановки диагноза, низкий уровень образования [18].

Патофизиология когнитивных нарушений комплексна и включает нейромедиаторные нарушения, развивающиеся уже на ранних стадиях заболевания (дефицит дофамина, ацетилхолина, норадреналина вследствие дегенерации дофаминергического ядра покрывки, холинергических ядер ствола мозга — ядра Мейнерта, педункулопонтинного, норадренергического голубоватого пятна) в системе функциональных связей между стволом мозга, базальными ганглиями и премоторными отделами лобной коры мозга. По мере прогрессирования БП развивается и нарастает дисфункция и дегенерация гиппокампа, ассоциативных зон коры мозга. На проявления когнитивных нарушений при БП оказывают также влияние сопутствующие цереброваскулярные и/или дегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера).

Психотические нарушения возникают в среднем у 30–50% пациентов с БП, достигая 75% при длительном течении болезни. Они могут быть представлены широким спектром расстройств, включающим галлюцинации (чаще зрительные, реже — других модальностей), бредом (преследования, воздействия, ревности, отношения), делирием. Первоначально психотические нарушения могут быть представлены «малыми» (экстракампильными) феноменами (ощущением «присутствия» — «кто-то стоит рядом или проходит мимо»).

Ранее одной из основных причин развития психотических расстройств считался прием

дофаминергических препаратов. Однако специализированные исследования не выявили зависимость возникновения галлюцинаций от доз и длительности приема дофаминергических препаратов [19]. В настоящее время психотические нарушения рассматриваются в контексте симптомов БП, а противопаркинсонические препараты — как возможные провокаторы с разной степенью негативного воздействия на развитие данных нарушений.

Обсуждается различная этиология и феноменология галлюцинаторного синдрома при БП. Ведущими факторами риска галлюцинаций являются пожилой возраст, длительность и тяжесть БП, деменция, повышенная дневная сонливость, нарушения сна, зрения [19]. В качестве возможного провоцирующего фактора «малых» галлюцинаций и иллюзий рассматривается, в частности, депрессия.

Значимая роль в генезе галлюцинаций отводится дегенерации ядер ствола мозга (педунклопонтинного ядра, голубоватого пятна, ядра шва, покрышки ствола) с развитием нарушения соотношения ацетилхолина, норадреналина, серотонина, дофамина в системе стволово-подкорково-корковых связей. При этом особое значение для развития психотических нарушений имеет снижение активности ацетилхолинергической системы наряду с относительно более сохранными другими нейромедиаторными системами. Согласно концепции комплексной модели генеза зрительных галлюцинаций, данные феномены являются результатом дизрегуляции поступления и «фильтрации» внешней информации, а также «внутренней продукции» образа. Факторами, способствующими дизрегуляции на этапе «входа» информации, являются нарушения зрения (в том числе дофаминергическая дисфункция в сетчатке глаза, обусловленная БП), дефицит внимания вследствие когнитивных и аффективных нарушений. Предполагается, что в ответ на частичную зрительную депривацию происходит патологическая активация ассоциативной зрительной и лобной коры с «высвобождением» снаподобных феноменов и формированием галлюцинаций. Таким образом, в свете новых данных, галлюцинации рассматриваются как результат прогрессирования заболевания и взаимодействия многих факторов, связанных с заболеванием, где дофаминергические препараты являются дополнительным фактором их возникновения. Дебририй, характеризующийся остро возникшей спутанностью и помрачением сознания, как правило, появляется под влиянием интеркуррентных инфекций, декомпенсации сопутствующей соматической патологии.

Принимая во внимание сочетание НПН, наличие общих структурно-нейрохимических патофизиологических механизмов, особый интерес представляет уточнение вопросов взаимовлияния данных нарушений. Так, показано возможное

негативное влияние тревоги и депрессии на когнитивные функции (главным образом, внимание и управляющие функции) [13, 20]. Как уже упоминалось, в качестве возможного фактора риска развития деменции и психотических нарушений указывается депрессия. Большинство случаев психотических нарушений возникает на фоне деменции, и наоборот, при появлении психотической симптоматики на фоне УКН риск когнитивного снижения в будущем значительно возрастает.

Учитывая пожилой возраст, сочетание ряда НПН, при разработке схемы лечения каждого пациента с БП по возможности следует избежать полипрагмазии. Первым шагом разработки индивидуальной схемы лечения при БП является оптимизация дофаминергической терапии, в ходе коррекции которой оценивается динамика не только симптомов паркинсонизма, но и НПН. Следует учитывать, что дофаминергические препараты обладают потенциальным антидепрессивным эффектом в случае депрессии легкой или умеренной степени тяжести. При недостаточной эффективности основной терапии, а также депрессии умеренной и тяжелой степени тяжести, повышенной тревоге рекомендуются антидепрессанты-ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) — сертралин, пароксетин, эсциталопрам, норадреналина (ИОЗСН) — венлафаксин [21]. Выбор антидепрессанта целесообразно проводить с учетом возможных сопутствующих нарушений сна. В случае хронической инсомнии препаратами выбора могут являться ИОЗС с седативным эффектом (вальдоксан, миртазапин, тразодон, миансерин). В настоящее время уточняется потенциал антидепрессантов ИОЗС и ИОЗСН в отношении улучшения когнитивных функций.

Дофаминергические препараты могут положительно влиять на некоторые аспекты когнитивной деятельности (внимание, память) при мягких или умеренных нарушениях, особенно в начале терапии. Однако в случае деменции или быстро прогрессирующих УКН дофаминергические препараты (главным образом, агонисты дофаминовых рецепторов) могут провоцировать появление у пациентов с БП психотических расстройств. В связи с этим в случае деменции и/или психотических нарушений рекомендуется по возможности поддерживать монотерапию препаратами леводопы. В случаях деменции, прогрессирующих УКН показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы АХЭ (ривастигмин 4,6 — 13,3 мг/сут, донепизил 5–10 мг/сут). Ингибиторы АХЭ эффективны в плане профилактики и коррекции зрительных галлюцинаций, являясь не только симптоматической, но в данном случае и патогенетической терапией. При деменции может быть эффективен антагонист NMDA-рецепторов акатинол 20 мг/сут как в комбинации с АХЭ, также и в случае противопоказаний к назначению АХЭ. Назначение типичных

нейролептиков при БП категорически противопоказано в связи с высоким риском развития тяжелой декомпенсации паркинсонизма. С целью коррекции зрительных галлюцинаций, спутанности сознания, ночного возбуждения применяются атипичные нейролептики (кветиапин 25–100 мг/сутки, азалептин 25–100 мг/сутки).

Эффективности ведения пациентов с НПП способствует комплексность подхода — сочетание лекарственной терапии с двигательной реабилитацией, психотерапией (в частности, когнитивно-поведенческой терапией), когнитивным тренингом, образовательными программами для пациентов и их родственников, социальной поддержкой [22].

Таким образом, диагностика НПП способствует повышению точности диагностики и оценки тяжести БП. НПП при БП являются потенциально курабельными расстройствами. Разработка индивидуализированной терапии с учетом характера и тяжести НПП способствует улучшению качества жизни пациентов с БП и их близких.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2009; 2: 3–8. [Nodel' M.R., Yakhno N.N. Nervous and mental disorders of Parkinson's Disease. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2009; 1(2): 3–8 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2009-30.
2. D. Aarsland, L. Marsh, A. Schrag. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2009 Nov; 24(15): 2175–86. DOI: 10.1002/mds.22589.
3. R. Postuma, D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C.W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, et.al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2015 ; Vol. 30(12): 1591–1599. DOI: 10.1002/mds.26424.
4. Wu Y.H., Lee W.J., Chen Y.H., Chang M.H., Lin C.H. Premotor Symptoms as Predictors of Outcome in Parkinsons Disease: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 2016 ; 11(8): e0161271. DOI: 10.1371.
5. Berg D., Postuma R.B., Adler C.H., Bloem B.R., Chan P., Dubois B., Gasser T., Goetz C.G., Halliday G., Joseph L., Lang A.E., Liepelt-Scarfone I., Litvan I., Marek K., Obeso J., Oertel W., Olanow C.W., Poewe W., Stern M., Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30(12): 1600–11. DOI: 10.1002/mds.26431.
6. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: non-L-dopa-responsive Problems Dominate at 15 Years. *Mov Disord* 2005 Feb; 20(2): 190–9. DOI: 10.1002/mds.20324.
7. М.Р. Нодель. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015; 1: 20–25. [Nodel M.R. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinsons disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2015; 1: 20–25 (in Russian)] DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-27: 1-20-27.
8. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C., et.al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Park. and Relat. disord*. 2008; 14: 37–42. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2007.05.009.
9. G.W. Duncan, T.K. Khoo, A.J. Yarnall, J.T. O'Brien, S.Y. Coleman, D.J. Brooks, R.A. Barker, D.J. Burn. Health-related Quality of Life in Early Parkinson's Disease: The Impact of Nonmotor Symptoms. *Mov Disord* 2014; 29(2): 195–202. DOI: 10.1002/mds.25664.
10. U. Ehrt, K. Brönnick, A.F.G. Leentjens, J.P. Larsen, D. Aarsland. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 252–258. DOI: 10.1002/gps.1456.
11. Starkstein S.E., Merello M., Jorge R., et.al. A validity study of depressive syndromes in Parkinsons disease. *Mov.Dis*. 2008; 23: 538–546.
12. Marsh L., McDonald W.M., Cummings J., et.al. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinsons Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinsons Disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov.Dis*. 2006; 21: 148–158.
13. М.Р. Нодель. Тревога при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2018; 4: 176–183. [Nodel M.R. The anxiety in Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018; 4: 176–183 (in Russian)] DOI: 10.18821/1560-9545-2018-230-4176183.
14. Rutten S., van der Ven P.M., Weintraub D., Pontone G.M., Leentjens A.F.G., Berendse H.W., et.al. Predictors of anxiety in early-stage Parkinson's disease — Results from the first two years of a prospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 43: 49–55. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.024.
15. Pfeiffer H.C., Løkkegaard A., Zoetmulder M., Friberg L., Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014 May; 129(5): 307–18. DOI: 10.1111/ane.12189.
16. Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010; 15; 289(1–2): 18–22. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.034.
17. K.F. Pedersen, J.P. Larsen, O.-B. Tysnes, G. Alves. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 70 (2013): 580–586. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2410.
18. Стёпкина Д.А., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 10: 13–9. [Stiopkina D.A., Zakharov V.V., Yakhno N.N. Cognitive

disturbances in the progression of Parkinson's disease. *Zurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 10: 13–9.

19. de Maindreville A.D., Fénelon G., Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Movement Disorder* 2005; 20( 2): 212–7. DOI: 10.1002/mds.20263.

20. Нодель М.Р., Данилова Н.Н., Глозман Ж.М., Яхно Н.Н. Взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2016; 6: 338–343. [Nodel M.R., Danilova N.N., Glozman J.M., Yakhno N.N. The relationship between cognitive and emotional-affective disturbances in patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2016; 6: 338–343] DOI: 10.188211/1560-9545-2016-21-6-338-343.

21. Seppi K., Chaudhuri K.R., Coelho M., Fox S.H., Katzenschlager R., Lloret S.P., Weintraub D., Sampaio C. Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease — An Evidence-Based Medicine Review. *Movement Disorder* 2019; 34(2): 180–189. DOI: 10.1002/mds.27602.

22. Голубев В.Л., Камакинова А.Б. Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2014; (4): 4–10. [Golubev V.L., Kamakinova A.B. Nonpharmacological therapy in complex rehabilitation treatment in patients with Parkinson's disease. *Neurologia. Neuropsychiatria. Psychosomatica*. 2014; (4): 4–10 (in Russian)] DOI: 10.144412/2074-2711-2014-4-4-10.