

Таннахов А.А., Хабарова Ю.И., Попова Т.Е.

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Аннотация. Стандартом лечения болезни Паркинсона (БП) остается использование препаратов леводопы и других дофаминергических агентов, которые направлены главным образом на снижение двигательного дефицита. В то же время установлено, что дофаминергическая терапия влияет и на другие немоторные симптомы болезни, в частности на когнитивные и аффективные нарушения. Однако, в отечественной литературе ограниченное число исследований, посвященных данной проблеме. **Цель исследования:** оценить динамику когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с БП на фоне фармакотерапии дофаминергическими препаратами. **Материал и методы исследования.** Исследованием охвачено 96 пациентов с БП (45,8 % – мужчины, 54,2 % – женщины), медиана возраста составила 68,0 [61,0; 74,0] лет, медиана стажа болезни – 5,0 [3,0; 8,0] лет. Оценку двигательных, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии проводили в период наихудшего состояния до приема противопаркинсонических препаратов (OFF-период), а также в период наилучшего состояния уже после приема препаратов (ON-период). **Результаты исследования.** У пациентов с клинически выраженной тревогой (HADS-A \geq 11) дофаминергическая терапия снизила ее выраженность с 13,0 [11,0; 15,0] баллов до 10,0 [8,0; 12,5] баллов ($p < 0,001$), а у пациентов с клинически выраженной депрессией (HADS-D \geq 11) – снизила с 13,0 [12,0; 14,0] баллов до 10,0 [8,75; 13,0] баллов ($p < 0,001$). Средний балл по шкале MoCA увеличился на фоне терапии с 19,64 \pm 4,99 до 23,45 \pm 4,97 ($p < 0,001$), а среднее время, затраченное на исследование, сократилось с 603,58 \pm 166,11 сек до 507,86 \pm 141,25 сек ($p < 0,001$). В особенности дофаминергическая терапия приводила к улучшению такие разделы шкалы MoCA, как отсроченное воспроизведение, абстрактное мышление и зрительно-пространственные функции. Выявлено, что выраженность динамики когнитивных и аффективных нарушений на фоне дофаминергической терапии не зависела от эквивалентной суточной дозы леводопы, а также от выраженности снижения двигательного дефицита и стадии болезни по модифицированной шкале Хен-Яра. **Заключение.** У пациентов с БП на фоне дофаминергической терапии возможно улучшение когнитивных функций, в особенности отсроченного воспроизведения, абстрактного мышления и зрительно-пространственных функций; а также снижение уровня тревоги и депрессии при их наличии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, препараты леводопы, дофаминергическая терапия, противопаркинсонические препараты, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, зрительно-пространственные нарушения, деменция, умеренные когнитивные нарушения.

Tannakhov A. A., Khabarova Yu. I., Popova T. E.

THE EFFECT OF DOPAMINERGIC THERAPY ON COGNITIVE IMPAIRMENTS, ANXIETY, AND DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE

Abstract. The standard treatment for Parkinson's disease (PD) still includes the use of levodopa and other dopaminergic agents, which are aimed primarily at reducing motor deficits. At the same time, it has been established that dopaminergic therapy also affects other non-motor symptoms of the disease, in particular cognitive and affective disorders. However, there are a limited number of studies devoted to this problem in the domestic literature. **The aim of the study** is to assess the dynamics of cognitive impairment, anxiety and depression in patients with PD during dopaminergic therapy. **Material and methods.** The study covered 96 people with PD (45.8 % of men, 54.2 % of women), the median age was 68.0 [61.0; 74.0] years, the median duration of the disease was 5.0 [3.0; 8.0] years. Motor and cognitive impairments, anxiety, and depression were assessed during the period of the worst condition before taking antiparkinsonian drugs (OFF period) and during the period of the best

condition after taking the drugs (ON period). **Results.** In patients with clinically pronounced anxiety (HADS-A ≥ 11), dopaminergic therapy reduced its severity from 13.0 [11.0; 15.0] points to 10.0 [8.0; 12.5] points ($p < 0.001$), and in patients with clinically pronounced depression (HADS-D ≥ 11), the therapy reduced it from 13.0 [12.0; 14.0] points to 10.0 [8.75; 13.0] points ($p < 0.001$). The mean score on the MoCA scale increased during therapy from 19.64 \pm 4.99 to 23.45 \pm 4.97 ($p < 0.001$), and the mean time spent on the study decreased from 603.58 \pm 166.11 sec to 507.86 \pm 141.25 sec ($p < 0.001$). In particular, dopaminergic therapy led to an improvement in such sections of the MoCA scale as delayed recall, abstraction and visual-spatial functions. The severity of the dynamics of cognitive and affective disorders during dopaminergic therapy did not depend on the equivalent daily dose of levodopa, as well as on the severity of the reduction in motor deficit and the stage of the disease according to the modified Hoehn-Yahr scale. **Conclusion.** In patients with PD, dopaminergic therapy may improve cognitive functions, especially delayed recall, abstraction, and visual-spatial functions; and reduce anxiety and depression, if it is present.

Keywords: Parkinson's disease, levodopa, dopaminergic therapy, antiparkinsonian drugs, cognitive impairment, anxiety, depression, visual-spatial impairment, dementia, mild cognitive impairment.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является одним из распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире и имеет тенденцию к дальнейшему росту заболеваемости [1]. Помимо двигательного дефицита, который проявляется замедленностью движений, мышечной ригидностью, тремором покоя, БП связана с развитием гетерогенного спектра немоторных симптомов, в т.ч. когнитивных и аффективных нарушений [2,3].

Когнитивные нарушения (КН) на протяжении всего заболевания развиваются у подавляющего большинства всех людей с БП, значительно снижают качество жизни как пациентов, так и ухаживающих за ними родственников, а также увеличивают стоимость лечения [4]. Спектр КН у пациентов с БП может варьировать от субъективного когнитивного снижения до тяжелой деменции [5]. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) выявляются уже у 20,2-35 % пациентов с БП на момент постановки диагноза, а спустя 5 лет распространенность УКН возрастает до 43,3-50 % [6,7]. УКН является фактором риска последующего развития деменции. Так, на протяжении 5-летнего наблюдения у 39,1 % пациентов с БП+УКН развилась деменция, особенно высокий уровень конверсии (59,1 %) был у лиц, у которых УКН развились на протяжении первого года заболевания. В то же время, приблизительно в четверти случаев возможно обратное развитие УКН и возвращение когнитивных функций в возрастную норму [7].

Наблюдение на протяжении 15 лет за когортой, включающей 3726 пожилых людей, показало, что развитие БП увеличивает относительный риск деменции в 2,47 (95 % ДИ: 1,55-3,95) раза [8]. Различные исследования показывают, что деменция развивается у 17 % пациентов с БП через 5 лет заболевания, у 46 % пациентов – через 10 лет заболевания и у 83 % пациентов – через 20 лет заболевания [9–11].

Тревога и депрессия наряду с утомляемостью и нарушением сна являются ведущими факторами снижения качества жизни пациентов с БП [12]. По данным мета-анализа на основе 129 исследований, депрессия встречается у 38 % пациентов с БП и ассоциируется с молодым возрастом дебюта, низким уровнем образования, длительным стажем заболевания, выраженностью двигательных нарушений и когнитивными нарушениями [13]. На ранних стадиях болезни в отечественной когорте получена более высокая распространенность депрессии – 79 %, однако распространенность умеренной и выраженной депрессии составила 39 %, тяжелой депрессии – 7 %, что согласуется с международными исследованиями [14]. Что касается тревоги, то она, по данным мета-анализа, встречается у 31 % пациентов с БП и чаще проявляется генерализованным тревожным расстройством (14 %) и социальной фобией (13,8 %) [15].

Дофаминергическая терапия БП направлена главным образом на снижение двигательного дефицита и предполагает использование препаратов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов, препаратов амантадина и ингибиторов моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б) [16]. В то же

время установлено, что дофаминергическая терапия влияет и на другие немоторные симптомы болезни, в частности на когнитивные и аффективные нарушения [17]. Однако, в отечественной литературе ограниченное число исследований, посвященных данной проблеме.

Цель исследования: оценить динамику когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне фармакотерапии дофаминергическими препаратами.

Материал и методы исследования. Проспективное клиническое исследование проводилось на базе неврологического отделения Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП (г. Якутск). Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (регистрационный № 51 от 17 декабря 2020 г.). Исследование не предполагало назначения лекарственных препаратов, проведение нейрохирургических операций и иных (в т. ч. экспериментальных) вмешательств, не включенных в клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава России. Все участники включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия.

Критериями включения в исследование явились: 1) клинически достоверный диагноз БП согласно критериям MDS (2013); 2) стадия БП по модифицированной шкале Хен-Яра $\leq 3,0$; 3) возраст 18 лет и старше; 4) регулярный прием противопаркинсонических препаратов; 5) отсутствие деменции. Критерии невключения: 1) пациенты с выраженными когнитивными нарушениями, нарушениями слуха или зрения, которые препятствуют качественному нейропсихологическому тестированию; 2) пациенты с психозами; 3) пациенты с декомпенсацией БП; 4) пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями или хроническими заболеваниями в стадии обострения; 5) прием антидепрессантов, анксиолитиков, антидементных препаратов в течение как минимум 6 мес до включения в исследование; 6) нежелание пациента участвовать в исследовании.

Согласно критериям включения исследованием охвачено 96 человек с диагнозом БП, в т. ч. 44 чел. (45,8 %) – мужчины, 52 (54,2 %) – женщины. Медиана возраста составила 68,0 [61,0; 74,0] лет, медиана стажа болезни – 5,0 [3,0; 8,0] лет. Преобладали пациенты со смешанной формой БП (65 чел., 67,7 %), акинетико-ригидная и дрожательная формы выявлены у 18 чел. (18,8 %) и 13 чел. (13,5 %) соответственно. Препараты леводопы принимали 64 (66,7 %) пациента, агонисты дофаминовых рецепторов – 45 (46,9 %) пациентов, амантадины – 31 (32,3 %) пациент. Комбинированную дофаминергическую терапию получали 39 (40,6 %) чел. Медиана эквивалентной суточной дозы леводопы (LEDD) составила 500,0 [300,0; 750,0] мг.

Оценка двигательных, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии проводилась в период максимального ухудшения состояния пациента до приема противопаркинсонических препаратов (OFF-период) и повторно в период наилучшего состояния пациента после приема противопаркинсонических препаратов (ON-период). Доза противопаркинсонических препаратов подбиралась индивидуально с учетом эффективности и безопасности.

Для оценки двигательного дефицита применялась 3 часть Унифицированной рейтинговой шкалы БП (Unified Parkinson's disease rating scale – UPDRS). Когнитивные функции оценивались по общему баллу и по отдельным разделам Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Сумма баллов, равная 26 и менее, свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. В двух фазах исследования были использованы различные варианты шкалы. Для определения уровня тревоги и депрессии применялась Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), где часть HADS-A (anxiety) оценивает выраженность тревоги, часть HADS-D (depression) – выраженность депрессии. Сумма баллов по каждой части, равная 11 и выше, указывает на наличие клинически выраженной тревоги или депрессии.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 25.0. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального – в виде

медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух групп количественных данных при нормальном распределении использования t-критерий для связанных выборок, при распределении, отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Статистически значимыми принимались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. На фоне приема дофаминергической терапии двигательный дефицит у пациентов с БП снизился с 55,5 [41,25; 68,5] баллов до 30,0 [21,0; 41,75] баллов по 3 части шкалы UPDRS ($p < 0,001$) (рис. 1А).

Мы не получили статистически значимое влияние дофаминергических препаратов на уровень тревоги и депрессии. Однако, выборочное включение в анализ только пациентов с клинически выраженной тревогой и суммой баллов по шкале HADS-A ≥ 11 ($n = 29$) привело к снижению показателя с 13,0 [11,0; 15,0] баллов до 10,0 [8,0; 12,5] баллов ($p < 0,001$) (рис. 1Б). Аналогично включение только пациентов с клинически выраженной депрессией и суммой баллов шкалы HADS-D ≥ 11 ($n = 34$) сопровождалось статистически значимым снижением показателя депрессии с 13,0 [12,0; 14,0] баллов до 10,0 [8,75; 13,0] баллов ($p < 0,001$) (рис. 1В).

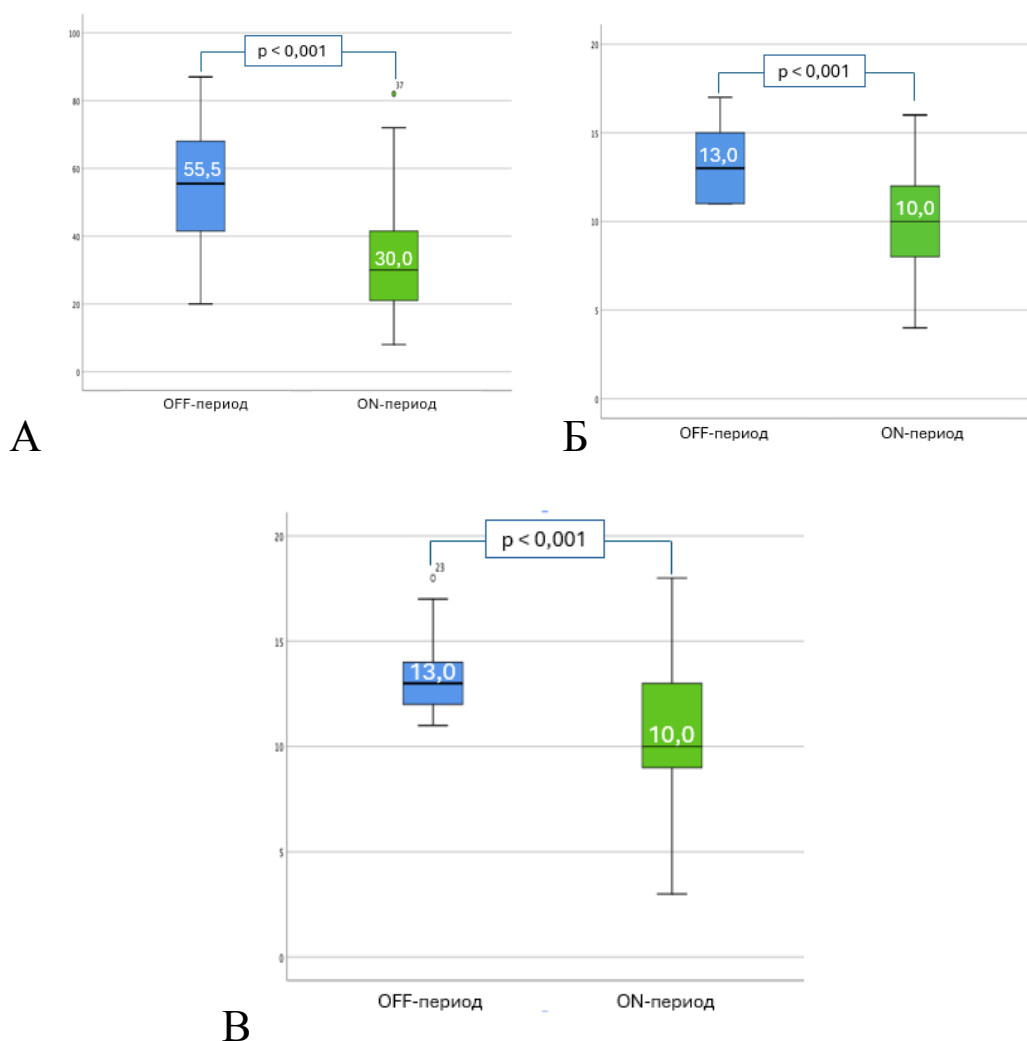


Рис. 1. Показатели двигательного дефицита, тревоги и депрессии в OFF- и ON-периодах.

А – динамика по 3 части шкалы UPDRS; Б – динамика по шкале HADS-A (тревога);

Б – динамика по шкале HADS-D (депрессия).

Терапия дофаминергическими препаратами улучшала когнитивные функции. Так, средний суммарный балл по шкале MoCA увеличился с $19,64 \pm 4,99$ до $23,45 \pm 4,97$ ($p < 0,001$), а среднее время, затраченное на исследование, сократилось с $603,58 \pm 166,11$ сек до $507,86 \pm 141,25$ сек ($p < 0,001$). В целом, статистически значимое улучшение выявлено по всем разделам шкалы MoCA за исключением названия, с которым справились правильно практически все пациенты ($p = 0,132$). В особенности дофаминергическая терапия приводила к улучшению такие разделы шкалы MoCA, как отсроченное воспроизведение, абстрактное мышление и зрительно-пространственные функции (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние дофаминергической терапии на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона

Параметр	OFF-период	ON-период	p-уровень
MoCA, баллы	$19,64 \pm 4,99$	$23,45 \pm 4,97$	$> 0,001$
Зрительно-пространственные функции, баллы	$2,72 \pm 1,59$	$3,55 \pm 1,35$	$> 0,001$
Название, баллы	$2,86 \pm 0,49$	$2,92 \pm 0,4$	$0,132$
Внимание, баллы	$5,08 \pm 1,38$	$5,49 \pm 1,14$	$> 0,001$
Речь, баллы	$1,17 \pm 1,04$	$1,66 \pm 0,99$	$> 0,001$
Абстрактное мышление, баллы	$0,89 \pm 0,83$	$1,35 \pm 0,84$	$> 0,001$
Отсроченное воспроизведение, баллы	$1,52 \pm 1,38$	$2,79 \pm 1,52$	$> 0,001$
Ориентация, баллы	$5,56 \pm 1,19$	$5,75 \pm 0,81$	$0,002$
Время на исследование, сек	$603,58 \pm 166,11$	$507,86 \pm 141,25$	$> 0,001$

Выраженность динамики когнитивных и аффективных нарушений при БП на фоне дофаминергической терапии не зависела от эквивалентной суточной дозы леводопы, а также от выраженности снижения двигательного дефицита и стадии болезни по модифицированной шкале Хен-Яра (табл. 2).

Таблица 2. Корреляция динамики двигательных и когнитивных нарушений, тревоги и депрессии при болезни Паркинсона

Разности показателей	HADS-A	HADS-D	MoCA
3 часть UPDRS	-0,009	0,208	-0,07
LEDD	-0,092	0,084	-0,067
Шкала Хен-Яра	-0,084	-0,041	-0,05

Обсуждение. В ходе нашего исследования показано, что дофаминергическая терапия значительно улучшает когнитивные функции у пациентов с БП, прежде всего те функции, которые ассоциированы с подкорково-корковыми связями. Это согласуется с данными, что дофамин играет роль в поддержании рабочей памяти, зрительно-пространственных функциях и внимания [18]. Кроме того, у пациентов с тревогой и депрессией на фоне дофаминергической терапии отмечено статистически значимое улучшение показателей шкалы HADS.

Интересно, что эффект дофаминергической терапии на двигательные функции не коррелирует с ответом на когнитивные нарушения. Вероятно, это связано с тем, что пациенты с БП без когнитивных нарушений и пациенты с БП+УКН представляют собой две разные группы с особенностями распространения нейродегенеративного процесса. Установлено, что более выраженный дофаминергический дефицит выявляется в области хвостатых ядер у людей с БП+УКН по сравнению с пациентами без когнитивного дефицита, а при развитии деменции дефицит дофамина распространяется и на височную, лобную, теменную области [5].

Дефицит дофамина играет ключевую роль также в развитии депрессии. У пациентов с БП и депрессией выявляется снижение уровня дофамина в передней зоне покрывки, что приводит к нарушению мезолимбического пути; кроме того, уровень дофамина снижается в таламусе, что приводит к нарушению взаимодействия «таламус-миндалевидное тело» и расстройству реализации эмоций; а также снижается уровень дофамина в и хвостатом теле. Все это вызывает дизрегуляцию в системе вознаграждения, которая опосредована дофамином, и объясняет один из основных симптомов депрессии – ангедонию [19]. Что касается тревоги при БП, то у пациентов обнаруживается уменьшение связывания дофаминового транспортера в области хвостатых ядер, миндалинах, а также в скорлупе и голубом пятне слева [20]. Следовательно, тревога при БП ассоциирована не только с реакцией на болезнь, но и органическими изменениями.

Безусловно, в развитии когнитивного снижения, тревоги и депрессии играют роль и другие нейромедиаторные системы, такие как норадренергическая, холинергическая и серотонинергическая [19,21,22]. Однако роль дофамина в развитии этих расстройств предполагает, что дофаминергическая терапия способна уменьшать их выраженность.

Наши результаты согласуются с выводами Мосалева Е.И. и соавторов (2021), которые показали, что терапия L-DOPA улучшает когнитивный статус у пациентов с БП на «пике дозы» [23].

Наше исследование имеет два основных ограничения. Во-первых, мы не разделяли выборку по принимаемым противопаркинсоническим препаратам. Во-вторых, мы не включали пациентов с БП-деменцией и психозами, поскольку эти пациенты нуждаются в назначении антидементной и антипсихотической терапии, кроме того, наличие этих симптомов усложняет проведение нейропсихологического тестирования.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с БП на фоне дофаминергической терапии возможно улучшение когнитивных функций, в особенности отсроченного воспроизведения, абстрактного мышления и зрительно-пространственных функций; а также снижение уровня тревоги и депрессии при их наличии.

Литература

1. Ben-Shlomo Y., Darweesh S., Llibre-Guerra J., et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet* (London, England). – 2024. – 403(10423). – P. 283-292. doi:10.1016/S0140-6736(23)01419-8
2. Armstrong M.J., Okun M.S. Time for a New Image of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* – 2020. – 77(11). – P. 1345. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2412
3. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона : современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина.* – 2017. -1(102). С. – 45-51.
4. Chandler J.M., Nair R., Biglan K., et al. Characteristics of Parkinson's Disease in Patients with and without Cognitive Impairment. *J Parkinsons Dis.* – 2021. – 11(3). – P. 1381-1392. doi:10.3233/JPD-202190
5. Aarsland D., Batzu L., Halliday G.M., et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim.* – 2021. – 7(1). P. 1-21. doi:10.1038/s41572-021-00280-3
6. Broeders M., de Bie R.M.A., Velseboer D.C., et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* – 2013. – 81(4). – P. 346-352. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5c86
7. Pedersen K.F., Larsen J.P., Tysnes O.B., Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* – 2017. – 88(8). – P. 767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
8. Perez F., Helmer C., Foubert-Samier A., et al. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: A 15-year population-based study. *Alzheimer's Dement.* – 2012. – 8(6). – P. 463-469. doi:10.1016/j.jalz.2011.09.230
9. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A., et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* – 2009. – 132(11). – P. 2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245

10. Williams-Gray C.H., Mason S.L., Evans J.R., et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2013. – 84(11). – P. 1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
11. Hely M.A., Reid W.G.J., Adena M.A., et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. – 2008. – 23(6). – P. 837-844. doi:10.1002/mds.21956
12. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушения на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. – 2015. – 1(20). – P. 20-27.
13. Cong S., Xiang C., Zhang S., et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev*. – 2022. – 141. – P. 104749. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104749
14. 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. *Cons Medicum*. – 2022. – 24(2). – P. 118-122. doi:10.26442/20751753.2022.2.201507
15. Broen M.P.G., Narayen N.E., Kuijf M.L., et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. – 2016 – 31(8) – P. 1125-1133. doi:10.1002/mds.26643
16. Pringsheim T., Day G.S., Smith D.B., et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice Guideline summary. *Neurology*. – 2021 – 97(20) – P. 942-957. doi:10.1212/WNL.0000000000012868
17. Degirmenci Y., Angelopoulou E., Georgakopoulou V.E., Bougea A. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – 59(10). doi:10.3390/medicina59101756
18. Ranganath A., Jacob S.N. Doping the Mind. *Neurosci*. – 2016.- 22(6). – P. 593-603. doi:10.1177/1073858415602850
19. Ahmad M.H., Rizvi M.A., Ali M., Mondal A.C. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. *Ageing Res Rev*. – 2023. – 85. – P. 101840. doi:10.1016/j.arr.2022.101840
20. Carey G., Görmezoğlu M., de Jong J.J.A., et al. Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord*. – 2021. – 36(2). – P. 327-339. doi:10.1002/mds.28404
21. Klein J.C., Eggers C., Kalbe E., et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. – 2010. – 74(11). – P. 885-892. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d55f61
22. Левин О.С. “Репетиция оркестра”: нейромедиаторная “полифония” при болезни Паркинсона. Пожилой пациент. – 2017. – 1(7). – С. 3-8.
23. Мосалева Е.И., Жумжанов И.М., Алексеев П.В. и др. Когнитивные флуктуации на фоне терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2021. – (1). – P. 63-67. doi:10.20333/2500136-2020-6-63-67

References

1. Ben-Shlomo Y., Darweesh S., Llibre-Guerra J., et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. – 2024. – 403(10423). – P. 283-292. doi:10.1016/S0140-6736(23)01419-8
2. Armstrong M.J., Okun M.S. Time for a New Image of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. – 2020. – 77(11). – P. 1345. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2412
3. Levin O.S., Artem'ev D.V., Bril' E.V., Kulua T.K. Bolezn' Parkinsona : sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu. *Prakticheskaya medicina*. – 2017. – 1(102). – S. 45-51 (in Russ).
4. Chandler J.M., Nair R., Biglan K., et al. Characteristics of Parkinson's Disease in Patients with and without Cognitive Impairment. *J Parkinsons Dis*. – 2021. – 11(3). – P. 1381-1392. doi:10.3233/JPD-202190
5. Aarsland D., Batzu L., Halliday G.M., et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim*. – 2021. – 7(1). P. 1-21. doi:10.1038/s41572-021-00280-3
6. Broeders M., de Bie R.M.A., Velseboer D.C., et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. – 2013. – 81(4). – P. 346-352. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5c86

7. Pedersen K.F., Larsen J.P., Tysnes O.B., Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. – 2017. – 88(8). – P. 767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
8. Perez F., Helmer C., Foubert-Samier A., et al. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: A 15-year population-based study. *Alzheimer's Dement.* – 2012. – 8(6). – P. 463-469. doi:10.1016/j.jalz.2011.09.230
9. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A., et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. – 2009. – 132(11). – P. 2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245
10. Williams-Gray C.H., Mason S.L., Evans J.R., et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2013. – 84(11). – P. 1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
11. Hely M.A., Reid W.G.J., Adena M.A., et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* – 2008. – 23(6). – P. 837-844. doi:10.1002/mds.21956
12. Nodel' M.R. Vliyanie nervno-psihicheskikh narusheniya na kachestvo zhizni pacientov s bolezn'yu Parkinsona. *Nevrologicheskij zhurnal*. – 2015. – 1(20). – S. 20-27 (in Russ).
13. Cong S., Xiang C., Zhang S., et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev.* – 2022. – 141. – P. 104749. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104749
14. Nodel' M.R., Mahmudova G.ZH., Nijnoya I.N.V., Romanov D.V. Osobennosti pacientov s depressiej na rannih stadiyah boleznj Parkisona: poperechnoe nablyudatel'noe issledovanie. *Cons Medicum*. – 2022. – 24(2). – S. 118-122 (in Russ). doi:10.26442/20751753.2022.2.201507
15. Broen M.P.G., Narayan N.E., Kuijf M.L., et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* – 2016 – 31(8) – P. 1125-1133. doi:10.1002/mds.26643
16. Pringsheim T., Day G.S., Smith D.B., et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice Guideline summary. *Neurology*. – 2021 – 97(20) – P. 942-957. doi:10.1212/WNL.0000000000012868
17. Degirmenci Y., Angelopoulou E., Georgakopoulou V.E., Bougea A. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – 59(10). doi:10.3390/medicina59101756
18. Ranganath A., Jacob S.N. Doping the Mind. *Neurosci.* – 2016.- 22(6). – P. 593-603. doi:10.1177/1073858415602850
19. Ahmad M.H., Rizvi M.A., Ali M., Mondal A.C. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. *Ageing Res Rev.* – 2023. – 85. – P. 101840. doi:10.1016/j.arr.2022.101840
20. Carey G., Görmezoğlu M., de Jong J.J.A., et al. Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord.* – 2021. – 36(2). – P. 327-339. doi:10.1002/mds.28404
21. Klein J.C., Eggers C., Kalbe E., et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. – 2010. – 74(11). – P. 885-892. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d55f61
22. Levin O.S. "Repeticija orkestra": nejromediatornaya "polifoniya" pri boleznj Parkinsona. *Pozhiloj pacient*. – 2017. – 1(7). – S. 3-8.
23. Mosaleva E.I., ZHumzhanov I.M., Alekseenko P.V. i dr. Kognitivnye fluktuacii na fone terapii u pacientov s bolezn'yu Parkinsona. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. – 2021. – 1. – S. 63-67. doi:10.20333/2500136-2020-6-63-67

Сведения об авторах

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; старший научный сотрудник Центра нейродегенеративных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: dralex89@mail.ru.

ТАПРАКHOV Aleksey Alekseevich – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University; Senior Researcher, Center for Neurodegenerative Diseases, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: dralex89@mail.ru.

ХАБАРОВА Юлия Ильинична – младший научный сотрудник, заведующий неврологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677018, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Кулаковского, 6; e-mail: september062007@mail.ru

КНАВАРОВА Yulia Ilyinichna – Junior Researcher, Head of the Neurology Department, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677018, Russian Federation, Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 6; e-mail: september062007@mail.ru

ПОПОВА Татьяна Егоровна – доктор медицинских наук, врач-невролог, ООО «Медицинская клиника Лотос» Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: tata2504@yandex.ru

ПОРОВА Tatyana Egorovna – Dr. Sci. (Medicine), neurologist, LLC “Medical Clinic Lotus”. 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: tata2504@yandex.ru