

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© НОДЕЛЬ М.Р., 2018
УДК 616.68

Нодель М.Р.^{1, 2}

ТРЕВОГА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, 119021, Россия

² Российский научно-клинический геронтологический центр, Москва, Россия

Тревога является характерным проявлением болезни Паркинсона (БП), значимость которого часто недооценивается. Целью исследования являлось уточнение клинических особенностей личностной тревоги (ЛТ) у пациентов с БП, оценка ее связей с длительностью БП, показателями тяжести двигательных и нервно-психических нарушений.

Материал и методы. В исследование включены 114 (58 женщин и 56 мужчин) больных с диагнозом БП без деменции. Средний возраст пациентов – 63,64±0,3 года; длительность БП – 6,6±3,2 года, стадия по Hoehn-Yahr – 2,6±0,4. Использовались: УШОБП, шкала оценки тяжести двигательных флуктуаций и дискинезий, опросник тревоги Спилбергера, опросник депрессии Бека, шкала утомляемости при БП, шкала сонливости Эпуорта, шкала оценки когнитивных функций при БП; тест на оценку внимания Струпа; шкала оценки апатии при БП Лилли, опросник качества жизни при БП. У 88 больных проводилась коррекция дофаминергической терапии. Оценка динамики на фоне терапии осуществлялась в среднем через 4 недели приема препаратов в подобранной дозе, оптимальной для коррекции двигательных нарушений.

Результаты. У 77 (67%) пациентов выявлена высокая личностная тревога (ЛТ), высокая ситуационная тревога (СТ) обнаружена у 11 (9%) больных. Выявлена большая тяжесть ЛТ у женщин, а также у пациентов со смешанной формой по сравнению с больными с ригидно-дрожательной формой БП. У 12 (10%) пациентов повышенная тревожность проявилась за 1–10 лет до начала двигательных симптомов.

Пациенты с более высокой степенью ЛТ отличались большей выраженностью СТ, тяжестью БП, туловищной гипокинезии и постуральной неустойчивости по УШОБП ($p < 0,05$), нарушений сна, когнитивной дисфункции (памяти, внимания), утомляемости ($p < 0,05$). Коморбидность ЛТ и депрессии отмечалась у 75% больных с повышенной ЛТ. У пациентов с высокой степенью ЛТ отмечены более значимые изменения показателей качества жизни. Статистически значимой динамики со стороны показателей тревоги на фоне дофаминергической терапии не выявлено.

Заключение. Повышенная ЛТ является частым и клинически значимым проявлением БП. Больные с высокой ЛТ отличаются большей степенью тяжести двигательных нарушений, а также и других НПИ- депрессии, нарушений сна, когнитивной дисфункции, утомляемости. Коррекция двигательных нарушений на фоне изменений дофаминергической терапии не приводит к уменьшению ЛТ, что обосновывает необходимость дополнительной противотревожной лекарственной и нелекарственной терапии.

Ключевые слова: тревога, депрессия, нарушения сна, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона.

Для цитирования: Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2018; 23 (4): 176–183 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-176-183>.

Для корреспонденции: Нодель Марина Романовна – д.м.н, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); e-mail: nodell_m@yahoo.com; 119021 Москва, ул.Россолимо, 11.

Nodel M.R.^{1, 2}

ANXIETY IN PARKINSONS DISEASE

¹Department of nervous diseases and neurosurgery of medical faculty, Research Department of neurology of Biomedicine science and technology Park Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

²Russian scientific and clinical gerontology center

Anxiety is a typical manifestation of Parkinson's disease (PD), the importance of which is often underestimated. The aim of the study was to clarify the clinical features of personal anxiety (LT) in patients with PD, to assess its relationship with the duration of PD, indicators of the severity of motor and neuropsychiatric disorders.

Material and methods. The study included 114 (58 women and 56 men) patients diagnosed with PD without dementia. Mean age of patients – 63.64±0.3 years; duration of PD – 6.6±3.2 years, stage of Hoehn-Yahr – 2.6±0.4. Used: UPDRS, rating scale of the severity of motor fluctuations and dyskinesias, State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson Fatigue Scale PFS-16, Excessive Sleep Scale, Scales for Outcomes of Parkinsons disease-Cognition-SCOPA-Cog, Stroop Test, Lilli Apathy Rating Scale-LARS, Parkinsons Disease Quality Life -PDQ-39. The correction of dopaminergic ther-

apy was carried out in 88 patients. Evaluation of dynamics on the background of therapy was carried out in an average of 4 weeks of taking drugs in a selected dose, optimal for the correction of motor disorders.

Results. 77 (67%) patients had high trait anxiety (TA), high state anxiety (SA) was found in 11 (9%) patients. A greater severity of TA was revealed in women, as well as in patients with mixed form in comparison with patients with rigid-tremor PD. In 12 (10%) patients, increased anxiety manifested itself 1–10 years before the onset of motor symptoms.

Patients with a higher degree of TA were characterized by greater severity of SA, severity of PD, body hypokinesia and postural instability in UPDRS ($p < 0.05$), sleep disorders, cognitive dysfunction (memory, attention), fatigue ($p < 0.05$). Comorbidity of TA and depression was observed in 75% of patients with elevated PT. Patients with a high degree of TA showed more significant changes in quality of life. There was no statistically significant dynamics on the part of indicators of anxiety on the background of dopaminergic therapy.

Conclusion. Increased TA is a frequent and clinically significant manifestation of PD. Patients with high TA are characterized by a greater degree of severity of motor disorders, as well as depression, sleep disorders, cognitive dysfunction, fatigue. Correction of motor symptoms by the dopaminergic therapy does not lead to a decrease in PT, which justifies the need for additional anti-anxiety drug and non-drug therapy.

Key words: anxiety, depression, sleep disorders, cognitive dysfunction, Parkinson Disease.

For citation: Nodel M.R. Anxiety in Parkinsons Disease. *Nevrologicheskii Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23 (4): 176–183 (Russian). DOI 10.18821/1560-9545-2018-23-4-176-183.

For correspondence: Nodel Marina Romanovna, MD, Professor of the Department of nervous diseases and neurosurgery of the medical faculty, a leading researcher, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). E-mail: nodel_m@yahoo.com; 119021 Moscow, Rossolimo str., 11.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.11.17
Accepted 05.04.18

Тревога является характерным проявлением болезни Паркинсона (БП), значимость которого часто недооценивается. Между тем, по данным исследований качества жизни больных, тревога является одним из ведущих факторов его снижения [1, 2]. По нашим данным, тревога, наряду с депрессией, утомляемостью и нарушениями сна, в большей степени определяет снижение качества жизни на начальных и развернутых стадиях БП, чем двигательные нарушения [3].

Наиболее частыми ее проявлениями у пациентов с БП являются тревожные мысли, ощущение «напряженности и невозможности расслабиться», «чувство беспокойства». Она может проявляться также генерализованным тревожным расстройством (ГТР), паническими атаками и фобиями (агорафобия, социальная фобия). Симптомами панических атак при БП могут быть 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 [4].

Показатели встречаемости тревоги у пациентов с БП составляют в среднем 50%, что примерно в 1,5 раза выше, чем в общей популяции [5]. ГТР по данным разных авторов наблюдается в 3–40% случаев, панические атаки у 4–13% пациентов с БП, агорафобия – в 2–16%, социальная фобия – в 8–13% [4, 5]. Однако примерно в четверти случаев тревожное расстройство не соответствует классификации форм тревоги DSM-IV [4, 6], а у 12–20% больных отмечается сочетание разных форм тревожного расстройства [5, 6]. Частота сочетания тревоги с депрессией составляет 14–76% [7, 8].

Экспериментальные, нейропатологические и ней-

ровизуализационные исследования свидетельствуют о значимой роли в патофизиологии тревоги при БП мультисистемных нейротрансмиттерных нарушений – прежде всего, дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической дисфункции в стриатуме, структурах лимбической системы, таламусе [9, 10], а также психологической реакцией на заболевание.

Следует учитывать «перекрываемость» симптомов тревоги и ряда проявлений БП. Так, ГТР включает симптомы, характерные для клинической картины заболевания – чувство мышечного напряжения, утомляемость, нарушения внимания, расстройства сна. У пациентов с БП отмечено нарастание двигательных нарушений при психоэмоциональном напряжении, и, наоборот, усиление тревоги в ответ на усугубление двигательной дезадаптации [11].

Зависимость тревоги от длительности и тяжести двигательных симптомов БП по данным литературы довольно противоречива. Имеются сообщения, свидетельствующие как о наличии связи тревоги со стадией БП, суммарной оценкой двигательных функций [4, 12], так и об ее отсутствии [13]. Обсуждается ассоциация тревоги с постуральной неустойчивостью и нарушениями ходьбы, феноменом «застывания» [4, 13]. Для БП характерно сочетание тревоги с двигательными флюктуациями в периодах «выключения» [14, 15].

Противоречивость данных может быть обусловлена неоднородностью методологических подходов к диагностике тревоги. Оценка частоты и характера тревоги при БП в ряде исследований основана на критериях DSM-IV [6]. Наряду с этим показано, что у 25% больных БП тревожные расстройства не соответствуют этим критериям, для чего был предложен термин «неспецифичные тревожные расстрой-

ства» [4]. Отмечено, что с учетом вариативности тревожных расстройств при БП критерии DSM-IV не являются оптимальными [16]. С помощью шкалы тревоги Ч.Д. Спилберга оценивается личностная и реактивная (ситуационная) тревога. Под личностной тревогой (ЛТ) понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность к тревоге. Предполагается, как предрасположенность, ЛТ активизируется при восприятии определенных стимулов, расцениваемых человеком как угрожающие. Ситуативная или реактивная тревожность (СТ) отражает эмоциональную реакцию на стрессовую ситуацию в данный момент [17]. Критический анализ используемых до недавнего времени в клинической практике шкал оценки тревоги показал также их недостаточную специфичность и необходимость создания и внедрения специальных методов с учетом особенностей БП [18].

Целью исследования являлось уточнение клинических особенностей тревоги у пациентов с БП, оценка ее связей с показателями тяжести двигательных и нервно-психических нарушений БП.

Материал и методы исследования

В исследование включены 114 (58 женщин и 56 мужчин) больных с диагнозом БП без деменции. Средний возраст пациентов – $63,64 \pm 0,3$ года; длительность БП – $6,6 \pm 3,2$ года, тяжесть заболевания – $2,6 \pm 0,4$ стадия по Hoehn–Yahr. 37 человек – с ригидной формой, 77 человек – со смешанной – ригидно-дрожательной формой. Использовались: Унифицированная Шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП) – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (3 версия: разделы 2–3: «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции») [19], шкала оценки тяжести двигательных флуктуаций и дискинезий: оценка ночной, утренней гипокинезии, ночной дистонии, тяжести дневных предсказуемых, непредсказуемых флуктуаций, суммарной продолжительности периодов «выключения» в течение периода бодрствования, дискинезий «включения», дистонии периода «выключения» [20]; опросник тревоги Спилберга (ОТС), состоящий из 40 вопросов с оценкой СТ и ЛТ: менее 30 баллов – низкая тревога; от 31–45 – умеренная, более 46 – высокая тревога [17], опросник депрессии Бека (ОДБ) – Beck Depression Inventory (в группу депрессии включались пациенты с изменением настроения и/или ангедонией, т.е. при значении пп. 1 и 4 более 0) [21], шкала утомляемости при БП (ШУБП) – Parkinson Fatigue Scale [22], шкала оценки сна при БП (ШСБП) – Parkinson Disease Sleep Scale: визуально-аналоговая шкала самооценки сна, состоящая из 15 вопросов, с оценкой качества сна, нарушений засыпаний, пробуждений; сенсорных нарушений, приводящих к пробуждениям, ночной акатизии, неприятных сновидений, ночных галлюцинаций, пробуждений в связи с никтурией, эпизодов недержания мочи, ночных и утренних дистоний/крampi, утренней сонливости/утомляемости, неожиданных засыпаний в течение дня. [23]. Большому значению оценки соответствует меньшая тяжесть нарушения, шкала сонливости Эпу-

орта (ШСЭ) – Excessive Sleep Scale [24], шкала оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Kor) – Scales for Outcomes of Parkinson's disease-Cognition SCOPA-Cog: оценка памяти (непосредственного и отсроченного воспроизведения), внимания, управляющих функций, зрительно-пространственных нарушений [25]. Большому значению соответствует меньшая тяжесть когнитивной дисфункции; тест на оценку внимания Струпа – Stroop test: оценка скорости простой реакции выбора и сложной реакции выбора [26]; шкалы оценки апатии Лилли (ШАЛ) – Lilli Apathy Rating Scale [27]; опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39) – Parkinson's Disease Quality Life [28]. Большому значению соответствует большая степень снижения качества жизни.

Для терапии двигательных нарушений у 88 больных проводилась коррекция дофаминергической терапии с оценкой динамики показателей тревоги. Терапия препаратами леводопы (назначение впервые или повышение суточной дозы леводопы на 150 мг и более) проводилась 28 пациентам. Назначение агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в суточной дозе 1,5–3,0 мг – 15 пациентам в качестве монотерапии и 15 пациентам с целью коррекции двигательных флуктуаций. Терапия ингибитором МАО-В разагилином 1 мг в сутки проводилась 15 пациентам в качестве монотерапии и 15 больным для коррекции двигательных флуктуаций. Оценка динамики на фоне терапии осуществлялась в среднем через 4 нед приема препаратов в подобранной дозе, оптимальной для коррекции двигательных нарушений.

Статистические методы: оценка частоты встречаемости утомляемости проводилась с помощью точного критерия Фишера, МП хи-квадрат. Для оценки значимости межгрупповых различий в средних значениях использовались однофакторный дисперсионный анализ Фишера, ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уэллеса, тест Ньюмена-Келлса и аппарат множественных сравнений, t-критерия Стьюдента, тест Манна-Уитни. Оценка взаимосвязей между показателями проводилась с помощью корреляционных матриц Пирсона. Оценка значимости эффекта терапии проводилась при помощи критерия Стьюдента и критерия суммы рангов Вилкоксона.

Результаты

У большинства пациентов преобладала повышенная ЛТ в виде ощущения беспокойства, ожидания негативных событий. Средний балл ЛТ по опроснику Спилберга составил $48,5 \pm 0,84$, что соответствует высокой тревожности; у 33 (29%) больных выявлена тревога умеренной степени, а у 77 (67%) пациентов – высокой степени. СТ умеренной степени выявлена у 72 (59%) пациентов, высокой степени у 11 (9%) больных (табл. 1).

По данным анамнеза у 12 (10%) пациентов повышенная тревожность проявилась за 1–10 лет до начала двигательных симптомов, у шести из них отмечалось сочетанное развитие симптомов тревоги и депрессии на додвигательном этапе болезни. У 18 (15%) пациентов тревога проявилась в первые 2 года

начала двигательных проявлений, у 38 (34%) пациентов на развернутых стадиях БП в периоде развития двигательных флуктуаций.

По мере увеличения стадии БП отмечалось нарастание частоты и степени тяжести ЛТ и СТ, хотя из-за значительной межперсональной вариабельности этого показателя различие средних не достигло степени статистической значимости. Связь между тяжестью ЛТ и стадией БП подтверждена статистически значимой корреляцией ($r=0,35$, $p<0,01$). Выявлена несколько большая тяжесть ЛТ у женщин – $51,09\pm 1,09$ по сравнению с мужчинами – $47,33\pm 1,00$ ($p<0,05$), а также у пациентов со смешанной формой – $50,30\pm 0,90$ – по сравнению с больными с ригидно-дрожательной формой – $47,05\pm 1,32$ ($p<0,05$).

Сопоставление показателей двигательных нарушений у пациентов в общей группе с разной степенью ЛТ показало, что пациенты с более высокой степенью тревоги отличаются большей стадией БП, тяжестью туловищной гипокинезии и поструральной неустойчивости по УШОБП ($p<0,05$).

Коморбидность тревоги и депрессии отмечалась у 75% больных с повышенной ЛТ, преимущественно у пациентов с более высокой ее степенью $50,56\pm 0,89$ (по сравнению с больными без депрессии – $45,19\pm 1,34$, $p<0,05$) (выявлено при сравнении оценок тревоги у пациентов с наличием и без депрессивных симптомов). Выявлена корреляция тяжести ЛТ с длительностью депрессии ($r=0,22$, $p<0,05$).

У больных с высокой степенью ЛТ, в отличие от пациентов с умеренной тревожностью, отмечалась также большая выраженность СТ, нарушений сна, памяти (непосредственного запоминания – подраздел ШОБП-Ког – память) и внимания (тест Струпа, количество ошибок), утомляемости ($p<0,05$).

Связь ЛТ с депрессией, утомляемостью, нарушениями ночного сна, снижением внимания (по ШОБП-КОГ) подтверждена наличием статистически значимой корреляционной связи ($r>0,3$, $p<0,05$). Связь между ЛТ и депрессией значима на 1-3-й стадиях БП ($r>0,9$ на 1-й стадии, $r=0,5-0,3$ на 2-й и 3-й стадиях). Отмечена сильная статистически значимая

Таблица 1.

Сравнение нервно-психических нарушений у пациентов с разной степенью тяжести тревоги

Показатель	Больные с умеренной ЛТ		Больные с высокой ЛТ		Сравнение средних, p (t)
	Mean	SE1	Mean	SE2	
Тревога личностная (по шкале Спилбергера)	39,68	0,80	53,69	0,64	<0,001
Тревога ситуационная (по шкале Спилбергера)	29,57	1,97	35,86	0,84	<0,001
Депрессия (по опроснику Бека)	10,93	1,32	17,63	0,82	<0,001
Нарушения сна (по шкале оценки сна)	106,19	1,33	91,38	2,66	<0,01
Утомляемость (по шкале утомляемости)	28,68	0,64	32,06	1,02	<0,001
Внимание (тест Струпа, количество ошибок)	0,35	0,16	1,55	0,54	<0,01
Память (непосредственное воспроизведение) ШОКФ	11,44	0,526	9,97	0,267	<0,01

Примечание: Mean – средний показатель, SE – стандартное отклонение.

Table 1.

Comparison of neuropsychiatric disorders in patients with varying degrees of anxiety

Value	Patients with mild trait anxiety		Patients with high trait anxiety		Comparison average, p (t)
	Mean	SE1	Mean	SE2	
Trait anxiety <i>STAI</i>	39,68	0,80	53,69	0,64	<0,001
State anxiety <i>STAI</i>	29,57	1,97	35,86	0,84	<0,001
Depression <i>BDI</i>	10,93	1,32	17,63	0,82	<0,001
Sleep Disorders <i>PDSS</i>	106,19	1,33	91,38	2,66	<0,01
Fatigue <i>PFS-16</i>	28,68	0,64	32,06	1,02	<0,001
Stroop test (the quality of mistakes)	0,35	0,16	1,55	0,54	<0,01
Memory (free recall memory task) <i>SCOPA-COG</i>	11,44	0,526	9,97	0,267	<0,01

Note: Mean is average, SE is standard deviation.

Таблица 2.

Сравнение показателей качества жизни у пациентов с разной степенью тяжести тревоги

Показатель	Больные с умеренной ЛТ		Больные с высокой ЛТ		Сравнение средних <i>p</i> (t)
	Mean	SE	Mean	SE	
Качество жизни суммарная оценка БПКЖ-39	71,44	3,205	97,39	2,364	<0,001
Мобильность БПКЖ-39	27,78	1,697	38,88	1,359	<0,001
Социальные контакты БПКЖ-39	3,78	0,216	5,20	0,280	<0,01
Эмоциональное благополучие БПКЖ-39	12,11	0,810	17,98	0,558	<0,001
Стигмы БПКЖ-39	9,19	0,634	12,30	0,512	<0,01
Когнитивные функции БПКЖ-39	7,22	0,475	8,60	0,321	<0,05
Коммуникативные возможности БПКЖ-39	5,04	0,327	6,52	0,253	<0,01
Телесный дискомфорт БПКЖ-39	6,33	0,410	8,06	0,261	<0,01

Примечание: Mean – средний показатель, SE – стандартное отклонение.

Table 2.

Comparison of quality of life in patients with varying degrees of anxiety

Value	Patients with mild trait anxiety		Patients with high trait anxiety		Comparison average <i>p</i> (t)
	Mean	SE	Mean	SE	
SUMMA	71,44	3,205	97,39	2,364	<0,001
Mobility PDQ-39	27,78	1,697	38,88	1,359	<0,001
Communication PDQ-39	3,78	0,216	5,20	0,280	<0,01
Emotional well-being PDQ-39	12,11	0,810	17,98	0,558	<0,001
Stigma PDQ-39	9,19	0,634	12,30	0,512	<0,01
Cognitions PDQ-39	7,22	0,475	8,60	0,321	<0,05
Communication PDQ-39	5,04	0,327	6,52	0,253	<0,01
Bodily discomfort PDQ-39	6,33	0,410	8,06	0,261	<0,01

Note: Mean is average, SE is standard deviation.

корреляционная связь ($r=-0,90$, $p<0,05$) между показателем ЛТ и оценкой управляющих когнитивных функций (ШОБП-КОГ) на 1-й стадии БП.

У пациентов с высокой степенью ЛТ по сравнению с больными с умеренной тревогой отмечены более значимые изменения показателей качества жизни, как суммарной оценки, так и отдельных аспектов (табл. 2). Статистически значимой динамики со стороны показателей тревоги на фоне коррекции дофаминергической терапии не выявлено.

Обсуждение

По данным нашего исследования, высокая ЛТ отмечается более, чем у половины обследованных пациентов. Хронический характер тревоги, наличие ведущих клинических критериев генерализованного тревожного расстройства (ГТР) – чувства беспокойства, внутреннего напряжения, раздражительности позволяют сделать вывод о наличии у части пациентов ГТР [29]. Полученная оценка частоты ЛТ (67%), соответствует данным о частоте тревожности К. Kulisevsky и соавт. [30] и несколько превышает

частоту данного расстройства по результатам ряда других исследователей – 40–50% [6, 31]. Данные различия могут объясняться как различиями популяций пациентов, так и разными методологическими подходами к ее диагностике.

Используемый нами для оценки тревоги опросник тревоги Спилбергера может вызывать вопросы с позиции его чувствительности у пациентов с БП. Так, по мнению F. Mondolo и соавт., он более чувствителен для оценки психопатологических тревожных особенностей личности, чем для скрининговой оценки тревожного расстройства при БП [32]. С другой стороны, по данным S. Matheson и соавт., этот метод является более чувствительным для оценки тревожного расстройства у пожилых, чем Гериатрический опросник тревоги, разработанный для диагностики ГТР [33].

В нашей работе подтверждены данные других исследователей о большей частоте тревоги при БП у женщин [5, 31], что, возможно, отражает общую закономерность тревоги в общей популяции. Мы не обнаружили наличие связи тревоги с более ранним

возрастом начала заболевания, латерализацией двигательных симптомов. Отмечена большая тяжесть тревоги у пациентов с ригидно-дрожательной формой заболевания по сравнению с акинетико-ригидной формой. Связь тревоги и тремора, вероятно, отражает общие и, возможно, универсальные для дрожательного синдрома и тревоги патофизиологические механизмы. Как известно, тревога способствует усилению дрожательного синдрома различной этиологии. Кроме того, известно, что генерализованный тремор является одним из симптомов панических атак.

Мы получили большую выраженность показателя ЛТ, однако вопросы и ответы, лежащие в основе этой оценки, могут отражать не только личностные особенности, но и «текущее» патологическое состояние. Кроме того, трудно четко отделить тревогу, «привнесенную» заболеванием, от тревожных личностных особенностей. Тревожные особенности личности, также как и тревожные расстройства в анамнезе обсуждаются как фактор риска развития БП [34]. Наличие тревожных расстройств в анамнезе рассматривается в качестве одного из факторов риска более высокой тревоги в течение БП [35]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе отмеченной связи появления тревоги, на додвигательном периоде БП, остаются предметом дискуссий. Обсуждается наличие общих дофаминергических механизмов, объединяющих тревогу и БП. Изменения функциональной активности дофаминергических рецепторов были обнаружены в эксперименте на приматах, у пациентов общей популяции с тревожными расстройствами. У пациентов с повышенной тревогой в общей популяции было обнаружено снижение обратного захвата дофамина в стриатуме и снижение уровня метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты в цереброспинальной жидкости [36]. Повышенная тревожность как особенность личности может являться predisposition к БП, которая наряду с другими описанными характеристиками поведения (отсутствием пристрастия к курению, кофе; консерватизмом, педантичностью) отражает особенности функционирования мезолимбической дофаминергической системы, предрасполагающие к дальнейшему развитию заболевания [37].

Раннее появление тревоги может рассматриваться как симптом депрессии, возникшей на додвигательной стадии БП. Однако по данным анамнеза, только у половины больных этой подгруппы отмечалось сочетанное развитие симптомов тревоги и депрессии до появления двигательных нарушений. Таким образом, у части больных тревога может являться самостоятельным от депрессии расстройством, опережающим двигательные симптомы БП. Прослежена связь между тревогой и последующим развитием БП через временной интервал от 5 до 20 лет [34], что несколько превышает сроки, описанные для появления депрессии, предшествующей заболеванию (до 5 лет, максимум 10–15 лет) [38]. Эти данные также подтверждают относительную независимость раннего возникновения тревоги от депрессии. Хотя не исключено, что в ряде случаев тревога может

предшествовать «субъективно скрытой» депрессии.

У пациентов с началом тревоги на додвигательной стадии БП нами отмечена большая тяжесть других НППН – депрессии, апатии на фоне меньшей тяжести двигательных нарушений. Возможно, эти данные отражают особенности одного из вариантов течения БП с более ранним вовлечением недофаминергических или не только дофаминергических систем и, вследствие этого, большей степенью тяжестью НППН.

Выявлена корреляция личностной тревоги со стадией БП и постуральной неустойчивостью, что подтверждает результаты и других исследователей [4]. Связь тревоги и постуральной неустойчивости, полагаем, обусловлена общими патофизиологическими механизмами – нарушениями преимущественно ГАМК-ергических функциональных связей между структурами лимбической системы, базальными ганглиями, премоторной корой, участвующих в регуляции ходьбы и равновесия. Кроме того, связь тревоги и постуральной неустойчивости может объясняться дисфункцией нисходящих проекций из серотонинергического ядра шва и норадренергического голубого пятна ствола, модулирующих активность спинальных мотонейронов, реализующих постуральные реакции [39].

Достаточно сложно развести общие патофизиологические механизмы тревоги и постуральной неустойчивости, обусловленные нейродегенеративным процессом, связанным с БП, от психологических механизмов возникновения или усиления имеющейся тревоги, формирующих страх падений в ответ на возникновение нарушений поддержания равновесия. Кроме того, тревожные расстройства нередко аггравировать минимальные постуральные расстройства с формированием «осторожной» походки, уменьшением двигательной активности, других форм ограничительного поведения.

В работе подтверждены данные о высокой коморбидности тревоги и депрессии – в 75% случаев. Эти данные близки результатам G.M. Pontone и S. Starkstein и соавт, согласно которым этот показатель составляет 71 и 76% соответственно [6, 16]. Учитывая частую сочетаемость депрессии и тревоги, является актуальным вопрос о феноменологической и патофизиологической самостоятельности тревоги. Тревога может являться симптомом депрессии, атипичной формой депрессии или коморбидным расстройством. По данным S. Starkstein и соавт., частота тревоги выше у пациентов с более тяжелой депрессией [16]. Наше исследование дополняет работу R.G. Brown и соавт., в которой были выделены подтипы сочетаний депрессии и тревоги при БП [40]. Авторами на основании оценки депрессии и тревоги у 513 пациентов с БП было отмечено, что в 22% случаев тревога наблюдается изолированно от депрессии, в 9% – встречается депрессия без тревоги; в 8,6% – сочетается с депрессией выраженной степени тяжести, а у большинства пациентов – в 60,4% случаев наблюдается сочетание депрессии и тревоги умеренной степени тяжести.

Высокая корреляционная связь между тревогой и депрессией, отмеченная в нашей работе на ранних стадиях БП, вероятно, свидетельствует о большей патофизиологической общности этих эмоционально-аффективных нарушений именно в начале заболевания, что требует дальнейшего уточнения. Возможным объяснением ослабления связи между тревогой и депрессией по мере прогрессирования болезни является возрастающая роль в формировании этих нарушений индивидуальных особенностей течения БП, актуальных психосоциальных аспектов по мере прогрессирования заболевания.

Полученные данные о большей тяжести нарушений сна, внимания и памяти у пациентов с высокой степенью личностной тревоги свидетельствуют либо о вторичном характере когнитивных и диссоциативных расстройств, появившихся или усугубившихся на фоне высокой тревоги, либо о параллельно развивающихся расстройствах. Согласно недавнему лонгитудинальному исследованию S. Rutten и соавт., пациентов на начальной стадии БП, связь между тревогой и инсомнией двусторонняя. Так, тревога и инсомния являлись факторами риска развития друг для друга через полгода наблюдения [2017].

Наши данные о корреляции тревоги и показателей управляющих функций согласуются с результатами единичных исследований связи тревоги и проявлений когнитивной дисфункции у пациентов с БП и умеренными когнитивными нарушениями [42]. Когнитивные расстройства и тревога, также как и нарушения сна, могут являться параллельно развивающимися симптомами заболевания с общими патофизиологическими механизмами. Когнитивные нарушения могут усугублять или даже вызывать тревогу, а также наоборот, эмоционально-аффективные нарушения могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции [43]. Структуры лимбической системы, в частности, передняя поясная извилина вовлечена не только в регуляцию эмоций, но и участвует в реализации управляющих лобных функций и поддержании внимания [44]. Подтверждением общей патофизиологической основы для тревоги и нарушений управляющих когнитивных функций в частности являются результаты морфометрического исследования у пациентов с тревожными расстройствами в основной популяции. Была показана связь тревоги с изменением объема структур лимбической системы (переднего отдела поясной извилины, левой парагиппокампальной области и миндалины) и медиальных отделов префронтальной области с двух сторон [45].

В связи с более низкими оценками качества жизни у больных с высокой тревогой весьма актуальна ее терапия. Препараты леводопы уменьшают тревогу в случае ее проявления у пациентов с флуктуациями в периоде «выключения» [14, 15]. По нашим данным, коррекция дофаминергической терапии с уменьшением тяжести двигательных симптомов не приводит к значимой динамике тревожной симптоматики, не связанной с колебаниями выраженности симптомов БП на фоне сокращения длительности эффекта разовой дозы леводопы. Это обосновывает

необходимость дополнительной лекарственной и нелекарственной терапии проявлений тревоги.

О большей значимости недофаминергических, в частности, серотонинергических патофизиологических механизмах тревоги, проявляющейся вне флуктуаций симптомов, свидетельствуют данные об уменьшении тревоги на фоне применения ингибитора обратного захвата серотонина – циталопрама, отмеченного в небольшом открытом исследовании у пациентов с БП и депрессией [46]. Таким образом, в случае выраженной тревоги целесообразно более активное назначение антидепрессантов – ИОЗС. Требуют дальнейшего изучения и внедрения методы психотерапии с учетом степени тяжести и характера тревожных расстройств.

Таким образом, несмотря на возможные ограничения используемой в работе методики оценки тревоги, полученные нами результаты свидетельствуют о значимом влиянии тревожных расстройств на качество жизни больных с БП, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения тревожных расстройств, уточнения подходов к их диагностике и терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансовой поддержки при подготовке статьи не было.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov.Dis.* 2010. N15; 25: 2493-2500.
2. Mc Kinlay 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.
3. Nodel M.R. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with Parkinsons disease. *Neurologicheskii zhurnal.* 2015; 1: 20-25. (in Russian): 10.18821/1560-9545-2015-20-1-20-27 (Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 1: 20-25).
4. Dissanayaka N.N., White E., O Sullivan J.D., et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinsons disease. *Mov.Dis.* 2014; 8: 967-975.
5. Leentjens A.F.G. Epidemiology of psychiatric symptoms in Parkinsons Disease. In *Psychiatry in Parkinsons Disease*. Eds. Embier K.P., Brien J.T., J.P.Taylor. Karger 2012: 1-12.
6. Pontone G.M., Williams J.R., Anderson K.E., Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinsons disease. *Mov Disord.* 2009 Jul 15; 24 (9): 1333-8.
7. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. A nxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord.* 2010 May 15; 25 (7): 838-45. doi: 10.1002/mds.22833.
8. Starkstein E., Dragovic M., Jorge R., et al. Diagnostic criteria for depression in Parkinsons disease: a study of symptom pattern using latent class analysis. *Mov.Dis.* 2011; 26 (12): 2239-2245.
9. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005 Jun;128(Pt 6):1314-22.
10. Vriend C., Boedhoe P.S., Rutten S., Berendse H.W., van der Werf Y.D., van den Heuvel O.A. A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer-VBM study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 May; 87 (5): 493-500. doi: 10.1136/jnnp-2015-310383.

11. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur.J.of Neurol.* 2008;15(Suppl.1):21-25.
12. Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jul;20 (7):708-15. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.020
13. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, Brown RG; PROMS-PD Study Group. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):379-86. doi: 10.1002/mds.24041
14. Levin OS, Smolentseva IG, Ivanov AK. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2010;110(3):90-6. (In Russ.) (Левин О.С., Смоленцева И.С., Иванов А.К. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(3):90-6).
15. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L. et al. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's Disease: a cross-sectional observational study. *Park. Relat. Disord.* 2012; 18: 1084-1088.
16. Starkstein SE, Dragovic M, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Pontone GM, et al. Anxiety has specific syndromal profiles in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Dec; 22 (12): 1410-7. doi: 10.1016/j.jagp. 2013.09.006.
17. Spielberger C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* 1983. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
18. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L., Martinez-Martin P., Richard I.H., Starkstein S.E., Weintraub D., Sampaio C., Poewe W., Rascol O., Stebbins G.T., Goetz C.G. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008 Oct 30; 23 (14): 2015-25. doi: 10.1002/mds.22233.
19. Fahn S., Elton R.L., UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M., eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: Macmillan; 1987:153-163.
20. Eichhorn T.E., Schrag A., Trenkwalder C., et al. Effectiveness of slow release L-DOPA/ benserazide in treatment of end-of-dose akinesia in Parkinson disease. *Nervenzentr.* 1995; 66 (12): 933-941.
21. Beck A., Streer R., Brown G. *Depression Inventory – II.* San Antonio, TX : Psychological Corporation; 1996.
22. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. *Park. and Relat. Disord.* 2005; 11: 49-55.
23. Chaudhuri K.R., Pal S., Marco Di A., et al. The sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurol.Psychiat.* 2002; 73: 629-635.
24. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540-545.
25. Marinus J., Visser M., Verwey N.A., Verhey F.R., Middelkoop H.A., Stiggelbout A.M., et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurol.* 2003; 61: 1222-8. doi: 10.1212/01.WNL.0000091864.39702.1C
26. Van der Elst W., Van Boxtel M.P., Van Breukelen G.J. et al. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment.* 2006; 13 (1): 62-79.
27. Sockeel P., Dujardin K., Devos D., et al. The Lille apathy rating scale (LARS): a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; (77): 579-584.
28. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of Neurology* 1998; 245 (Suppl. 1):10-14.
29. Voznesenskaya T.G. Generalized anxiety disorder: Differential diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013; 5 (2): 18-22. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2407. (Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 5 (2): 18-22. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2407)
30. Kulisevsky J., Pagonabarraga J., Pascual-Sedano B., García-Sánchez C., Gironell A.; Trapecio Group Study. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2008 Oct 15; 23 (13): 1889-96. Doi: 10.1002/mds. 22246.
31. Nègre-Pagès L., Grandjean H., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L., Fourrier A., Lépine J.P., Rascol O.; DoPaMiP Study Group. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord.* 2010 Jan 30; 25 (2): 157-66. doi: 10.1002/mds.22760.
32. Mondolo F., Jahanshahi M., Granà A., Biasutti E., Cacciatori E., Di Benedetto P. Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales. *Neurol Sci.* 2007 Oct; 28 (5): 270-5.
33. Matheson S.F., Byrne G.J., Dissanayaka N.N., Pachana N.A., Mellick G.D., O'Sullivan J.D., Silburn P.A., Sellbach A., Marsh R. Validity and reliability of the Geriatric Anxiety Inventory in Parkinson's disease. *Australas J Ageing.* 2012 Mar; 31 (1): 13-6. doi: 10.1111/j.1741-6612.2010.00487.
34. Shiba M., Bower J.H., Maraganore D.M., McDonnell S.K., Peterson B.J., Ahlskog J.E., Schaidt D.J., Rocca W.A. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* 2000 Jul; 15 (4): 669-77.
35. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L., Martinez-Martin P., Richard I.H., Starkstein S.E. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord.* 2011 Feb 15; 26 (3): 484-92. doi: 10.1002/mds.23528.
36. Mathew S.J., Coplan J.D., Gorman J.M. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct; 158 (10): 1558-67.
37. Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2000 Oct; 2 (5): 421-6.
38. Fang F., Xu Q., Park Y., Huang X., Hollenbeck A., Blair A., Schatzkin A., Kamel F., Chen H. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Mov Disord.* 2010 Jul 15; 25 (9): 1157-62. doi: 10.1002/mds.23092.
39. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord.* 2013 Sep 15; 28 (11): 1483-91. doi: 10.1002/mds.25669.
40. Brown R.G., Landau S., Hindle J.V., Playfer J., Samuel M., Wilson K.C. et al. PROMS-PD Study Group. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul; 82 (7): 803-9. doi: 10.1136/jnnp.2010.213652. Epub 2011 Jan 8.
41. Rutten S., van der Ven P.M., Weintraub D., Pontone G.M., Leentjens A.F.G., Berendse H.W. et al. A. Predictors of anxiety in early-stage Parkinson's disease - Results from the first two years of a prospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Oct; 43: 49-55. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.024
42. Dissanayaka N.N., Lawson R.A., Yarnall A.J., Duncan G.W., Breen D.P., Khoo T.K. et al.; ICICLE-PD study group. Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Mar; 36: 63-68. doi: 10.1016/j.parkreldis. 2017. 01. 001.
43. 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. *Neurologicheskii zhurnal.* 2016; 6: 338-343. (In Russ.) (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).
44. Van Tol M-J., van der Wee N.J.A., van den Heuvel O.A., Nielen M.M., Demenescu L.R., Aleman A., et al. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch.Gen.Psychiatry* 2010; 67:1002-1011.
45. Spampinato M.V., Wood J.N., De Simone V., Grafman J. Neural correlates of anxiety in healthy volunteers: a voxel-based morphometry study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009 Spring; 21 (2): 199-205.
46. Menza M., Marin H., Kaufman K., Mark M., Lauritano M. Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Summer; 16 (3): 315-9.