

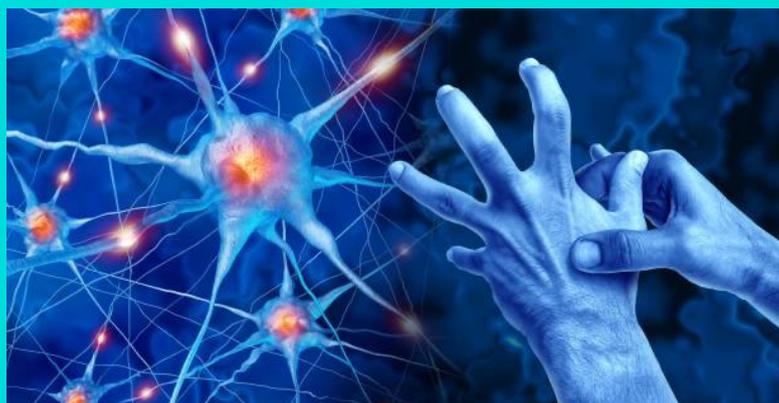
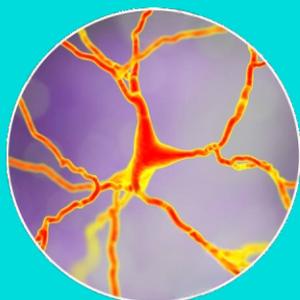
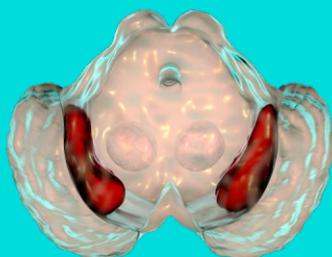
**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**Мансурова Н.А.**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И  
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ  
ПОДХОДОВ ПРИ БОЛЕЗНИ  
ПАРКИНСОНА**

**Монография**

**Ташкент – 2025**



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель научно-технического  
совета при Министерстве здравоохранения

Ш.К. Атаджанов

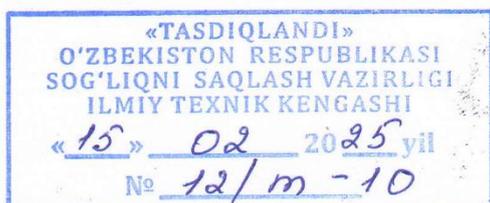
« 15 » 02 2025 г.



**Мансурова Н.А.**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И  
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ  
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

(Монография)



**Ташкент – 2025**

**UO'S: 561.287.235.(1.2.4)42**

**КВК: 56.1.55**

**М-24**

**Мансурова Н.А.** Клинические проявления и оптимизация терапевтических подходов при болезни Паркинсона. Монография. Издательство «Fan ziyosi» - Ташкент.: 2025, - 124 стр.

Данная монография посвящена важной социальной проблеме – болезни Паркинсона, которая характеризуется не только увеличением числа случаев заболевания, но и высокой частотой утраты трудоспособности и быстрой инвалидизации пациентов. Трудности в самообслуживании, необходимость регулярного приема медикаментов, а также ограничения в повседневной активности и социальной интеграции существенно ухудшают качество жизни как самих пациентов, так и их близких. В этом контексте изучение особенностей клинического течения болезни Паркинсона и анализ факторов риска приобретает особую значимость для улучшения медицинской помощи данной категории пациентов.

В монографии также представлены современные подходы к прогнозированию течения болезни, включая использование специальных прогностических матриц для комплексного анализа вероятности и тяжести заболевания. Это открывает новые возможности для индивидуализации терапии, повышения её эффективности, а также для снижения нагрузки на систему здравоохранения и улучшения социально-экономической ситуации.

Монография предназначена педиатрам, неврологом, магистрам, клиническим ординаторам, которые найдут ответ на интересующий их вопрос.

**ISBN: 978-9910-743-62-7**

**© Мансурова Н.А.  
Издательство «Fan ziyosi», 2025.**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Болезнь Паркинсона является вторым по распространённости нейродегенеративным заболеванием. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году было зарегистрировано 6,1 миллиона случаев этого заболевания, из которых 2,9 миллиона (47,5%) приходились на женщин и 3,2 миллиона (52,5%) на мужчин. При этом 14,8% случаев были зафиксированы в странах с низким уровнем дохода. Многочисленные исследования со всего мира подтверждают, что риск развития болезни Паркинсона значительно возрастает с возрастом. Это заболевание сопровождается двигательными нарушениями, когнитивными расстройствами, утратой социальной адаптации и ухудшением качества жизни пациентов, что подчёркивает его медицинскую и социальную значимость.

В настоящее время в мире проводится множество научных исследований, направленных на повышение эффективности изучения клинико-патогенетической структуры болезни Паркинсона. В ходе длительного течения заболевания и многолетней терапии происходят изменения в клинической картине, известные как патоморфоз симптомов, ключевыми проявлениями которого являются моторные и немоторные колебания. Приоритетными направлениями остаются установление взаимосвязи между нейровизуализационными, биохимическими и молекулярно-генетическими маркерами с клиническими стадиями болезни Паркинсона, системный подход к ранней диагностике и снижению осложнений, а также реализация комплексных мер, направленных на улучшение качества жизни пациентов. Интерес для сравнительных исследований представляет

различие между Узбекистаном и Японией, обусловленное их географическим расположением, экономическими условиями и нутрицевтическими аспектами. Это создаёт уникальную возможность изучить этиопатогенез, клинические проявления и особенности лечения болезни Паркинсона в этих странах. В Узбекистане особое внимание уделяется совершенствованию социальной защиты и здравоохранения. Ключевыми направлениями являются профилактика и диагностика заболеваний, внедрение современных технологий и обеспечение высококачественной медицинской помощи. Разработка инновационных методов раннего выявления факторов риска развития болезни Паркинсона и предотвращения инвалидизации пациентов является одной из актуальных задач.

Настоящее исследование соответствует приоритетам, обозначенным в ряде нормативно-правовых актов Республики Узбекистан, включая Указ Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию», УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения», а также постановления № ПП-3052 от 12 июня 2017 года и № ПП-3071 от 20 июня 2017 года, направленные на развитие специализированной медицинской помощи и внедрение современных подходов в здравоохранение.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

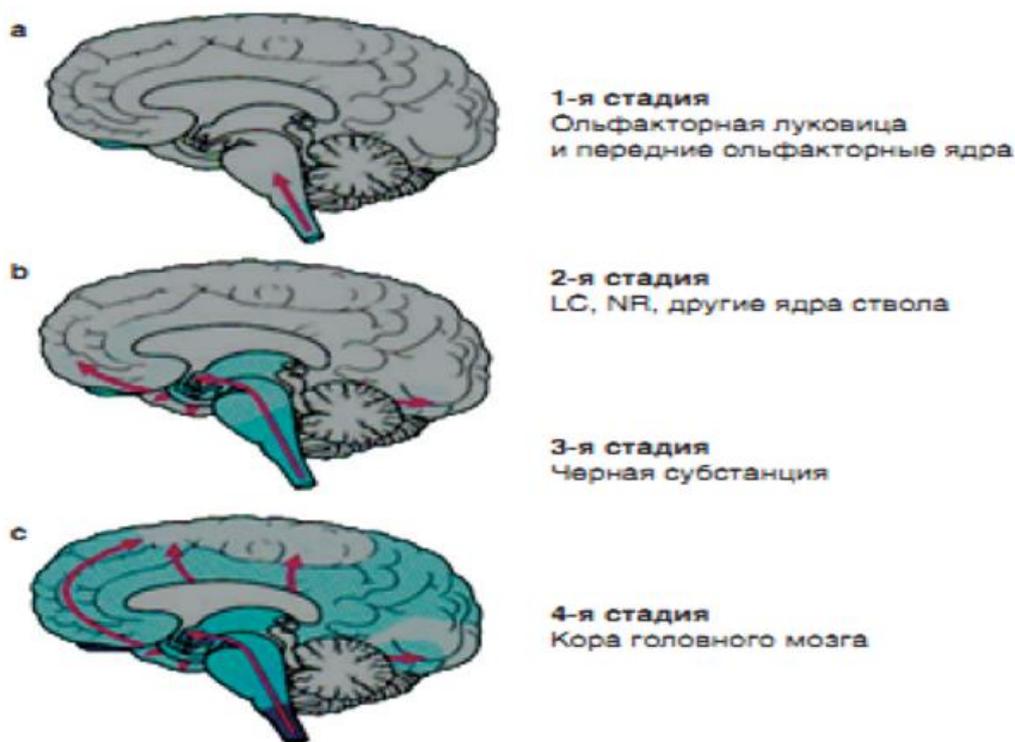
## **1.1. Эпидемиология и клинические проявления болезни паркинсона**

Исследования, направленные на изучение функций головного мозга, занимают приоритетное место в современной науке благодаря исключительной актуальности данной темы. Особенное внимание уделяется нейродегенеративным заболеваниям, среди которых выделяется болезнь Паркинсона (БП), впервые описанная в 1817 году английским врачом Джеймсом Паркинсоном [5]. Сегодня БП является вторым по распространённости нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Основной группой риска выступают люди старше 50 лет, причём наибольшая частота случаев фиксируется у пожилых: каждый сотый человек в возрасте 60 лет страдает этим заболеванием [28]. Широкий спектр клинических нарушений и прогрессирующий характер болезни, приводящий к утрате трудоспособности, инвалидности и снижению качества жизни, подчёркивает значимость этой проблемы с точки зрения медицины и общества.

Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое прогрессирующее нейродегенеративное состояние, при котором преимущественно поражаются дофаминергические нейроны nigrostriарной системы. Одной из основных

характеристик патологии выступает утрата нейронов черной субстанции, связанная с накоплением белка альфа-синуклеина. Этот белок образует внутриклеточные скопления, известные как тельца Леви. В результате накопления альфа-синуклеина запускаются процессы нейрональной дегенерации, что приводит к серьезным нарушениям клеточного метаболизма. Эти изменения сопровождаются митохондриальной дисфункцией, энергетическим дефицитом, накоплением тяжелых металлов, включая нарушение обмена железа, а также избыточным уровнем кальция в клетках [103].

Теория Х.Браака о стадийном развитии болезни объясняет последовательное вовлечение различных отделов центральной нервной системы (ЦНС) в патологический процесс и появление клинических симптомов БП [51]. Основная идея концепции заключается в поэтапном распространении патологического накопления альфа-синуклеина. Гипотеза двойного удара предполагает, что нейротропный агент, например вирус, попадает в центральную нервную систему через носовую полость, а затем распространяется в височные доли по обонятельным путям. Параллельно он проникает в желудочно-кишечный тракт, где захватывает нервные сплетения и блуждающий нерв, поднимаясь ретроградно к структурам ствола головного мозга [52] (рис 1.1).



**Рис.1.1. Распространение телец Леви согласно гипотезе Н. Braak (2003).**

Распространённость болезни Паркинсона (БП) постепенно увеличивается с каждым годом. В 2011 году этот показатель составлял 80 случаев на 100 тыс. населения, а в 2014 году — уже варьировался от 100 до 200 случаев на 100 тыс. населения [2]. Например, в Швеции зарегистрировано 112 случаев на 100 000 человек, а в Италии – 229,3 случая. В России частота встречаемости болезни Паркинсона составляет от 22,6 до 68,6 случаев на 100 000 населения. В странах Азии эта цифра колеблется от 117,9 случаев в Японии до 374 случаев в Южной Корее на 100 000 человек. В США, в штате Небраска, частота составляет 329,3 случая на 100 000 населения.

Болезнь Паркинсона, приводя к инвалидности в течение 10–15 лет, создает значительное социальное и экономическое

бремя. Эта проблема становится особенно актуальной на фоне глобальной тенденции старения населения, включая нашу страну [1,2,3]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что болезнь Паркинсона встречается у мужчин в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин [19]. Однако существуют исключения. Так, исследование, проведенное в Италии в 1987 году, показало более высокую распространенность заболевания среди женщин: 219,05 на 100 000 женщин и 160,17 на 100 000 мужчин. В Японии также были зафиксированы противоположные данные: частота болезни у женщин 91,0, а среди мужчин – 61,3 на 100 000 человек [2]. Согласно данным исследования Twelves D. (2002), Средний возраст начала болезни Паркинсона составляет 60–65 лет, однако в 4–10% случаев заболевание проявляется у пациентов младше 40 лет [2]. Мировая статистика подтверждает увеличение частоты заболевания с возрастом. При этом показатели распространенности варьируют не только между регионами, но и внутри отдельных стран [20]. Эти различия могут быть обусловлены разнообразием методов сбора данных, генетической предрасположенностью, воздействием факторов окружающей среды, а также особенностями методологии и дизайна исследований. Также следует учитывать возраст пациентов и стадию заболевания, поскольку большинство исследований фокусируются на более активных больных на начальных этапах болезни [20].

В зависимости от характера основных моторных симптомов различают несколько форм болезни. При дрожательной форме преобладает тремор, а при акинетико-ригидной – гипокинезия и ригидность, при этом тремор покоя либо отсутствует, либо выражен минимально. При

смешанных формах все три симптома могут проявляться в разной степени [11,17,40].

Одной из особенностей болезни Паркинсона является то, что ее двигательные симптомы, такие как брадикинезия, ригидность и тремор покоя, формируются спустя значительное время после начала дегенерации дофаминергических нейронов. Этот процесс может продолжаться 20–30 лет до появления заметных двигательных проявлений. Принято считать, что моторные симптомы развиваются, когда количество утраченных нейронов в черной субстанции превышает определенный критический уровень[73]. Тем не менее, существуют предположения, что ранние признаки болезни Паркинсона могут проявляться еще до появления двигательных нарушений, в виде разнообразных немоторных симптомов, таких как вегетативные, психические, диссомнические, сенсорные нарушения и другие [4,12].

## **1.2. Современные представления о патогенезе болезни паркинсона**

Эволюция взглядов на этиогенез болезни Паркинсона за последние два столетия претерпела значительные изменения. Изначально основное внимание уделялось экзогенной природе заболевания. Позднее акцент сместился на генетическую предрасположенность как ключевой фактор возникновения болезни. Однако современные исследования показывают, что истина лежит в сочетании обоих подходов. Сегодня признано, что развитие болезни Паркинсона обусловлено взаимодействием экзогенных и эндогенных факторов, причем соотношение их значимости может

изменяться в зависимости от возраста пациента [73]. Из числа экзогенных факторов наибольшее значение для БП имеет воздействие нейротоксинов, прежде всего пестицидов [83,181]. Исследования выявили, что определенные внешние агенты или химические вещества могут стимулировать выработку патологического белка альфа-синуклеина энтероцитами. Этот белок затем поглощается окончаниями парасимпатической нервной системы и транспортируется ретроградно к телам нервных клеток. Такой процесс способствует прогрессированию патологий, характерных для болезни Паркинсона [65,145]. Таким образом, поражение энтероцитов или кишечных нейронов, а также обонятельных клеток, можно рассматривать как одно из ранних звеньев в развитии болезни Паркинсона. Это предполагает возможность проникновения патогена через дыхательные пути или желудочно-кишечный тракт, с последующим его распространением в головной мозг через обонятельный и блуждающий нервы [103].

*Теория прионов и прионной гипотезы.* Идея о прионном генезе предполагает, что основой патогенеза болезни Паркинсона является вовлечение альфа-синуклеина, что было выдвинуто на основе морфологических исследований головного мозга [53]. Согласно этой гипотезе, за 15-20 лет до летального исхода происходит внедрение аномальных нейронов в полосатое тело, после чего у пациентов формируются патологические изменения, что свидетельствует о передаче невропатологического процесса от пораженных нейронов к здоровым клеткам, введенным извне [118,124,173]. Эту гипотезу также поддерживали дополнительные исследования, проводившиеся на трансгенных животных и клеточных культурах, которые

продемонстрировали на этих моделях аналогичные процессы [69,75,105].

**Черепно-мозговая травма.** Согласно исследованию, которое объединило более 22 работ и было проведено в 2013 году, наличие хотя бы одной черепно-мозговой травмы с нарушением сознания может увеличить риск развития болезни Паркинсона, при этом отношение риска составляет 1,57 (отношение рисков – OR 1,57) [100]. Этот повышенный риск можно объяснить механическим повреждением или нарушением работы гематоэнцефалического барьера, а также повреждением мезоэнцефальных нейронов. В ответ на такие повреждения активируется иммунный ответ мозга, что способствует повышенной экспрессии белков, включая альфа-синуклеин. Также можно предположить, что черепно-мозговая травма может ускорить распространение патологического процесса через поврежденные аксоны, где уже имеются начальные признаки болезни [99].

**Возрастные и конституциональные факторы.** Существует теория, которая связывает возраст с увеличением риска развития болезни Паркинсона. Это предполагает, что с возрастом наблюдается снижение компенсаторных механизмов и нейропластичности в центральной нервной системе, что может способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона. В процессе старения происходит накопление повреждений в нейронах, а также ухудшение способности мозга восстанавливать и адаптировать свои функции. Эта теория также поддерживается наблюдениями о том, что болезнь Паркинсона чаще развивается у пожилых людей, что связано с возрастными изменениями, такими как потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции [155,168].

В зрелом возрасте иммунный ответ центральной нервной системы ослабляется, что приводит к накоплению хронического окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, мутациям в ДНК и снижению уровня глутатиона и других антиоксидантов. Эти изменения ухудшают способность мозга справляться с повреждениями и стрессовыми факторами. Кроме того, с возрастом снижается способность мозга активировать стрессорные реакции, что способствует ухудшению нейропластичности. У молодых людей, благодаря сильной иммунной защите и хорошей антиоксидантной активности, существует способность предотвращать накопление альфа-синуклеина, что позволяет нейтрализовать его токсическое воздействие. Однако с возрастом эти защитные механизмы ослабляются, что приводит к снижению способности организма справляться с окислительным стрессом и токсинами. У пожилых людей накопление альфа-синуклеина становится более выраженным, а защитные функции уже не способны эффективно его контролировать. Это может привести к запуску необратимых процессов, таких как цитотоксический каскад, который вызывает гибель нейронов [30,53].

***Генетические факторы.*** На данный момент ученые выявили 20 генов, которые связаны с наследственной формой болезни Паркинсона, что подтверждает генетическую предрасположенность к этому заболеванию [155,120,164]. Примерно 10% всех случаев болезни Паркинсона являются наследственными, и такие случаи чаще встречаются у молодых пациентов. Тем не менее, большинство случаев болезни Паркинсона являются идиопатическими, то есть спорадическими, и имеют мультифакториальное происхождение [23]. Согласно результатам исследований,

проведенных как за рубежом, так и в нашей стране, около 15-20% пациентов с болезнью Паркинсона имеют наследственную форму заболевания [36].

Можно предположить, что накопление  $\alpha$ -синоуклеина и его происхождение обусловлены как эндогенными, так и экзогенными факторами, что делает этот процесс многогранным и разнообразным. Дальнейшие успехи в изучении этиологии БП могут привести к созданию новых терапевтических стратегий для лечения этого тяжёлого нейродегенеративного заболевания. Это ставит задачу поиска дополнительных диагностических критериев, таких как биохимические, нейровизуализационные, нейрофизиологические и генетические маркеры, которые помогут повысить точность диагностики [5,10,11].

### **1.3. Современные подходы к лечению пациентов с бп и сравнительный анализ терапевтических протоколов узбекистана и японии**

Различия между японскими и узбекскими пациентами можно объяснить особенностями медицинской практики в лечении БП. В Японии, учитывая старение населения, Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения сосредотачивается на лечении наиболее распространённых заболеваний и внедрении современных медицинских технологий. Это привело к созданию руководящих принципов для лечения БП на основе доказательной медицины, разработанных Обществом неврологов Японии для улучшения качества медицинских услуг.

Основные подходы к лечению БП включают:

- 1) нейропротекторную терапию, направленную на замедление или предотвращение нейродегенерации;
- 2) симптоматическую терапию, корректирующую нейромедиаторный дисбаланс и ослабляющую симптомы;
- 3) хирургическое вмешательство;
- 4) физическую и психосоциальную реабилитацию [1, 3].

Кроме консервативной терапии, существует также хирургическое лечение, которое используется в дополнение к симптоматической терапии. Первоначальное лечение может быть деструктивным, включая таламотомию, палидотомию и субталамотомию. Вторым подходом — стимуляция, например, глубокая стимуляция мозга. Третий метод включает трансплантацию.

Чаще всего применяются стимуляционные методики, поскольку они менее травматичны. На данный момент критерии выбора идеального кандидата для хирургии и оптимальное время для её проведения остаются не полностью определёнными. Основным показанием для оперативного вмешательства остаются моторные флуктуации и дискинезии, которые невозможно скорректировать медикаментозно. Реабилитация пациентов с БП служит дополнением к лекарственной терапии, помогая компенсировать нарушения двигательной активности, вызванные заболеванием. Существующие исследования подтверждают, что реабилитационные меры способствуют улучшению подвижности, походки, равновесия и мышечной силы у больных.

В Узбекистане лечение БП осуществляется под кодом G21. Одним из отличий между странами является доступность определённых антипаркинсонических средств.

Например, комбинированный препарат леводопа/ карбидопа/ энтакапон в Узбекистане пока отсутствует, тогда как некоторые дофаминовые агонисты, такие как талипексол и дроксидопа, представлены только в Японии. Существенное различие заключается также в стоимости препаратов. В Японии лечение финансируется государственной системой медицинского страхования, что делает доступными даже дорогостоящие лекарства. В Узбекистане цена препаратов зависит от их категории: например, антагонисты ацетилхолина, такие как циклодол, отпускаются по рецепту и имеют сравнительно низкую стоимость. Поскольку леводопа значительно дороже, многие пациенты предпочитают более доступные препараты.

Особое значение имеют нейрохирургические подходы к лечению БП, применяемые в Японии, которые используют в трёх основных случаях: 1) при моторных флуктуациях и лекарственно-индуцированных дискинезиях, не поддающихся коррекции медикаментами; 2) при треморе покоя, устойчивом к медикаментозному лечению и вызывающем значительные функциональные ограничения; 3) в ситуациях, когда дофаминергическая терапия даёт положительный эффект, но её использование ограничено из-за выраженных побочных реакций. Наиболее распространённым методом является глубокая стимуляция мозга (ГСМ, *deep brain stimulation, DBS*), которая предполагает подавление гиперактивных мозговых структур через высокочастотную стимуляцию, осуществляемую с помощью электродов, имплантированных в мозг и соединённых с подкожным электростимулятором [93]. В Узбекистане методика ГСМ для пациентов с БП пока не применяется.

Ключевую роль в реабилитации и лечении БП играет субъективная оценка качества жизни (КЖ) пациента, отражающая уровень его адаптации к заболеванию и степень удовлетворённости жизнью. Исследования, касающиеся качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона, демонстрируют разнообразные и порой противоположные результаты. Одни из них указывают, что ухудшение качества жизни в большей степени связано с двигательными нарушениями, такие как тремор, нарушение походки и замедление движений. Другие же подчёркивают большую роль не двигательных симптомов (НМС), таких как депрессивные расстройства, когнитивные нарушения и проблемы со сном [127].

Методы немедикаментозного лечения и реабилитации при БП можно классифицировать на несколько групп. К физическим методам относятся: лечебная гимнастика, танцевально-двигательная терапия, массаж с релаксирующим эффектом, занятия на стабилографе с использованием биологической обратной связи, упражнения для развития мелкой моторики, логопедические занятия, плавание и эрготерапия. Физиотерапевтические подходы включают такие методы, как транскраниальная магнитная стимуляция и фототерапия. Диетотерапия направлена на снижение содержания белков и холестерина в рационе, а также обогащение его витамином Е, флавоноидами и клетчаткой. Важное значение имеет и психотерапия, которая может включать поведенческую терапию, работу с семьёй пациента и тренинг когнитивных функций, проводимый с использованием нейропсихологических методов [14].

## **1.4. Моторные и немоторные осложнения противопаркинсонической лекарственной терапии**

Продолжительное течение и многолетняя терапия БП приводят к изменениям клинической картины, известным как клинический патоморфоз симптомов. К ключевым проявлениям этого процесса относятся моторные и немоторные флуктуации [15].

Среди неблагоприятных немоторных симптомов болезни Паркинсона особое внимание привлекают импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР), проявляются в неспособности пациента контролировать свои желания и импульсы, что может привести к негативным последствиям как для самого пациента, так и для его близких. Такие расстройства могут вызвать стресс и привести к нарушениям в социальной и профессиональной сферах жизни пациента, что, в свою очередь, может негативно сказаться на его карьере и межличностных отношениях. Комплексные поведенческие нарушения подразделяются на три основные группы: синдром нарушения импульсного контроля, синдром дофаминовой дисрегуляции и сложное стереотипное поведение (включая пандинг и хоббизм) [77,112,179].

Частота импульсивно-компульсивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона может значительно варьировать в зависимости от источника, поскольку многие из этих поведенческих нарушений часто остаются незамеченными, скрываемыми самими пациентами [26,114,116]. Проявления импульсивно-компульсивных расстройств могут быть разнообразными и иметь различные формы. Они могут выражаться в виде игромании, когда человек не в силах контролировать свою тягу к азартным

играм, компульсивного шопинга, когда неконтролируемая покупательская активность приводит к серьезным финансовым последствиям, гиперсексуальности или даже булимии. Эти расстройства существенно влияют на качество жизни пациентов, усугубляя их социальное и психоэмоциональное состояние [151,162,177].

Синдром дофаминовой дисрегуляции представляет собой состояние, при котором пациент начинает неконтролируемо и хаотично увеличивать дозы препаратов, таких как леводопа и другие противопаркинсонические средства. Это приводит к нарушению нормального баланса дофамина в организме, что может вызывать различные поведенческие и физиологические проблемы, усугубляя течение болезни и ухудшая качество жизни пациента. Пациенты испытывают эйфорию, душевный подъем или даже маниакальные состояния при пиковых дозах препаратов, а при наступлении дисфории (ослаблении действия предыдущей дозы) прибегают к повторному приёму лекарства [58, 75].

Пандинг представляет собой стереотипное поведение, проявляющееся в бессмысленном и продолжительном сортировании или перекладывании предметов. Более сложные формы включают патологическую привязанность к интернет-активности или другим иррациональным увлечениям (так называемый “хоббизм”). Эти нарушения чаще встречаются у мужчин с ранним началом болезни, страдающих депрессией. На фоне приёма агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) риск импульсивных расстройств возрастает многократно по сравнению с монотерапией леводопой. Хотя данный эффект не зависит от конкретного препарата группы АДР, в отдельных случаях

замена препарата может привести к регрессу симптомов. Реже ИКР возникают при применении ингибиторов МАО-В, амантадина или глубокой стимуляции мозга [17].

Развитие ИКР связано с изменениями в системе вознаграждения, вызванными избыточной стимуляцией АДР. При болезни Паркинсона дегенерация дофаминергической системы носит неоднородный характер: основной механизм развития импульсивно-компульсивных расстройств связан с неравномерной дегенерацией нейронов в черной субстанции.

Особенно заметна гибель клеток в верхней части компактной области черной субстанции, в то время как нейроны в дорсальной части и вентральной тегментальной области остаются относительно сохранными. Эти сохранные нейроны подвергаются избыточной стимуляции антипаркинсоническими препаратами, особенно дофаминергическими антагонистами (АДР), что может активировать лимбические структуры мозга и увеличивать вероятность возникновения импульсивно-компульсивных расстройств [64,126,171,177].

Со временем терапия БП осложняется развитием моторных флуктуаций (состояния “включения-выключения”, истощение дозы) и дискинезий, которые наблюдаются практически у всех пациентов. Леводопа, обладая коротким периодом полувыведения, изначально обеспечивает стабильный эффект благодаря способности сохранных дофаминергических нейронов аккумулировать и высвободить дофамин. Однако с прогрессированием заболевания эта “буферная” функция утрачивается, и дофамин начинает высвобождаться из глиальных и недофаминергических нейронов, что приводит к нерегулируемой, пульсирующей стимуляции

постсинаптической мембраны, вызывая нарушения в активности нейронов [48,63,98,115,166].

Факторы, повышающие риск развития дискинезий, включают высокий балл по шкале UPDRS, ранний возраст начала болезни, женский пол, низкую массу тела, а также продолжительность и кумулятивную дозу приёма леводопы. Наиболее значимым фактором является возраст начала заболевания: чем моложе пациент, тем выше риск развития дискинезий [86,137,138,141,142,160].

С течением времени у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) снижается эффективность разового приёма леводопы, что приводит к появлению моторных флуктуаций. Ранним и наиболее распространённым проявлением этих флуктуаций является феномен истощения эффекта разовой дозы леводопы. Он характеризуется постепенным уменьшением симптомов паркинсонизма сразу после приёма препарата (“on”-период), который через несколько часов сменяется их постепенным возвращением и усилением (“off”-период). Длительность переходного периода составляет около 30–45 минут [16,174,186]. Для “off”-периодов характерно более выраженное проявление немоторных симптомов, тогда как в “on”-периодах у некоторых пациентов может наблюдаться гипоманиакальное состояние или эйфория. Так как моторные колебания напрямую связаны с приёмом леводопы, эти флуктуации называют предсказуемыми “on”-“off”-периодами [44,63,64].

На более поздних этапах заболевания связь между флуктуациями и приёмом леводопы становится менее выраженной. Периоды “выключения” (“off”-периоды) могут возникать спонтанно и непредсказуемо, хотя чаще связаны с падением концентрации леводопы в плазме.

Феноменологически к таким “выключениям” близки эпизоды “застывания” (freezing) — внезапные блокировки двигательного акта, чаще всего связанные с ходьбой или другими локомоторными действиями, которые могут приводить к падениям [98,106,129]. Одной из целей нашей работы является изучение частоты, особенностей и временных параметров появления моторных нарушений у пациентов с БП, проживающих в двух странах с различными экономико-географическими, историко-культурными и климатическими условиями.

### **1.5. Роль и значение витамина d в патогенезе нейродегенеративных заболеваний**

В настоящее время роль витамина D в патогенезе различных заболеваний активно исследуется по всему миру. Получены принципиально новые данные, касающиеся его влияния на профилактику и течение ряда распространённых заболеваний современного человека. В различных исследованиях подчеркивается, что помимо своей основной роли в метаболизме кальция и фосфора, витамин D оказывает влияние на множество других процессов. Он участвует в модуляции клеточного роста, нервно-мышечной проводимости, а также регулирует иммунный ответ и воспалительные процессы. Таким образом, его функции гораздо более многогранны, чем только те, которые традиционно ассоциируются с его ролью в поддержании минерального обмена [22,79,182].

Витамин D традиционно классифицируется как жирорастворимый витамин. Однако его свойства отличают его от других витаминов, так как:

- а) в своей исходной форме он биологически неактивен;
- б) для превращения в активную гормоноподобную форму требуется двухступенчатая метаболизация в организме;
- в) активная форма витамина взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными в ядрах клеток различных тканей и органов, обеспечивая широкий спектр биологических эффектов.

Эти свойства позволяют рассматривать активный метаболит витамина D как истинный гормон, что обусловило его название D-гормон. Несмотря на это, в научной литературе за ним сохраняется название «витамин D» в силу сложившейся исторической традиции [136].

Два основных источника витамина D в организме — это синтез витамина D в коже и поступление витамина D с пищей.

**1. Синтез витамина D в коже:** Процесс начинается с воздействия ультрафиолетовых лучей (UVB) на 7-дегидрохолестерол, который находится в коже. Под воздействием света 7-дегидрохолестерол превращается в холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>). Этот процесс является основным и наиболее эффективным источником витамина D для организма.

**2. Поступление витамина D с пищей:** Витамин D можно получить из пищи, например, из рыбы, яичных желтков, молочных продуктов и обогащенных продуктов. Поступающий из пищи витамин D, как правило, представлен в форме эргокальциферола (витамин D<sub>2</sub>) и холекальциферола

(витамин D<sub>3</sub>), который затем активируется в организме. Эти два источника витамина D обеспечивают организм необходимым количеством этого важного витамина [139].

Витамин D, образующийся через два основных пути (синтез в коже и поступление с пищей), транспортируется в организме с помощью белка, связывающего витамин D (VDBP), который направляет его в целевые ткани для дальнейшего метаболизма. Часть витамина D накапливается в мышцах и жировой ткани, где он служит резервом, а основная масса переносится в печень. В печени под действием ферментов витамин D превращается в кальцитриол, который является основной циркулирующей формой витамина D.

Затем кальцитриол переносится в почки, где под действием фермента альфа-гидроксилазы он преобразуется в активную форму витамина D — кальцитриол. Этот активный метаболит распознается клетками, содержащими рецепторы витамина D. Эти рецепторы находятся в различных тканях организма, включая кожу, мышцы, кости, кишечник, центральную нервную систему, микроглию, а также в иммунных клетках — бета- и Т-лимфоцитах. В мозге рецепторы витамина D локализуются в ядре клеток, а один из ферментов,  $1\alpha$ -ОНase распределен по всему цитоплазматическому пространству. Особенно высокие уровни VDR и  $1\alpha$ -ОНase наблюдаются в клетках гиппокампа и чёрной субстанции [80,140].

Витамин D Он участвует в регуляции ряда процессов, включая индуцируемый синтез оксида азота, нарушение синтеза глутатиона и моноаминов, а также активацию апоптоза. Эти механизмы могут влиять на прогрессирование заболевания, поскольку оксид азота и другие молекулы могут

способствовать нейротоксичности, а дисбаланс в уровнях глутатиона и моноаминов нарушает клеточную функцию и приводит к повреждению нейронов [87,153]. Снижение уровня витамина D<sub>3</sub> является фактором риска развития БП [175].

Несколько исследований подчеркивают важное значение витамина D для центральной нервной системы, особенно его нейропротекторные свойства. В 1997 году японские ученые, в частности Сато, впервые выявили, что у пациентов с болезнью Паркинсона наблюдается уменьшение костной массы, а также распространенный дефицит витамина D. Эти данные указывают на потенциальную связь между дефицитом витамина D и прогрессированием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона [136]. Далее, несколько исследований подтвердили высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди пациентов с болезнью Паркинсона. Например, в исследовании, в котором участвовали 478 пациентов с болезнью Паркинсона и 431 здоровый человек из контрольной группы, было установлено, что дефицит витамина D увеличивает риск развития болезни Паркинсона в 2,6 раза, а его недостаточность — в 2,1 раза ( $p < 0,0001$ ) [157].

Также известно, что активный метаболит витамина D может ингибировать индуцибельную изоформу синтазы оксида азота, что проявляется его противовоспалительным эффектом. Этот механизм способствует снижению воспаления, которое играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона. Исследования, проведенные доктором Мэриан Эват и коллегами из Университета Эмори в Атланте,

показали, что среди пациентов с БП 55% имели дефицит витамина D, в отличие от 36% пациентов из контрольной группы и 41% пациентов с болезнью Альцгеймера. Средний уровень витамина D у пациентов с БП был значительно ниже по сравнению с контрольной группой и группой с болезнью Альцгеймера (31,9 нг/мл, 34,8 нг/мл и 37 нг/мл соответственно) [128].

Нейропротекторные свойства витамина D включают, во-первых, ингибирование синтеза iNOS, что снижает уровень оксида азота, который может повреждать клетки [175]. Во-вторых, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D стимулирует активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, фермента, который играет важную роль в синтезе глутатиона. Глутатион является мощным антиоксидантом, защищающим клетки от повреждений. Кроме того, витамин D действует как нейротрофический фактор, стимулируя клетки головного мозга к выработке факторов роста, таких как нервный фактор роста (NGF), нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF) и нейротрофин 3 (NT3) [122,140]. Эти нейротрофические и нейропротекторные действия витамина D позволяют предположить, что этот витамин может замедлять прогрессирование нейродегенеративных заболеваний, таких как БП [50,180].

Один из наиболее достоверных методов определения уровня витамина D — это измерение сверточной концентрации. Этот показатель отражает общий уровень витамина D, поступающего в организм как через пищеварительный тракт, так и через синтез в коже, давая полное представление о его концентрации и обеспеченности [41,72].

Оптимальный уровень витамина D в сыворотке крови считается тем, который превышает 30 нг/мл (или 75 нмоль/л). Недостаточность витамина D диагностируется, когда его концентрация находится в пределах от 20 до 30 нг/мл (или 50-75 нмоль/л). Дефицит витамина D определяется при уровне ниже 20 нг/мл (или 50 нмоль/л). Рекомендуемая оптимальная концентрация витамина D в сыворотке крови должна находиться в диапазоне от 30 до 60 нг/мл (или 75-150 нмоль/л) [38,95].

Синтез витамина D осуществляется под воздействием ультрафиолетовых лучей и зависит от факторов, таких как кожная пигментация, географическая широта, продолжительность дня, сезон, погодные условия и площадь кожи, не покрытой одеждой [70,152]. В зимний период в странах, расположенных на северных широтах (выше 40°), большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и с октября по март синтез витамина D почти не происходит. С возрастом способность кожи производить витамин D3 снижается, после 65 лет она может уменьшаться более чем в 4 раза [28,56,103]. Другим важным источником витамина D являются пищевые продукты, особенно жирная рыба, такая как сельдь, скумбрия и лосось. Молочные продукты и яйца содержат витамин D в меньших количествах [6,7]. Колекальциферол (D3) является рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D. Эта форма витамина D обладает лучшей биодоступностью и способствует улучшению состояния, особенно при дефиците витамина D в организме [119].

Витамин D играет ключевую роль в патогенезе и нормальной функции центральной нервной системы, а также в нейропротекции. Его значение становится особенно

важным в контексте нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона. Исследования уровня витамина D и коррекция его дефицита могут существенно повлиять на профилактику и лечение этих заболеваний, улучшая исходы терапии и замедляя прогрессирование болезни. Витамин D, благодаря своим нейропротективным свойствам, является важным элементом в комплексной терапии нейродегенеративных расстройств.

*Резюме по литературному обзору.* Болезнь Паркинсона (БП) является наиболее распространенным хроническим неврологическим заболеванием среди людей среднего и пожилого возраста. Успешное лечение требует правильной диагностики, однако диагностика болезни Паркинсона может быть затруднена, так как для нее не существуют стандартные исследования, и невролог часто ставит диагноз на основе клинической симптоматики и жалоб пациента.

Применение паркинсонических препаратов, особенно агонистов дофаминовых рецепторов, может быть связано с повышенным риском развития поведенческих расстройств, включая импульсивно-компульсивные расстройства. Со временем лечение двигательных нарушений при БП осложняется развитием моторных флуктуаций (истощение дозы, периоды включения-выключения) и дискинезиями, которые в конечном итоге проявляются у всех пациентов. С увеличением сложности схемы лечения ухудшается контроль за двигательными функциями.

Приоритетными направлениями в области БП являются выявление нейровизуализационных, биохимических и молекулярно-генетических связей с клиническими стадиями заболевания, разработка системного подхода к ранней диагностике и снижению осложнений, а также реализация

комплексных программ, направленных на улучшение качества жизни пациентов.

Сравнительное изучение этиопатогенеза, клинических проявлений и протоколов лечения болезни Паркинсона в странах с разными экономическими и нутрицевтическими аспектами, таких как Узбекистан и Япония, представляет собой научный интерес, учитывая их географические, экономические и культурные различия.

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика клинического материала**

Клинический материал, использованный в написание монографии, включает результаты обследования 241 пациента с болезнью Паркинсона (БП), среди которых 138 пациентов японской национальности и 103 пациента узбекской национальности. Когортное исследование было проведено в двух странах: в Университете Юнтендо, Токио, Япония, а также в медицинских учреждениях города Бухары и Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, в период с 2015 по 2018 годы. Диагностика болезни Паркинсона проводилась на основе клинико-диагностических критериев Банка Головного Мозга Общества БП Великобритании [96,115], а степень тяжести заболевания оценивалась с использованием шкалы Хен - Яра [92].

В исследование не включались пациенты, соответствующие критериям исключения:

- пациенты с неврологическим дефицитом, который мог бы повлиять на результаты исследования (например, гемипарез) или те, кто перенес острое нарушение мозгового кровообращения в последние два года;
- наличие энцефалита в анамнезе;
- пациенты с выраженной депрессией при болезни Паркинсона;
- повторные множественные черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- интоксикация веществами, вызывающими паркинсонизм (например, нейролептики, марганец и другие);

- наличие выраженной деменции, возникшей ранее;
- ранняя, быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность;
- окулогирные кризы.

Методология исследований основывалась на клинических и лабораторных данных пациентов с болезнью Паркинсона, учитывая такие факторы, как пол, возраст, дебют и продолжительность заболевания, выраженность моторных проявлений, а также наличие или отсутствие противопаркинсонических препаратов. В исследованиях также анализировались последствия заболевания и качество жизни среди пациентов, принадлежащих узбекской и японской группам.

Узбекскую группу составили 68 мужчин и 35 женщин, возраст исследуемых распределялся от 41 до 89 года (средний возраст  $60,2 \pm 0,93$  лет), продолжительностью заболевания  $5,9 \pm 0,25$  лет. Группу контроля составили 39 человек без клинических признаков болезни Паркинсона с возможными хроническими заболеваниями, неэкстрапирамидного генеза. Среди пациентов данной группы было 24 пациента мужского пола (62%) и 15 пациентов женского пола (38%) (средний возраст  $61,1 \pm 1,2$  лет). Таким образом, обследованные лица обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Японскую группу составили 70 мужчин и 68 женщин, возраст исследуемых распределялся от 39 до 86 лет (средний возраст  $64,3 \pm 0,65$  лет), продолжительностью заболевания  $6,6 \pm 0,37$  лет. Группу контроля составили 40 человек, относительно здоровые пациенты без клинических признаков болезни Паркинсона с возможными иными хроническими заболеваниями, неэкстрапирамидного генеза. Среди

пациентов данной группы было 20 пациентов мужского пола (50%) и 20 пациентов женского пола (50%), (средний возраст  $63,6 \pm 1,09$  лет). Таким образом, обследованные лица обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу (табл.2.1).

У  $49,3 \pm 4,26$  больных с БП зарегистрирована акинетико-ригидная форма (АРФ), у  $35,6 \pm 4,07$  больных дрожательная форма (ДФ) и у  $15,2 \pm 3,06$  смешанная форма (СФ) БП в японской национальностей, а в узбекской  $31,1 \pm 4,56$  акинетико-ригидная форма,  $19,4 \pm 3,90$  дрожательная форма и  $49,5 \pm 4,97$  смешанная форма.

**Таблица 2.1.**

**Общая характеристика больных БП**

| Общие показатели                                | Узбекистан      |                 | Япония          |                 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | n               | %               | n               | %               |
| <b>Общее число больных</b>                      | 103             | 1               | 138             |                 |
| <b>в т.ч. мужчины</b>                           | 68              | $66,0 \pm 4,67$ | 70              | $50,7 \pm 4,25$ |
| <b>женщины</b>                                  | 35              | $34 \pm 4,67$   | 68              | $49,3 \pm 4,25$ |
| <b>Средний возраст, годы</b>                    | $60,2 \pm 0,93$ |                 | $64,3 \pm 0,65$ |                 |
| <b>Продолжительность заболевания, годы</b>      | $5,9 \pm 0,25$  |                 | $6,6 \pm 0,37$  |                 |
| <b>Распределение по формам БП:</b>              |                 |                 |                 |                 |
| <b>АРФ</b>                                      | 32              | $31,1 \pm 4,56$ | 68              | $49,3 \pm 4,25$ |
| <b>ДФ</b>                                       | 20              | $19,4 \pm 3,9$  | 49              | $35,5 \pm 4,07$ |
| <b>СФ</b>                                       | 51              | $49,5 \pm 4,93$ | 21              | $15,2 \pm 3,06$ |
| <b>Распределение по стадиям БП:</b>             |                 |                 |                 |                 |
| <b>I-II</b>                                     | 33              | $31,1 \pm 4,56$ | 40              | $29,0 \pm 3,86$ |
| <b>III</b>                                      | 54              | $51,4 \pm 4,92$ | 84              | $60,9 \pm 4,16$ |
| <b>IV-V</b>                                     | 17              | $16,5 \pm 3,66$ | 14              | $10,1 \pm 2,57$ |
| <b>Начало заболевания (Дебют заболевания?):</b> |                 |                 |                 |                 |
| <b>раннее</b>                                   | 26              | $25,2 \pm 4,28$ | 49              | $35,5 \pm 4,07$ |
| <b>среднее</b>                                  | 70              | $68,0 \pm 4,59$ | 85              | $61,6 \pm 4,14$ |
| <b>позднее</b>                                  | 7               | $6,8 \pm 2,48$  | 4               | $2,9 \pm 1,43$  |

Для оценки динамики двигательных нарушений были применены следующие стадии в соответствии со шкалой тяжести заболевания по Хен-Яру: Ранняя (I-II стадия по Хен-Яру) стадия заболевания выявлена у  $29 \pm 3,86$  больных, у  $60,9 \pm 4,15$  больных- развернутая (III стадия по Хен-Яру) стадия, у  $10,1 \pm 2,57$  больных- поздняя (IV-V стадия по Хен-Яру) стадия в японской группе и  $31,1 \pm 4,56$ ,  $52,4 \pm 4,92$  и  $16,5 \pm 3,67$  в узбекской группе соответственно. Таким образом, в исследуемой группе преобладали больные с развернутой (III стадией по Хен-Яру) стадией БП (табл.2.2).

**Таблица 2.2.**

**Средний возраст и длительность заболевания у больных с различной стадией БП по Хен-Яру (годы)**

| Стадия по Хен-Яру | Япония           |                 |                                | Узбекистан       |                 |                                |
|-------------------|------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|-----------------|--------------------------------|
|                   | Число больных, % | Возраст, годы   | Длительность заболевания, годы | Число больных, % | Возраст, годы   | Длительность заболевания, годы |
| I-II              | $29,0 \pm 3,86$  | $59,7 \pm 1,5$  | $5,6 \pm 0,43$                 | $31,1 \pm 4,56$  | $57,1 \pm 1,25$ | $5,3 \pm 0,48$                 |
| III               | $60,9 \pm 4,15$  | $60,5 \pm 0,87$ | $6,4 \pm 0,27$                 | $52,4 \pm 4,92$  | $61,9 \pm 1,35$ | $6,1 \pm 0,32$                 |
| IV-V              | $10,1 \pm 2,57$  | $59,2 \pm 2,9$  | $6,8 \pm 0,77$                 | $16,5 \pm 3,67$  | $60,8 \pm 2,60$ | $7,0 \pm 0,71$                 |

По развитию болезни мы разделили больных на раннее до  $<49$ , среднее 50-69 лет и позднее начало  $>70$  лет [115]. (табл. 2.3).

**Таблица 2.3.**

**Распределение больных по срокам начала болезни**

|                   | $<49$           | 50-69           | $>70$          |
|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| <b>Япония</b>     | $35,5 \pm 4,06$ | $61,6 \pm 4,14$ | $2,9 \pm 1,42$ |
| <b>Узбекистан</b> | $25,2 \pm 1,26$ | $68,0 \pm 4,59$ | $6,8 \pm 2,48$ |

## **2.2. Общая характеристика методов исследования**

Для каждого пациента была заполнена специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, включающая паспортные и анамнестические данные. При сборе анамнеза уделялось внимание следующим аспектам: давность развития заболевания, характер течения, возраст начала заболевания, оценка степени тяжести болезни, выраженность двигательных, когнитивных и аффективных нарушений, наличие моторных флуктуаций и дискинезий, наличие психотических расстройств. Также учитывались данные о применяемых антипаркинсонических препаратах с расчетом дозы, эквивалентной леводопе.

### **Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений**

Клинико-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений проводилась по следующим шкалам:

1) Шкала Хен-Яра (M. Hoehn, M. Yahr, 1967);

Эта шкала используется для оценки стадии заболевания у пациента, что позволяет включать в исследование пациентов на разных стадиях болезни. К ранним стадиям относятся I стадия (односторонние проявления болезни Паркинсона) и II стадия (двусторонние проявления без постуральных нарушений). На III стадии присоединяется постуральная неустойчивость, однако сохраняется способность к самостоятельному передвижению. На IV стадии симптомы паркинсонизма значительно ограничивают двигательную активность [97].

2) Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating Scale- UPDRS), 3 часть (S. Fahn et al, 1987);

Оценка выраженности двигательных нарушений проводилась в период «включения» с использованием III части шкалы UPDRS (двигательная шкала) [97]. Эта шкала является широко применяемым клиническим инструментом с высокой валидностью для оценки моторных проявлений болезни Паркинсона. Третья часть шкалы включает несколько пунктов, каждый из которых оценивает выраженность различных моторных нарушений у пациентов с БП на момент обследования. Суммарный балл рассчитывался по всем пунктам шкалы.

### **Исследование когнитивных функций**

Исследование когнитивной функции проводилось с использованием шкал MMSE и MoCa. MMSE (Mini-Mental State Examination) — это краткий опросник, состоящий из 30 пунктов, предназначенный для выявления (скрининга) возможных когнитивных нарушений, таких как деменция. Шкала была разработана в 1975 году и претерпела некоторые изменения с тех пор. Для прохождения теста обычно требуется 5-7 минут, в ходе которых оцениваются арифметические способности, память и ориентирование пациента. Итоговый балл вычисляется как сумма результатов по каждому из пунктов шкалы. Максимально возможный балл составляет 30, что соответствует нормальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста интерпретируются следующим образом:

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;  
24 – 27 баллов – преддементные когнитивные нарушения;  
20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;  
11 – 19 баллов – деменция умеренной степени  
выраженности;  
0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская шкала когнитивной оценки (Z. Nasreddine, 2003; D. Gill, 2008) предназначена для оценки различных когнитивных функций: внимания и концентрации, исполнительных функций, памяти, речи, оптико-пространственной деятельности, концептуального мышления, счета и ориентированности. Проведение теста занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; 26 и более баллов считается нормальным.

### **Исследование импульсивно-компульсивных расстройств**

Для исследования импульсивно-компульсивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона использовалась укороченная версия японской шкалы J-QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease Japanese version), (Tanaka et al., 2013) [86,171]. Анкетирование включало вопросы и диагностические критерии, направленные на выявление клинических проявлений поведенческих расстройств, таких как импульсивное поведение. Среди них:

1. **Игромания** — неконтролируемое и неадекватное увлечение азартными играми.

2. *Гиперсексуальность* — чрезмерное желание и активность в области сексуального влечения.

3. *Компульсивное переедание* — неконтролируемое потребление пищи.

4. *Компульсивный шоппинг* — навязчивое и бессмысленное приобретение товаров, что может привести к финансовым трудностям.

5. *Пандинг* — повторяющееся нецелесообразное действие с предметами.

6. *Дофаминовый дисрегуляционный синдром* — неконтролируемое изменение дозировки препаратов, что может привести к их компульсивному приему.

Эти клинические проявления служат основой для диагностики и дальнейшей коррекции нарушений импульсного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона.

### **Оценка качества жизни**

Для оценки качества жизни больных с болезнью Паркинсона использовалась шкала **PDQ-8** (The Parkinson's Disease Questionnaire), разработанная Fitzpatrick R и Jenkinson C в 1997 году [106]. Эта шкала предназначена для оценки качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона и включает 8 ключевых подпунктов:

1. *Мобильность* — оценка уровня подвижности пациента, его способности к физической активности.

2. **Повседневная активность** — трудности в выполнении обычных задач, таких как уход за собой или выполнение работы.

3. **Эмоциональное благополучие** — оценка психоэмоционального состояния пациента, включая депрессию и тревожность.

4. **Стигма** — наличие ограничений или стеснения в социальной среде, стремление скрыть диагноз или избегать общественного внимания.

5. **Социальная поддержка** — уровень поддержки со стороны членов семьи, друзей и близких.

6. **Когнитивные функции** — оценка умственных способностей, таких как память, внимание и способность к решению проблем.

7. **Общение** — трудности в общении с окружающими людьми, включая барьеры в вербальной и невербальной коммуникации.

8. **Телесный дискомфорт** — наличие физических симптомов, таких как боли, судороги, спазмы и другие болезненные ощущения.

Эта шкала помогает в комплексной оценке качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона, включая как физические, так и психосоциальные аспекты.

В анкетировании для оценки качества жизни используется пятибалльная шкала для определения частоты встречаемости симптомов, связанных с болезнью Паркинсона. Участник или исследователь должен выбрать один из следующих вариантов ответа для каждого симптома:

1. *Никогда* — симптом не проявляется.
2. *Редко* — симптом проявляется нечасто.
3. *Иногда* — симптом проявляется время от времени.
4. *Часто* — симптом проявляется достаточно часто.
5. *Всегда* — симптом проявляется постоянно.

После того как баллы за все симптомы будут суммированы, общий балл варьируется от 0 до 32.

➤ **32 балла** — это самый тяжелый случай, что указывает на крайне низкое качество жизни пациента.

➤ **0 баллов** — это наилучшее качество жизни, что означает отсутствие выраженных симптомов и высокое благополучие пациента.

Эта шкала позволяет объективно оценить степень ухудшения качества жизни пациента с болезнью Паркинсона, помогая выявить ключевые проблемы, требующие вмешательства

### **Анализ противопаркинсонической терапии**

Для объективной оценки противопаркинсонической терапии в исследовании проводился подсчет леводопы эквивалентных доз (ЛЭД). Пересчет дозировок различных противопаркинсонических препаратов осуществлялся относительно стандартной дозы 100 мг леводопы. Это позволяет сопоставить эффективность разных препаратов и учесть их влияние на симптомы болезни Паркинсона. Препараты и их эквивалентные дозы, приведенные в исследовании, включают:

- 100 мг леводопы = стандартная дозировка.
- 133 мг леводопы с контролируемым высвобождением.
- 1 мг прамипексола.
- 0,4 мг ропинирола.
- 100 мг пирибедила.
- 0,9 мг ротиготина.
- 1 мг амантадина.
- 1,5 мг каберголина.

При расчете эквивалентных доз также учитывалась комбинация препаратов, например, энтакапон/леводопа/карбидопа, где эквивалентная доза пересчитывается путем суммы дозы леводопы и добавленного энтакапона. Энтакапон умножается на коэффициент 0,33 для получения эквивалентной дозы. Такой подход позволяет точно оценить эффективность терапии и оптимизировать лечение.

### **2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Лабораторные исследования пациентов проводились на базе научно-исследовательского Университета Юнтендо, Токио Япония и в лабораторно-диагностическом центре «Sitodiagnostic», г.Бухара, Узбекистан. Пациентам предлагалось ответить на вопросы относительно того, назначалось ли им когда-либо обследование для оценки уровня обеспеченности витамином D, а также назначались ли им какие-либо препараты витамина D, и если да, то требовалось уточнить дозу, режим и продолжительность рекомендованной терапии. Ни один из участников не принимал лекарств, которые могли бы влиять на метаболизм костей или витамин D, таких как антиостеопоротические

препараты (например, глюкокортикоиды, гепарин, варфарин, тироксин, половые гормоны, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (СМРЭ), кальцитонин или кальцитриол).

Взятие крови проводилось следующим образом: непосредственный забор крови из вены (~5 мл) натощак утром для дальнейшего определения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови (метод микропланшетный иммуноферментный анализ, колориметрический (США)) согласно инструкции, прилагаемой к набору для определения 25 -ОН Vitamin D total (vit-D -Direct) test system; код продукта:9425-300 для диагностики in vitro. Уровень обеспеченности витамином D оценивался согласно критериям Международного общества эндокринологов (2011) и Holickом [95, 96]. Сравнивалась распространенность недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой с использованием точного критерия Фишера. Предложение экспертной группы, поддерживаемой исследовательской программой трудноразрешимых болезней, министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения, Япония, Японское общество исследований костей и минералов и Японское эндокринное общество приводит следующие критерии оценки витамина D: достаточность / недостаточность / дефицитность с использованием уровня сыворотки 25 (ОН) D в Японии.

1) Уровень сыворотки 25 (ОН) D, равный или превышающий 30 нг / мл, считается достаточным для витамина D.

2) Уровень сыворотки 25 (ОН) D менее 30 нг / мл, но не менее 20 нг / мл, считается недостаточным для витамина D.

3) Уровень сыворотки 25 (ОН) D менее 20 нг / мл считается дефицитом для витамина D [154].

## 2.4. Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Microsoft Office Excel 16.13.1 и специализированного статистического Prism 7. Для анализа применялись как вариационно-параметрические, так и непараметрические статистические методы. Важные показатели, которые учитывались при обработке данных, включают:

- Среднее арифметическое значение.
- Среднее квадратическое отклонение.
- Стандартная ошибка среднего.
- Относительные величины.

Для проведения сравнений и проверки гипотез использовался **критерий Стьюдента** (t-критерий). Статистическая значимость различий считалась достоверной, если уровень значимости **p** был меньше 0,05. Это означало, что вероятность случайных ошибок в результатах исследования была менее 5%, что подтверждает достоверность полученных выводов.

# ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ И ЯПОНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

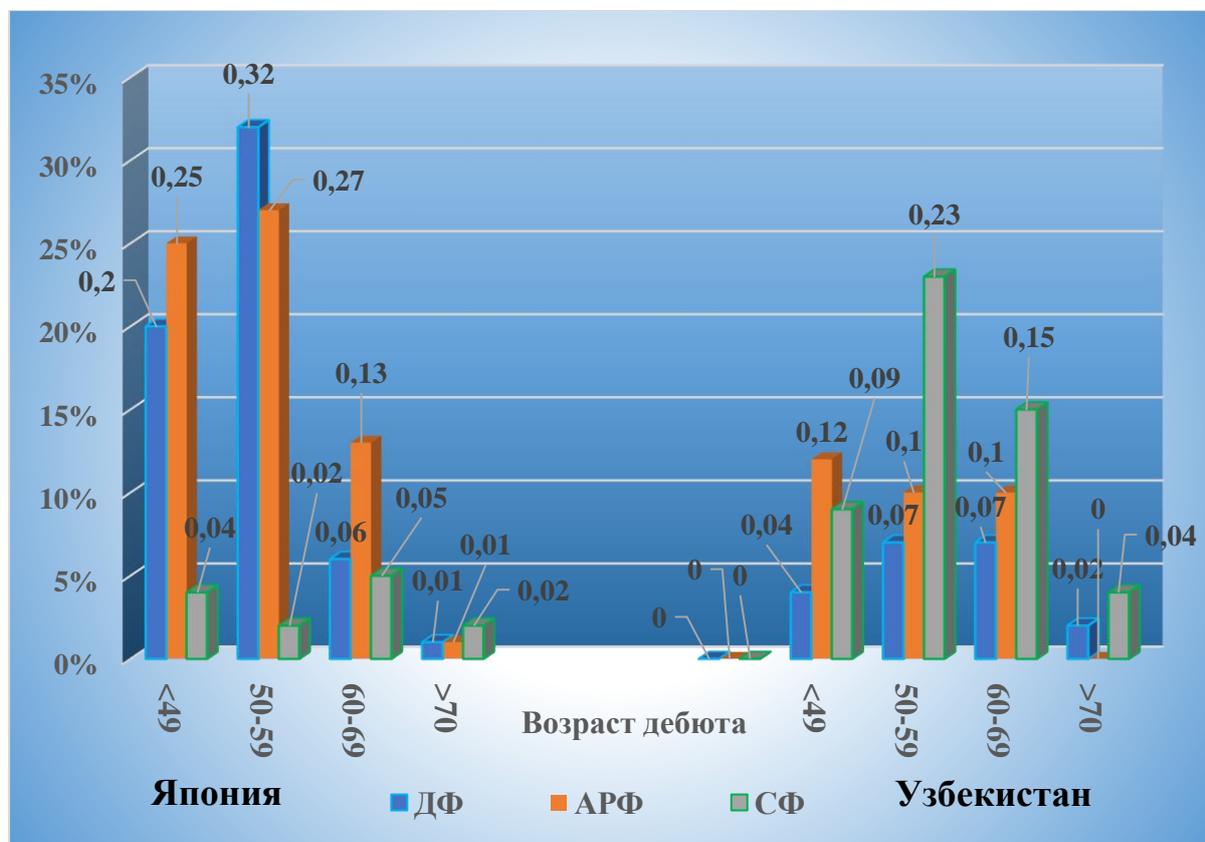
## 3.1. Сравнительная характеристика особенности клинических проявлений бп

В исследование было включено 320 человек, среди которых 241 пациент с идиопатической болезнью Паркинсона и 79 человек без признаков заболевания и неврологического дефицита, составляющих контрольную группу. Среди пациентов с БП 138 были мужчины (57,3%) и 103 женщины (42,7%). Возраст участников варьировался от 37 до 89 лет, со средним значением  $62,4 \pm 0,57$  года.

По данным анамнеза средний возраст начала заболевания (момента, с которого пациенты стали замечать симптомы БП) составил  $54,2 \pm 0,74$  года в японской группе ( $50,7 \pm 0,93$  у мужчин и  $57,8 \pm 0,99$  у женщин) и  $54,4 \pm 0,91$  года в узбекской ( $54,5 \pm 1,15$  у мужчин и  $55,4 \pm 1,53$  у женщин),  $p > 0,05$ . Пациенты мужского пола моложе чем в узбекской группы ( $p < 0,05$ ), женщины обеих групп не отличались возрастом дебюта заболевания ( $p > 0,05$ ).

В японской группе возраст дебюта БП варьировался в пределах от 35 до 78 лет и составил в среднем  $54,2 \pm 0,74$  года. Дебют заболевания до 49 лет отмечался у 35,5%, в группе до 50-59 лет у 34,8%, в группе 60-69 встречался у 26,8%. При этом для дрожательной формы БП было характерно более раннее начало болезни (до 49 лет). В узбекской группе возраст дебюта БП варьировался в пределах от 31 до 80 лет и

составил в среднем  $54,4 \pm 0,91$  года. Дебют заболевания наблюдали чаще между 50-59 лет (39,9%) (рис 3.1).



**Рис.3.1. Распределение больных с БП в зависимости от клинической формы и возраста дебюта**

Согласно феноменологической классификации, пациенты были разделены на следующие группы: пациенты с преимущественно дрожательной формой болезни Паркинсона (ДФ БП), пациенты с преимущественно акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона (АРФ БП) и пациенты с смешанной формой (СФ БП). Среди форм БП, в узбекской группе наиболее часто встречалась смешанная форма, реже дрожательная форма, в японской группе наиболее часто встречались акинетико-ригидная и дрожательные формы, реже смешанная (табл.3.1).

Таблица 3.1.

**Распределение больных в гендерных группах в зависимости от формы БП**

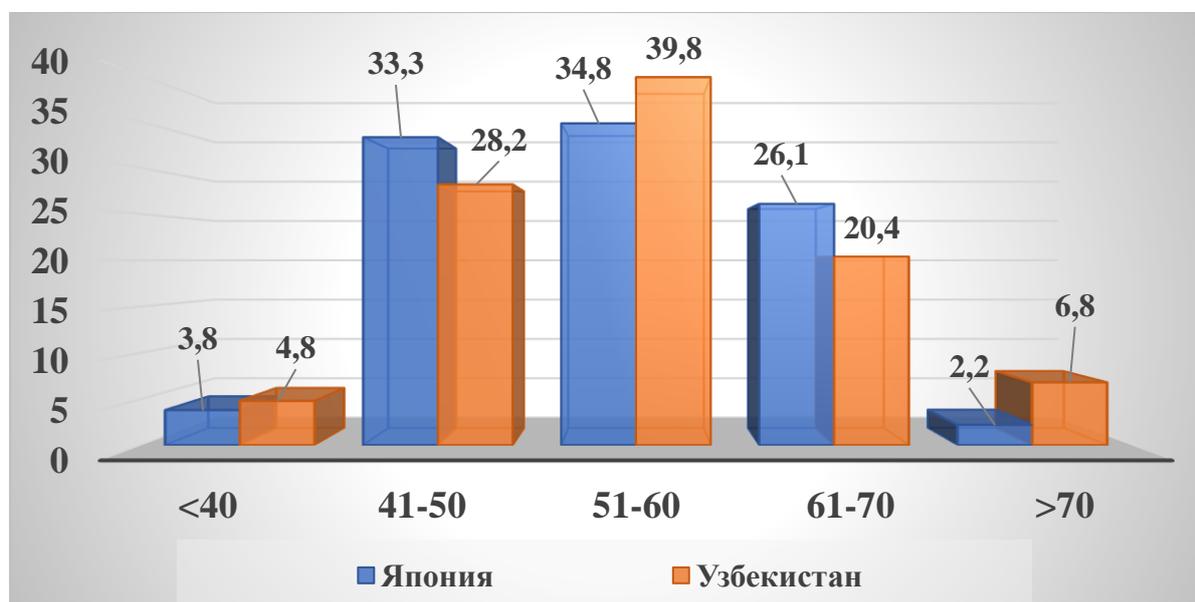
| Группы больных | АРФ |                   | ДФ |                  | СФ |                  |
|----------------|-----|-------------------|----|------------------|----|------------------|
|                | n   | %                 | n  | %                | n  | %                |
| Узбекистан     |     |                   |    |                  |    |                  |
| Мужчины, n=68  | 21  | <u>30,9±5,60*</u> | 17 | 25,0±5,25        | 30 | 44,1±6,02        |
| Женщины, n=35  | 11  | 31,4±7,84         | 3  | <u>8,6±4,74</u>  | 21 | <u>60,0±8,28</u> |
| Итого, n=103   | 32  | <u>31,1±4,56</u>  | 20 | <u>19,4±3,90</u> | 51 | <u>49,5±4,97</u> |
| Япония         |     |                   |    |                  |    |                  |
| Мужчины, n=70  | 37  | 52,8±5,97         | 23 | 32,9±5,62        | 10 | 14,3±4,18*       |
| Женщины, n=68  | 31  | 45,6±6,04         | 26 | 38,2±5,89        | 11 | 16,2±4,47*       |
| Итого, n=138   | 68  | 49,3±4,26         | 49 | 35,5±4,07        | 21 | 15,2±3,06        |

**Примечание:** подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от показателей одноименной группы Японии;

\* наличие достоверных различий между гендерными группами больных Узбекистана и Японии

В Японии возраст пациентов с АРФ БП составил в среднем 60,2±1,09 лет. Из них 37 пациентов мужского пола и 31 женского пола. Средний возраст пациентов с ДФ БП составил 64,5±1,05 лет, из них 23 мужчин и 26 женщин, а при смешанной форме средний возраст 61,0±1,69 лет, из них 10 мужчин и 11 женщин. В Узбекистане возраст пациентов с АРФ БП составил в среднем 57,8±1,50 лет, из них 21 пациент мужского пола и 11 женского пола. Средний возраст пациентов с ДФ БП составил 62,1±1,69 лет, из них 17 мужчин и 3 женщин, а при смешанной форме средний возраст 60,8±1,45 лет, из них 30 мужчин и 21 женщина. Необходимо отметить, что как в японской, так и в узбекской

группе преобладали больные с дебютом заболевания до 60 лет (71,7% и 72,8% соответственно) (рис.3.2.).



**Рис.3.2. Распределение больных БП по возрасту дебюта заболевания**

Согласно классификации по степени инвалидизации Хен и Яр выявили, что значительно преобладают пациенты с III стадией, 53 пациентов (51,5%), (из них мужчин 39 (57,3%), женщин 14 (40,0%)) в узбекской группе и 84 пациентов (60,9%) (из них мужчин 34 (48,6%), женщин 50 (73,5%)) в японской группе.

Все пациенты были опрошены относительно наличия классических моторных симптомов болезни Паркинсона у родителей и родственников первой и второй линии (бабушки, дедушки, тети и дяди). В японской группе у 15 пациентов ( $10,9 \pm 2,65\%$ ) был зарегистрирован положительный семейный анамнез. Из них у 7 пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона (ДФ БП) наблюдался

«положительный» семейный анамнез: у 3 пациентов — семейная отягощенность болезнью Паркинсона по первой линии и у 4 — по второй линии. У 8 пациентов с АРФ сопровождалась «положительная» семейная история: 5 случаев БП по первой линии и 3 случаев по второй, тогда как у пациентов узбекской национальности выявилось 9 ( $8,7 \pm 2,77$ ) случаев положительной семейной истории по 1- и 2 ой линии: 2 из них с ДФ, 4 с АРФ и 3 с СФ. При сравнении число пациентов с положительным семейным анамнезом между двумя странами достоверность не выявили,  $p > 0,05$ .

Выраженность моторных нарушений, оцениваемая по III части UPDRS, коррелировала со стадией по Хен-Яру. Гипокинезия проявлялась замедленностью движений, затруднением инициации движений, расстройством выполнения последовательных движений с быстрым уменьшением их амплитуды и скорости, так же характеризовалась гипомимией, редким морганием, гипофонией, слюнотечением, микрографией, ахейрокинезом, микробазией, затруднением при вставании со стула и поворотами в постели. Средние баллы общей оценки тяжести моторных проявлений БП по международной шкале UPDRS (Приложение 2) у пациентов II стадии –  $16,9 \pm 1,03$ , III стадии  $19,7 \pm 0,71$ , IV стадии  $-22,4 \pm 1,23$  баллов в японской группе,  $16,8 \pm 0,85$ ,  $24,2 \pm 0,67$  и  $32,2 \pm 2,06$  у пациентов узбекской группы соответственно. Пациенты с III и IV стадией достоверно отличаются по выраженности моторных проявлений у лиц узбекской и японской национальности,  $p < 0,05$ .

По степени тяжести преобладают пациенты с развернутой (III) стадией по Хен-Яру в обеих странах. По мере прогрессирования БП однонаправленно ухудшаются

такие показатели, как когнитивные функции, качество жизни и концентрация витамина Д как в узбекской, так и в японской группе (таб. 3.2).

**Таблица 3.2.**

**Клиническая характеристика больных БП в зависимости от гендерной принадлежности и стадии болезни**

| Показатели                     | Стадии болезни |                           |                           |                |                       |                               |
|--------------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|
|                                | II             | III                       | IV-V                      | II             | III                   | IV-V                          |
|                                | Узбекистан     |                           |                           |                |                       |                               |
|                                | Мужчины, n=68  |                           |                           | Женщины, n=35  |                       |                               |
| Число больных, %               | 26,5±5,<br>35  | 57,3<br>±6,0<br>0         | 16,2<br>±4,4<br>7         | 42,9±<br>8,37  | 40,0±<br>8,28         | 17,1<br>±6,3<br>6             |
| Возраст, годы                  | 56,5±<br>1,65  | <u>61,0</u><br>±<br>1,62  | 62,9<br>±<br>3,04         | 57,9±<br>1,96* | <u>64,1±</u><br>2,44  | 57,0<br>±<br>4,80             |
| Дебют заболевания, годы        | 51,8±<br>1,88  | 55,1<br>±<br>1,57         | 55,9<br>±<br>2,68         | 51,4±<br>2,40* | 58,3±<br>2,24         | 52,7<br>±<br>4,45             |
| Длительность заболевания, годы | 4,7±<br>0,54*  | <u>6,1±</u><br>0,38*      | <u>8,3±</u><br>0,80*      | 6,1±<br>0,82   | 5,67±<br>0,59         | <u>4,7±</u><br><u>0,71</u>    |
| MoCA, баллы                    | 26,7±<br>0,50  | <u>24,6</u><br>±<br>0,49* | <u>21,8</u><br>±<br>0,87  | 27,2±<br>0,38  | <u>25,4±</u><br>0,51  | <u>23,3</u><br>±<br>1,45      |
| MMSE, баллы                    | 27,7±<br>0,41  | <u>25,3</u><br>±<br>0,41* | <u>22,7</u><br>±<br>0,85  | 27,8±<br>0,46  | <u>25,4±</u><br>0,56  | <u>24,2</u><br>±<br>1,22      |
| UPDRS III, баллы               | 16,7±<br>1,05  | <u>23,8</u><br>±<br>0,78* | <u>31,3</u><br>±<br>3,02* | 16,9±<br>1,46  | <u>25,2±</u><br>1,33* | <u>33,8</u><br>±<br>2,02<br>* |
| PDQ-8, баллы                   | 13,5±<br>0,97  | <u>16,8</u><br>±<br>0,66  | <u>20,1</u><br>±<br>1,57  | 13,6±<br>0,68  | <u>16,6±</u><br>0,75  | <u>19,0</u><br>±<br>1,10      |

|                                |                      |                          |                          |                      |                      |                          |
|--------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Витамин D, нг/мл               | 25,2±<br>1,34        | <u>19,9</u><br>±<br>1,12 | <u>15,5</u><br>±<br>1,66 | 29,0±<br>2,37        | <u>21,0±</u><br>1,34 | <u>11,5</u><br>±<br>1,58 |
|                                | <b>Япония</b>        |                          |                          |                      |                      |                          |
|                                | <b>Мужчины, n=70</b> |                          |                          | <b>Женщины, n=68</b> |                      |                          |
| Число больных, %               | 38,6±5,<br>82        | 48,6±<br>5,97            | 12,8<br>±3.99            | 19,1±<br>4,76        | 73,5±<br>5,35        | 7,4±<br>3,29             |
| Возраст, годы                  | 60,5±<br>2,00        | 60,6±<br>1,31            | <u>56,4</u><br>±<br>2,93 | 64,8±<br>2,18        | 64,7±<br>1,01        | 59,2<br>±<br>4,95        |
| Дебют заболевания, годы        | 49,7±<br>1,94        | <u>51,6±</u><br>1,21     | <u>50,8</u><br>±<br>2,15 | 58,5±<br>2,06        | 58,1±<br>1,15        | 52,6<br>±<br>4,65        |
| Длительность заболевания, годы | 9,7±<br>0,88         | 9,0±<br>0,83             | <u>5,7±</u><br>0,91      | 5,9±<br>0,68         | 6,9±<br>0,46         | 6,6±<br>1,12             |
| MoCA, баллы                    | 26,5±<br>0,40        | 26,1±<br>0,36            | 24,6<br>±<br>1,39        | 26,5±<br>0,86        | 25,1±<br>0,44        | <u>23,8</u><br>±<br>0,97 |
| MMSE, баллы                    | 27,5±<br>0,29        | 26,7±<br>0,29            | <u>23,9</u><br>±<br>0,95 | 26,9±<br>0,60        | 25,9±<br>0,32        | 24,0<br>±<br>0,95        |
| UPDRS III, баллы               | 17,8±<br>1,34        | 19,9±<br>1,34            | <u>22,4</u><br>±<br>1,71 | 17,4±<br>1,56        | 19,5±<br>0,74        | <u>22,2</u><br>±<br>1,77 |
| PDQ-8, баллы                   | 14,5±<br>0,67        | 16,2±<br>0,70            | 18,8<br>±<br>1,12        | 15,2±<br>0,87        | 16,6±<br>0,45        | <u>20,6</u><br>±<br>1,57 |
| витамин Д, нг/мл               | 29,4±<br>1,85        | <u>22,7±</u><br>1,17     | <u>17,7</u><br>±<br>6,25 | 28,6±<br>0,35        | 22,9±<br>1,35        | <u>17,1</u><br>±<br>8,50 |

**Примечание:** подчеркнутые жирными значения, достоверно отличающиеся от показателей одноименной группы внутри каждой страны;

\* наличие достоверных различий между гендерными группами больных Узбекистана и Японии.

Анализируя проведенное гендерное исследование по стадиям БП, отметили, что в узбекской группе двигательные нарушения в поздних стадиях намного хуже выражены, а также у пациентов мужского пола с III-стадией когнитивные нарушения хуже, чем в японской группе. Отличительным показателем одноименной группы внутри каждой страны явилось то, что в узбекской группе у мужчин на поздних стадиях длительность заболевания дольше чем у женщин. В японской группе средний возраст начала заболевания у мужчин в II-III стадиях меньше, чем у женщин, а также пациенты мужского пола III стадии моложе пациентов женского пола (рис 3.3.).

| Показатели               | муж  |     |      | жен  |     |      |
|--------------------------|------|-----|------|------|-----|------|
|                          | I-II | III | IV-V | I-II | III | IV-V |
| Число больных, %         |      |     |      | +    | -   |      |
| Возраст                  |      |     |      | -    |     |      |
| Дебют начало болезни     |      |     |      | -    |     |      |
| Длительность заболевания | -    | -   | +    |      |     | -    |
| MoCA (баллы)             |      | +   |      |      |     |      |
| MMSE (баллы)             |      | +   |      |      |     |      |
| UPDRS III (баллы)        |      | +   | +    |      | +   | +    |
| PDQ-8 (баллы)            |      |     |      |      |     |      |
| Вит D (нг/мл)            |      |     |      |      |     |      |

**Примечание:** + показатели выше в Узбекистане

- показатели ниже в Узбекистане

**Рис.3.3. Отличительные особенности в клинической картине БП у лиц японской и узбекской национальности**

### **3.2. Особенности нарушения когнитивных Функций бп**

Нейропсихологические тесты показывают, что у больных с БП наблюдаются в той или иной степени нарушения когнитивных функций. При оценке когнитивных функций в японской группе выявлены умеренные когнитивные нарушения у 69 ( $50,0 \pm 4,25$ ) больных, деменция легкой степени у 24 ( $17,4 \pm 3,23$ ) и деменция умеренной степени выраженности у 2 ( $1,4\% \pm 1,0$ ) и в узбекской группе 48 ( $46,6 \pm 4,92$ ), 18 ( $17,5 \pm 3,74$ ), 6 ( $5,8 \pm 2,30$ ) соответственно.

Оценивая когнитивную функцию в зависимости от клинической формы болезни, были выявлены статистически не значимые отличия между группами при сравнении трех форм.

По результатам MMSE средний бал у пациентов с АРФ составил  $26,0 \pm 0,52$ , ДФ  $26,9 \pm 0,38$  и СФ  $25,6 \pm 0,72$  в японской группе,  $26,4 \pm 0,53$ ,  $28,2 \pm 0,75$  и  $25,0 \pm 0,64$  в узбекской группе соответственно,  $p < 0,05$ . Результаты нейропсихологических тестов отрицательно коррелировали с тяжестью болезни по Хен-Яру в обеих группах,  $p < 0,05$ .

Отличительным признаком в японской группе по полу выявили, что в отличие от других представленных показателей, возраст и выраженность моторных нарушений у женщин не коррелировали, а у мужчин не коррелировала длительность заболевания.

В узбекской группе отличительным признаком по полу отметили, что у женщин длительность заболевания не коррелировала с КН, а у мужчин возраст дебюта (табл.3.3).

**Таблица 3.3.**

**Корреляционная зависимость между  
нейропсихологическими показателями и клиническими  
особенностями у больных БП в гендерном аспекте, r.**

|  | Узбекистан, n=103 |              |              |              | Япония, n=138 |              |              |              |
|--|-------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|  | MMSE, баллы       |              | MMSE, баллы  |              | MMSE, баллы   |              | MMSE, баллы  |              |
|  | Муж.<br>n=68      | Жен.<br>n=35 | Муж.<br>n=68 | Жен.<br>n=35 | Муж.<br>n=70  | Жен.<br>n=68 | Муж.<br>n=70 | Жен.<br>n=68 |
| <b>Возраст</b>                         | -0,27*            | -0,34*       | -0,25*       | -0,32        | -0,31*        | -0,20        | -0,27*       | -0,11        |
| <b>Возраст дебюта</b>                  | -0,22             | -0,37*       | -0,22        | -0,33        | -0,35*        | -0,31*       | -0,18        | -0,20        |
| <b>Длительность заболевания</b>        | -0,36*            | -0,09        | -0,32*       | -0,01        | -0,004        | -0,28*       | -0,13        | -0,20        |
| <b>Степень тяжести БП по Хен и Яра</b> | -0,54*            | -0,54*       | -0,50*       | -0,56*       | -0,53*        | -0,28*       | -0,30*       | -0,23*       |
| <b>UPDRS III</b>                       | -0,49*            | -0,51*       | -0,48*       | -0,54*       | -0,32*        | -0,03        | -0,23        | -0,05        |

*Примечание:* \* наличие достоверной взаимосвязи между исследуемым показателем и когнитивными нарушениями ( $p < 0,05$ )

По результатам обследования больных с использованием Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) суммарный балл в узбекской группе у женщин составил  $25,8 \pm 0,51$ , у мужчин  $24,7 \pm 0,39$ , достоверной разницы не было выявлено ( $p > 0,05$ ); общий показатель по группе был равен  $25,1 \pm 0,30$ , а в японской группе у женщин средний был  $25,2 \pm 0,37$ , у мужчин  $26,1 \pm 0,30$ , ( $p > 0,05$ ), общий балл по группе составил  $26,3 \pm 0,19$ . Показатели когнитивных нарушений были статистически ниже у мужчин узбекской группы чем у представителей мужского пола японской группы ( $p < 0,05$ ). По нашим данным, по приведенным шкалам

наиболее низкие результаты выявили в подгруппе с дебютом болезни в 60 лет и старше, тогда как пациенты с началом болезни до 49 лет имели более высокие показатели тестирования в обеих странах.

Таким образом, при обследовании когнитивной сферы больных с БП выявлено преобладание умеренных когнитивных нарушений, а также по результатам корреляционной зависимости было выявлено, что выраженность когнитивной дисфункции достоверно зависит от стадии заболевания в обеих странах ( $p < 0,05$ ). Показатели когнитивных нарушений достоверно ниже у мужчин узбекской группы чем представителей мужского пола японской группы ( $p < 0,05$ ).

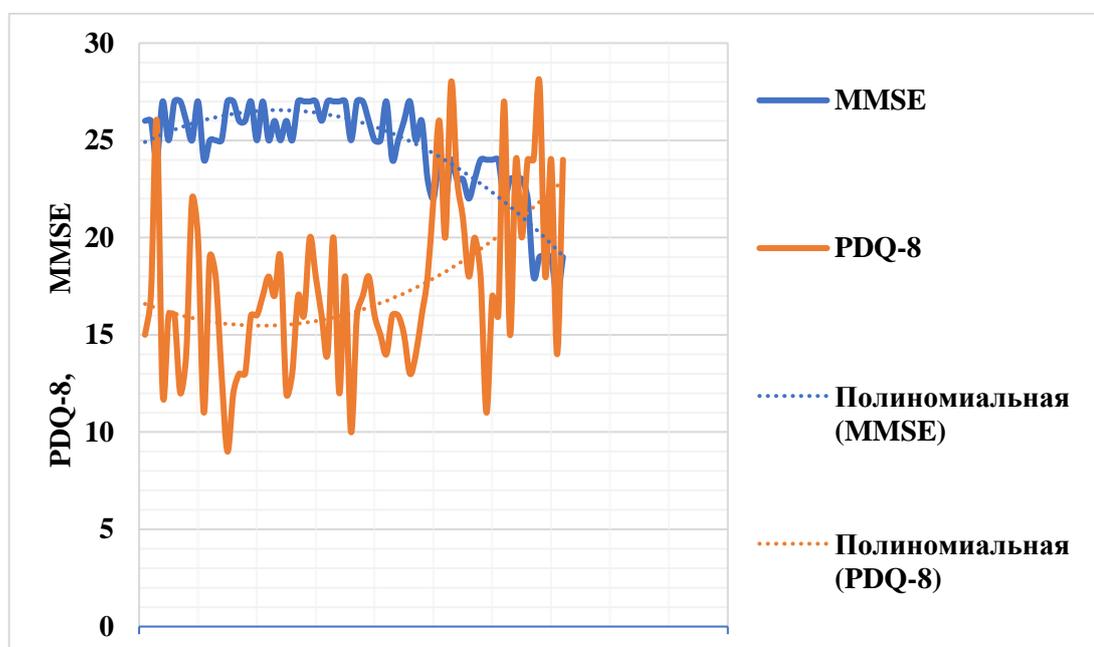
### **3.3. Сравнительная характеристика качества жизни при бп**

Все вопросы шкалы PDQ-8 можно разделить на восемь разделов: мобильность, активность повседневной жизнедеятельности, эмоциональное благополучие, стигмы, социальная поддержка, когнитивные функции, общение и телесный дискомфорт.

При проведении анализа качества жизни пациентов с БП в зависимости от пола в узбекской группе ( $16,5 \pm 0,61$  у мужчин и  $15,6 \pm 0,57$  у женщин) и в японской группе ( $15,8 \pm 0,47$  у мужчин и  $16,6 \pm 0,41$  у женщин) оказались незначимой,  $p > 0,05$ . При исследовании КЖ в зависимости от клинических форм, возраста, длительности заболевания мы не выявили достоверное отличие в обеих странах.

На снижение качества жизни оказали влияние выраженность двигательных нарушений, стадии заболевания

( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ) и выраженность когнитивных нарушений ( $r=-0,64$ ,  $p<0,05$ ). Отмечается отрицательная связь между КЖ и баллами по шкале нейропсихологических тестов в обеих странах ( $p<0,05$ ), то есть чем выше балл результата тестов, тем ниже баллы КЖ. Значительно страдал уровень жизни у больных с 20—23 баллами по MMSE, что соответствует деменции лёгкой степени выраженности. Относительно всех групп самый низкий уровень качества жизни оказался у пациентов с 11—19 баллами по MMSE, что соответствует деменции умеренной степени выраженности (рис 3.4).



**Рис 3.4. Влияние когнитивной функции на КЖ с БП,  $r=-0,64$ ,  $p<0,05$**

Таким образом, на основании проведенного исследования было выявлено, что КЖ зависит от когнитивных функций и степени выраженности моторных нарушений.

### 3.4. Сравнительная характеристика лекарственных осложнений бп

Для первичного выявления импульсивно-компульсивных расстройств (ИКР) у пациентов с болезнью Паркинсона использовался скрининговый опросник J-QUIP. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности заболевания. Оценка двигательных нарушений по шкале Хен-Яра и выраженность моторных симптомов по шкале UPDRS III не показали значительных различий между группами. Средний возраст участников составил  $61,0 \pm 1,06$  лет в японской группе и  $60,8 \pm 1,21$  лет в узбекской группе. Характеристику обследованных пациентов, включая пол и наличие ИКР, можно найти в таблице 3.4.

При сравнении клинических проявлений БП у мужчин и женщин получены следующие результаты: в японской группе у пациентов мужского пола 1,9 раза больше выявлены поведенческие расстройства, в узбекской группе, в отличие от женщин ИКР, выявлены только у представителей мужского пола. В японской группе женщины с ИКР принимают большие дозы АДР, чем женщины и мужчины без ИКР. Мужчины с ИКР принимают меньше леводопы, чем женщины с ИКР. У мужчин узбекской группы выраженность когнитивных нарушений хуже как в группе с ИКР положительный, так и ИКР отрицательный по сравнению мужчин японской группы. Частота встречаемости ИКР достоверно ниже в узбекской группе как у мужчин, так и у женщин. Достоверных различий по тяжести заболевания, выраженности двигательных нарушений, качества жизни по полу выявлено не было.

Таблица 3.4.

**Клиническая характеристика больных БП в зависимости от гендерной принадлежности и наличия ИКР**

| Показатели                     |     | Япония, n=70 |           |            |            | Узбекистан, n=66 |     |            |           |
|--------------------------------|-----|--------------|-----------|------------|------------|------------------|-----|------------|-----------|
|                                |     | QUIP+        |           | QUIP-      |            | QUIP+            |     | QUIP-      |           |
|                                |     | муж          | жен       | муж        | жен        | муж              | жен | муж        | жен       |
| Число пациентов, n/%           |     | 17           | 10        | 16         | 27         | 6                | 0   | 39         | 21        |
| в т.ч. с осложнениями, %       |     | 51,5±8,70    | 27,0±7,30 |            |            | 13,3±5,06*       | 0,0 |            |           |
| Возраст, годы                  |     | 57,5±1,91    | 59,6±3,33 | 58,4±2,60  | 65,4±1,21  | 52,0±4,14        | 0,0 | 61,9±1,54  | 61,4±2,13 |
| Начало заболевания, годы       |     | 49,9±1,66    | 54,1±3,46 | 52,8±2,51  | 59,4±1,35  | 45,8±4,64        | 0,0 | 56,6±1,39  | 55,5±2,16 |
| Длительность Заболевания, годы |     | 7,2±0,66     | 5,5±0,72  | 5,6±0,72   | 6,0±0,55   | 5,8±0,79         | 0,0 | 6,0±0,40   | 5,71±0,58 |
| Н&У стадии                     |     | 2,6±0,19     | 3,1±0,1   | 2,7±0,17   | 2,9±0,11   | 3,0±0,36         | 0,0 | 2,9±0,12   | 2,9±0,19  |
| Клинические формы              | ДФ  | 7,4±5,04     | 22,2±8,0  | 37,0±9,29  | 33,4±9,08  | 7,1±6,86         | 0,0 | 78,6±10,96 | 14,3±9,35 |
|                                | АРФ | 31,2±8,19    | 12,5±5,85 | 12,5±5,85  | 43,8±8,77  | 16,7±7,61        | 0,0 | 45,8±10,17 | 37,5±9,42 |
|                                | СФ  | 45,4±15,01   | 0,0       | 18,2±11,63 | 36,4±14,51 | 3,6±3,52         | 0,0 | 60,7±9,23  | 35,7±8,12 |
| MMSE, баллы                    |     | 27,2±0,52    | 26,8±0,51 | 26,7±0,51  | 25,5±0,55  | 24,7±1,32*       | 0,0 | 25,4±0,53  | 25,5±0,61 |
| MoCA, баллы                    |     | 26,8±0,61    | 26,3±0,52 | 26,5±0,54  | 24,4±0,77  | 24,5±1,48        | 0,0 | 24,3±0,59* | 25,1±0,62 |
| UPDRS, баллы                   |     | 17,3±1,68    | 20,4±2,15 | 18,7±1,72  | 19,8±0,90  | 20,3±2,89        | 0,0 | 22,0±1,46  | 22,3±2,02 |
| PDQ8, баллы                    |     | 15,9±1,18    | 15,7±1,04 | 15,8±1,01  | 17,3±0,76  | 19,7±2,67        | 0,0 | 17,0±0,83  | 17,1±0,73 |
| Вит Д, нг/мл                   |     | 26,4±2,40    | 23,8±1,95 | 25,3±2,05  | 22,5±1,38  | 19,8±2,16        | 0,0 | 20,9±1,00* | 22,2±1,98 |

**Примечание:** \* наличие достоверных различий между гендерными группами больных Узбекистана и Японии

Анализируя лечение больных с БП установили, что подавляющее большинство пациентов принимали комбинированную форму противопаркинсонических препаратов в японской группе  $81,4 \pm 4,65$  по сравнению с узбекской группой  $33,3 \pm 5,80$ ,  $p < 0,05$ . В японской группе леводопу применяли в  $90,0 \pm 3,24\%$  случаев. Минимальная суточная доза леводопы составила 250 мг, а максимальная — 1257 мг, в то время как среднее количество было равно  $661,4 \pm 19,33$  мг в день. Леводопа использовалась в сочетании с другими препаратами, такими как агонисты дофаминовых рецепторов (ротиготин, ропинирол), ингибитор МАО типа В (селегилин), амантадин и другими. В группе пациентов из Узбекистана леводопу принимали в  $81,8 \pm 4,75\%$  случаев. Минимальная дозировка составляла 200 мг в сутки, максимальная — 1200 мг, средняя —  $600,6 \pm 29,69$  мг в день. В комбинацию с леводопой добавлялись амантадин, антихолинергические препараты и агонисты дофаминовых рецепторов (см. табл. 3.5).

**Таблица 3.5.**

**Сравнительная характеристика дофаминергической терапии у пациентов БП**

|                  | Япония, n=70                      |                                     | Узбекистан, n=66    |                                     |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|
|                  | Леводопа                          | Комб. Лечение                       | Леводопа            | Комб. Лечение                       |
| Число больных, % | <u><math>18,6 \pm 4,65</math></u> | $81,4 \pm 4,65$                     | $66,7 \pm 5,80^*$   | <u><math>33,3 \pm 5,80^*</math></u> |
| Доза леводопы    | $539,2 \pm 79,12$                 | <u><math>185,9 \pm 25,54</math></u> | $679,0 \pm 26,77^*$ | $610,0 \pm 65,74^*$                 |
| Доза АДР         |                                   | $226,2 \pm 13,56$                   |                     | 0,0                                 |
| Амантадин        |                                   | $190,7 \pm 16,24$                   |                     | $205,6 \pm 5,56$                    |
| Число ИКР, %     | $38,6 \pm 5,82$                   |                                     | $7,6 \pm 3,26^*$    |                                     |

**Примечание:** \* наличие достоверных различий между гендерными группами больных Узбекистана и Японии

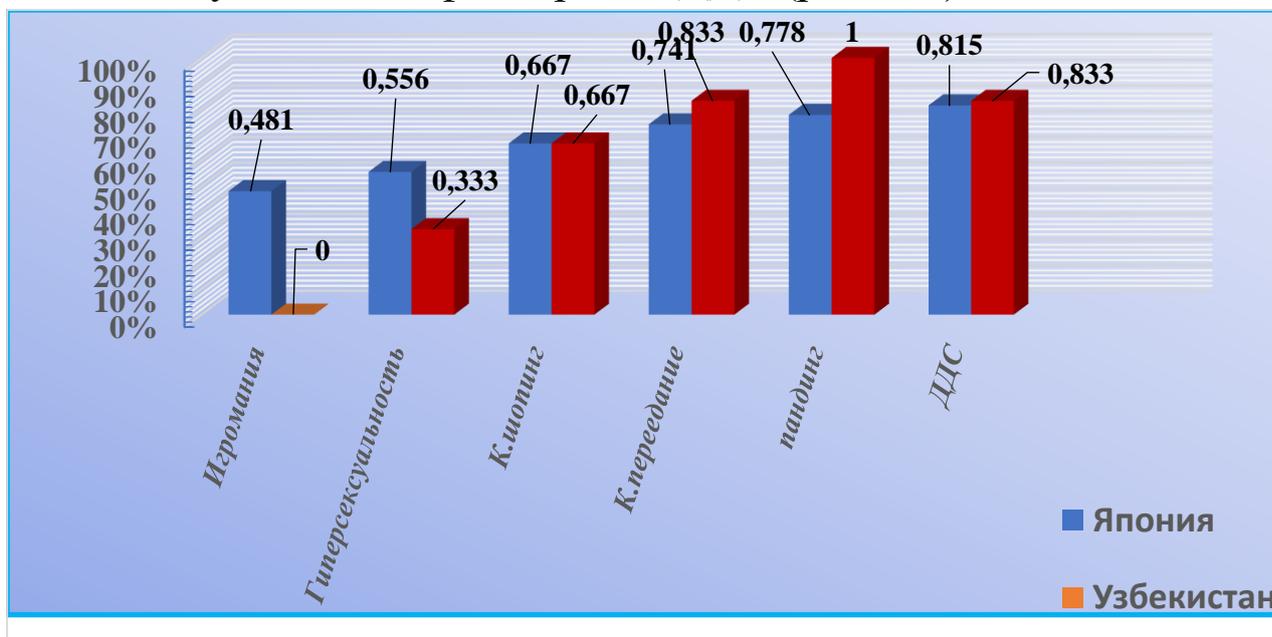
У  $38,6 \pm 5,8\%$  пациентов японской группы и  $7,6 \pm 3,26\%$  узбекской группы выявилось импульсивно-компульсивные расстройства по шкале J-QUIP ( $p < 0,05$ , (рис 3.5) Группу пациентов с выявленным ИКР составили в основном те, у которых дебют болезни начался до 50 лет ( $51,9 \pm 9,62\%$  в японской группе и  $66,7 \pm 19,24\%$  в узбекской группе).



**Рис 3.5. ИКР у лиц японской и узбекской национальности,  $p < 0,0008$**

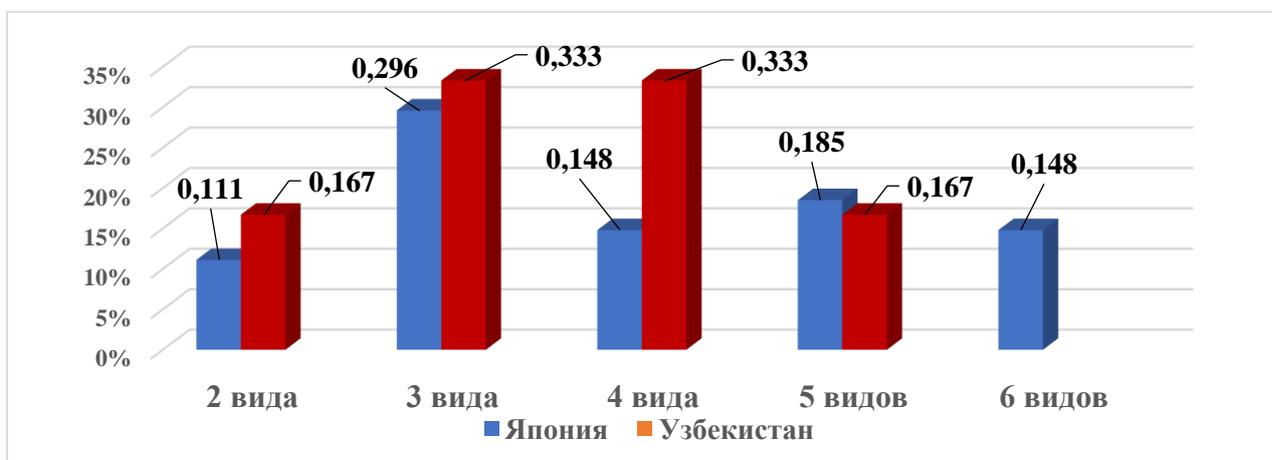
В результате проведенного исследования в Японии, по частоте появления ИКР, игромания была обнаружена у  $48,1 \pm 9,62\%$  пациентов с болезнью Паркинсона. Высокая распространенность игромании, вероятно, связана с большим числом игорных заведений и казино в Японии, а также с хорошими финансовыми условиями среди пожилых пациентов и инвалидов. Далее по частоте встречаемости ИКР следуют гиперсексуальность —  $55,6 \pm 9,56\%$ , компульсивный шопинг —  $66,7 \pm 9,07\%$ , компульсивное переедание —  $74,1 \pm 8,43\%$ , пандинг —  $77,8 \pm 8,0\%$  и дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС) —  $81,5 \pm 7,47\%$ . Наиболее часто встречались ДДС и пандинг, тогда как игромания была выявлена реже.

В узбекской группе гиперсексуальность встречалась у  $33,3 \pm 19,24\%$ , компульсивный шопинг — у  $66,7 \pm 19,24\%$ , компульсивное переедание и пандинг — по  $83,3 \pm 21,52\%$ , и в каждом случае был зафиксирован ДДС (рис 3.6).



**Рис.3.6. Частота встречаемости различных видов ИКР у больных БП**

Следует отметить, у исследованных больных отмечались комбинация нескольких видов ИКР (рис 3.7). Наиболее часто встречались комбинация из пандинга, компульсивного переедания и ДДС.



**Рис.3.7. Частота комбинаций различных видов нарушения импульсивного контроля при БП, %**

Таким образом, частота нарушения импульсивно-компульсивного контроля у больных с БП составляет  $38,6 \pm 5,8\%$  в японской группе и  $7,6 \pm 3,26\%$  в узбекской группе, среди них наиболее часто встречаются дофаминовый дизрегуляционный синдром, пандинг и компульсивное переедание, а также их сочетания. Для обнаружения нарушений импульсивного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона рекомендуется использовать краткие скрининговые опросники, которые способствуют улучшению диагностики поведенческих расстройств у данной категории больных.

Факторами риска развития поведенческих расстройств при БП являются мужской пол, ранний дебют заболевания и комбинированное лечение леводопы с другими противопаркинсоническими препаратами.

Моторные осложнения проявлялись в виде флюктуации «период включения» и «период выключения» и дискинезии. В японской группе 19 ( $27,1 \pm 5,31$ ) и узбекской группе 17 ( $25,8 \pm 5,38$ ) пациентов имели моторные осложнения (МО) в виде «феномен истощения» и дискинезии. При сравнении с пациентами БП без МО и с моторными осложнениями было выявлено, что пациенты с МО имеют следующие особенности: более молодой возраст, более ранний возраст дебюта заболевания и более большие суточные дозы леводопы в узбекской группе и ранний возраст начало заболевания и большие дозы ЛЭД в японской группе (таб. 3.6).

Таблица 3.6.

## Клиническая характеристика больных БП с МО

|                                     | Япония, n=70                     |                                 | Узбекистан, n=66                 |                                 |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|                                     | С моторными осложнениями<br>n=19 | Без моторных осложнений<br>n=51 | С моторными осложнениями<br>n=17 | Без моторных осложнений<br>n=49 |
| Число пациентов (%)                 | 27,1±5,31                        |                                 | 25,8±5,38                        |                                 |
| муж                                 | 21,2±7,11                        |                                 | 22,2±6,18                        |                                 |
| жен                                 | 32,4±7,69                        |                                 | 33,3±10,28                       |                                 |
| Возраст, годы                       | 59,3±2,14                        | 61,7±1,23                       | 55,2±2,85                        | 62,8±1,22                       |
| Возраст дебюта, годы                | 51,7±2,02                        | 55,9±1,26                       | 49,3±2,88                        | 57,3±1,13                       |
| Продолжительность заболевания, годы | 7,0±0,43                         | 5,8±0,37                        | 6,4±0,64                         | 5,7±0,34                        |
| Стадия по Хен и Яру                 | 2,8±0,18                         | 2,8±0,11                        | 3,2±0,21                         | 2,8±0,11                        |

**Примечание:** подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся между группами внутри каждой страны

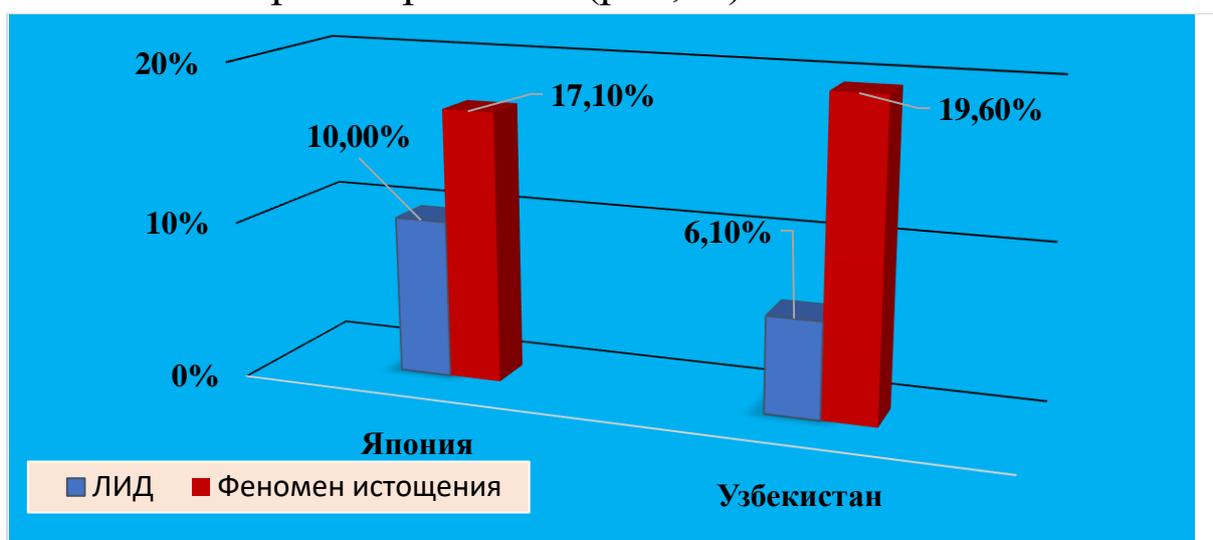
Результаты анализа факторов, которые были связаны с возникновением моторных осложнений, показаны в диаграмме 3.8. Возраст дебюта и суточная доза леводопы являются значительными факторами риска моторных осложнений в логистическом регрессионном анализе в обеих странах. В частности, в зависимости от дозы леводопы риск развития МО повышался в зависимости от нарастающей его дозы. ОШ для МО с суточной дозой леводопы 600 мг / сутки составляло 7,69 (95% ДИ, 1,41-41,84,  $p < 0,018$ ) по сравнению с суточной дозой леводопы  $< 300$  мг / сутки в японской группе и 0,26 (95% ДИ, 0,07-0,92,  $p < 0,03$ ) в узбекской группе.



**Примечание:** \* наличие достоверных различий между больными Узбекистана и Японии

**Рис 3.8. Результаты логистического регрессионного анализа японской и узбекской группы**

Моторные флуктуации выявлены у 13 ( $76,5 \pm 10,29$ ) и 12 ( $63,2 \pm 11,06$ ) больных, а лекарственные дискинезии у 4 ( $23,5 \pm 10,29$ ) и 7 ( $36,8 \pm 11,06$ ) больных в узбекской и японской группе соответственно,  $p > 0,05$  (рис 3.9). Развитие моторных флуктуаций и дискинезий в обеих группах статистически не значимы по превалированию ( $p > 0,05$ ).



**Рис 3.9. Частота основных моторных осложнений при БП в двух странах**

В проведенном исследовании лекарственно обусловленные насильственные движения были представлены хореотидными движениями конечностей, шеи, мимической мускулатуры (орамандибулярная дискинезия), спастической кривошеей, дистонией стопы, а также позными нарушениями в виде камптокормии.

Мы также оценили риск развития моторных осложнений среди АРФ, смешанной и ДФ форм. В узбекской группе у  $33,3 \pm 9,62$  с АРФ формой,  $21,4 \pm 10,97$  с ДФ и  $21,4 \pm 7,75$  пациентов со смешанной формой, в японской группе у  $37,0 \pm 9,29$  с ДФ и  $28,1 \pm 7,95$  с АРФ были выявлены моторные осложнения (табл. 3.7)

**Таблица 3.7.**

**Частота моторных осложнений по клиническим формам  
БП**

| Клинические формы БП | Узбекистан    |                                     | Япония        |                             |
|----------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|-----------------------------|
|                      | Число больных | С моторными осложнениями, %         | Число больных | С моторными осложнениями, % |
| ДФ                   | n=14          | <u><math>21,4 \pm 10,97</math></u>  | n=27          | $37,0 \pm 9,29$             |
| АРФ                  | n=24          | <u><math>33,3 \pm 9,62</math></u>   | n=32          | $28,1 \pm 7,95$             |
| СФ                   | n=28          | <u><math>21,4 \pm 7,75^*</math></u> | n=11          | 0,0                         |

**Примечание:** \* наличие достоверных различий между больными Узбекистана и Японии

Мы обнаружили, что в узбекской группе частота моторных осложнений не имеет значения в зависимости от клинических форм БП, в японской группе отметили, что моторные осложнения не выявлялись у пациентов с СФ. Следует также отметить, что по гендерному анализу мы не нашли достоверных отличий ни внутри подгрупп, ни между группами ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, моторные осложнения встречаются без преобладающей частоты в какой-то стране, не имеют положительной связи с определенным полом. Факторами риска развития МО являются ранний возраст пациента, ранний дебют болезни и большие дозы дофаминергической терапии.

## ГЛАВА IV. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

### 4.1. Взаимосвязь концентрации витамина D с нарушениями когнитивных функций

В исследование для анализа концентрации 25(OH)D включено 136 (78 мужчин и 58 женщин) больных с БП, из них 66 пациентов составили узбекскую группу. Средний возраст составил  $57,8 \pm 1,08$  лет в японской и  $60,8 \pm 1,22$  узбекской группе. В исследовании анализировались основные характеристики двух групп, включая возраст, применение добавок витамина D и географическую широту проживания, что могло бы оказывать влияние на уровень витамина D (последний показатель использовался как индикатор солнечного облучения). Участникам предлагалось ответить на вопросы, касающиеся предыдущего проведения диагностики для оценки их обеспеченности витамином D, а также назначения препаратов витамина D. В случае подтверждения назначений требовалось уточнить информацию о дозировке, режиме применения и длительности терапии. Отдельное внимание уделялось вопросам, связанным с соблюдением пациентами предписанной терапии витамином D. При этом ни один из участников исследования не принимал медикаменты, способные повлиять на обмен костной ткани или витамина D, таких как антиостеопоротические препараты (например, глюкокортикоиды, гепарин, варфарин, тироксин, половые гормоны, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, кальцитонин или кальцитриол).

В японской и узбекской группе обе подгруппы статистически не значимы по возрасту. Уровень концентрации 25(ОН)D у пациентов БП был достоверно ниже в узбекской группе по сравнению с пациентами японской национальности. Достоверных различий по недостаточности и дефициту витамина D в исследуемых группах с БП не было (табл.4.1).

**Таблица 4.1.**

**Сравнительный анализ показателей витамина D у пациентов с БП и контрольной группы**

| Показатели  | Узбекистан        |                   | Япония           |                   |
|---|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|   | БП,<br>n=66       | Контроль,<br>n=39 | БП,<br>n=70      | Контроль,<br>n=40 |
| <b>Концентрация 25 (ОН) D в плазме крови, нг/мл</b> | <u>21,0±0,85*</u> | 29,9±1,62         | <u>24,3±0,97</u> | 31,5±1,38         |
| <b>Выявляемость дефицита вит. D, %</b>              | <u>40,9±6,05</u>  | 15,4±5,85         | <u>32,9±5,62</u> | 12,5 ±5,23        |
| <b>Выявляемость недостаточности вит. D, %</b>       | 51,5±6,15         | 41,0 ±7,88        | 51,4±5,97        | 37,5±7,65         |

*Примечание:* подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от результатов контроля в каждой группы (p<0.05)

\* наличие достоверных различий между группами больных Узбекистана и Японии (p<0.05).

В узбекской группе при оценке концентрации 25 (ОН)D в сыворотке крови у больных с БП, дефицит витамина D был выявлен у 27 человек ( $40,9 \pm 6,05\%$ ) в среднем  $13,1 \pm 0,57$  нг/мл, недостаток у 33 человек ( $51,5 \pm 6,15\%$ ) в среднем  $24,7 \pm 0,38$  нг/мл. Лишь 6 пациентов ( $9,1 \pm 3,54\%$ ) имели нормальный уровень 25 (ОН)D в сыворотке крови. Гендерных различий по уровню 25 (ОН)D в сыворотке крови не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

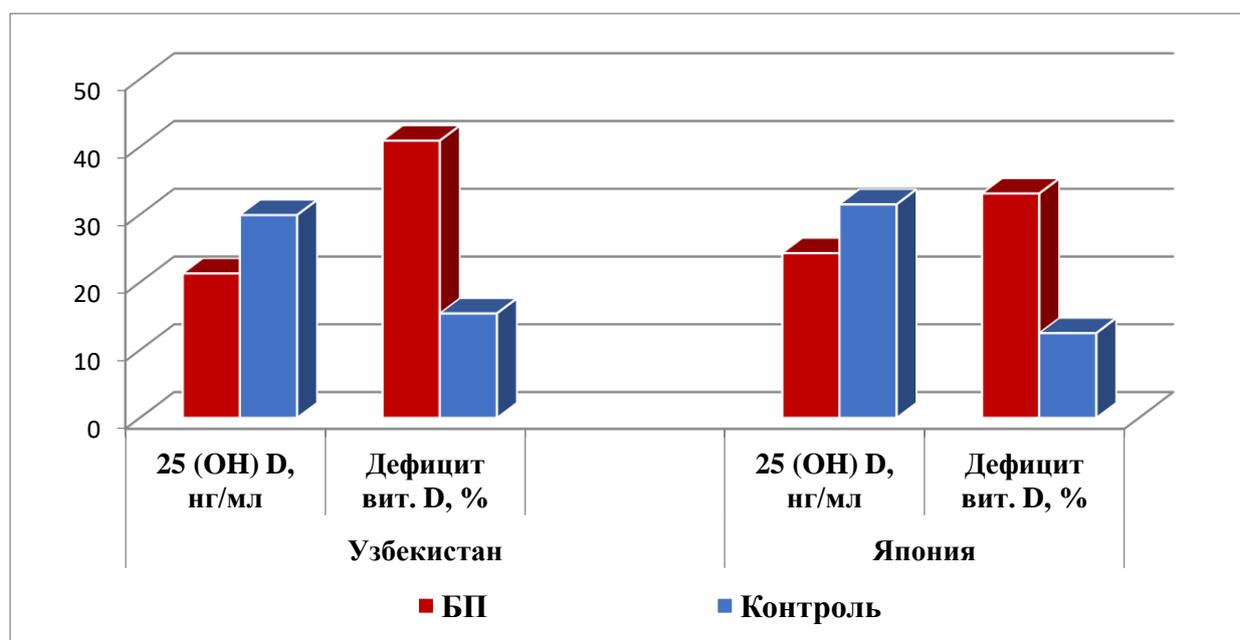
Недостаточный уровень витамина D, включающий дефицит витамина D (содержание общего 25(ОН)D  $< 20$  нг/мл) и его недостаточность (общий 25(ОН)D  $< 30$  нг/мл), демонстрировал статистически значимую взаимосвязь с болезнью Паркинсона ( $p < 0,05$ ). У лиц с БП вероятность развития дефицита витамина D была в 2,5 раза выше по сравнению с контрольной группой (ОР: 2,5; 95% ДИ, 1,20–5,86;  $p < 0,01$ ). Кроме того, риск недостаточности витамина D у пациентов с БП превышал аналогичный показатель у контрольной группы в 1,2 раза (ОР: 1,2; 95% ДИ, 0,77–1,90;  $p = 0,38$ ).

Анализ показал, что низкий уровень 25(ОН)D наблюдался у 90% пациентов с БП, что свидетельствует о значительно повышенной вероятности гиповитаминоза витамина D по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

При изучении уровня витамина D в сыворотке крови среди пациентов японской национальности дефицит был зафиксирован у 23 человек ( $32,9 \pm 5,62\%$ ), а недостаточный уровень — у 36 пациентов ( $51,4 \pm 5,97\%$ ). У остальных участников исследования показатели 25(ОН)D находились в пределах нормы. Концентрация витамина D, соответствующая норме, была выявлена у  $15,7 \pm 4,35\%$

обследованных. У пациентов с БП недостаток и дефицит витамина D встречались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) (рис 4.1).

Недостаточность и дефицит витамина D показали статистически значимую взаимосвязь с вероятностью возникновения болезни Паркинсона ( $p < 0,05$ ). У пациентов с БП вероятность развития дефицита витамина D была выше в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой (ОР: 2,6; 95% ДИ, 1,08–6,37). Также наблюдалось увеличение риска недостаточности витамина D в 1,3 раза (ОР: 1,3; 95% ДИ, 0,86–2,17;  $p = 0,17$ ).



**Рис. 4.1. Уровень обеспеченности витамином D у пациентов с БП у лиц узбекской и японской национальности**

Мы исследовали взаимосвязь между уровнями витамина D и ряд показателей БП: возраст, возраст дебюта, длительность заболевания, стадии заболевания, когнитивные функции, качество жизни, выраженность моторных

нарушений и ЛЭД. Наши данные показали, что общая концентрация 25 (ОН) D не коррелировала с возрастом пациентов и суточной дозой леводопы ( $p > 0,05$ ), прослеживается отрицательная корреляция между витамином D и стадиями БП по шкале H&Y, UPDRS III и качеством жизни, а также положительная связь с результатами нейропсихологических тестов ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2). В гендерном аспекте при сравнении показателей БП и витамином D были получены следующие отличия: возраст дебюта болезни у мужчин узбекской национальности отрицательно коррелировал с витамином D ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как у женщин двух стран это не прослеживалось ( $p > 0,05$ ). Отрицательная корреляция также выявлена у мужчин только японской национальности между длительностью заболевания и уровнем концентрации 25(ОН)D ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 4.2.**

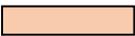
**Корреляционная связь между концентрацией 25(ОН)D и клиническими показателями больных БП, r**

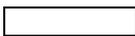
| Показатели                       | Япония        |               | Узбекистан    |               |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                  | Мужчины, n=45 | Женщины, n=25 | Мужчины, n=45 | Женщины, n=25 |
| Возраст больных, годы            | -0,24         | -0,08         | -0,04         | -0,02         |
| Возраст начало заболевания, годы | -0,34         | -0,13         | 0,001         | 0,11          |

|   |       |       |       |       |
|---|-------|-------|-------|-------|
| <b>Длительность<br/>заболевания,<br/>годы</b> | 0,052 | 0,07  | -0,30 | 0,18  |
| <b>Н&amp;У стадии</b>                         | -0,58 | -0,35 | -0,48 | -0,79 |
| <b>MoCA, баллы</b>                            | 0,60  | 0,67  | 0,49  | 0,60  |
| <b>MMSE, баллы</b>                            | 0,70  | 0,76  | 0,52  | 0,61  |
| <b>PDQ-8, баллы</b>                           | -0,61 | -0,65 | -0,37 | -0,55 |
| <b>UPDRS III,<br/>баллы</b>                   | -0,31 | -0,23 | -0,37 | -0,72 |
| <b>Сут. доза<br/>леводопы<br/>мг/сут</b>      | 0,16  | 0,10  | -0,22 | -0,41 |

**Примечание:**

 наличие статистически достоверной отрицательной корреляции ( $p < 0,05$ );

 наличие статистически достоверной положительной корреляции ( $p < 0,05$ );

 отсутствие статистически достоверной корреляции ( $p > 0,05$ ).

Анализ взаимосвязи концентрации 25 (ОН) D и степени тяжести болезни Паркинсона по шкале Н&У, чем выше стадия болезни, тем ниже уровень концентрации 25 (ОН) D ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,00001$ ) (рис.4.2).



показателями, как продолжительность заболевания, суточная доза ЛЭД и возраст пациентов с БП, выявлено не было.

#### **4.2. Оценка результатов применения витамина d у больных с БП**

С целью сравнительного анализа эффективности лечения с применением витамина D с использованием шкал оценок болезни Паркинсона проведен анализ эффективности витамина D у больных БП в зависимости от клинических проявлений и уровни концентрации 25(OH)D.

Пациентов с БП разделили на две группы. Первую основную группу составили пациенты, получавшие лечение согласно стандартам диагностики и лечения утвержденным МЗ РУз (n=30) (По стандарту применения антипаркинсонических препаратов при лечении БП применялись с целью уменьшения моторных и немоторных симптомов). Применение транквилизаторов назначены при наличии тревожных расстройств и инсомнии, для улучшения когнитивных способностей применялись ноотропы и средства улучшающие мозговое кровообращение, при лечении гипертензии назначались антиадренергические препараты и К-сберегающие диуретики, для общего укрепления применялись группы витаминов С, В,Р и их аналоги.

Вторую группу составили пациенты, получавшие наряду со стандартной терапией и витамин D (n=30). Рекомендующим препаратом для лечения дефицита витамина D, является колакальциферол (D3). Согласно критериям международного общества эндокринологов, рекомендуемая доза витамина D составила 7000МЕ в сутки перорально в течение 8 недель при концентрации 25(OH)D менее 20нг/мл и

7000 МЕ в день в течение 4 недель при уровне 25(ОН)D 21-30 нг/мл. После коррекции уровня обеспеченности 25(ОН)D переведена на поддерживающую дозу витамина D, что составило 2000МЕ ежедневно внутрь в течение 16 недель [94, 95]. Дозу и схему приема антипаркинсонических препаратов не изменяли до начала и во время добавления витамина D. Когнитивные функции и качество жизни оценивали до и после курса с витамином D по шкале MMSE, MoCA и PDQ-8.

Пациенты двух групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, уровню 25(ОН)D, тяжести заболевания и когнитивных функций. Средний возраст в основной группе составил  $61,9 \pm 1,98$ , в группе получавших D<sub>3</sub>  $60,6 \pm 1,62$  (табл.4.3).

**Таблица 4.3.**

**Динамика клинических симптомов БП в зависимости от методов лечения**

| Показатели                     | Стандартная терапия (n=30) |                   | Стандартная терапия + витамин D <sub>3</sub> ((n=30) |                        |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|--|------------------------|
|                                | До лечения                 | После лечения     | До лечения   | На 16-й неделе лечения |
| Возраст, годы                  | $61,9 \pm 1,98$            |                   | $60,6 \pm 1,63$                                      |                        |
| Длительность заболевания, годы | $5,8 \pm 0,41$             |                   | $6,2 \pm 0,52$                                       |                        |
| Стадия по Хен и Яра            | $2,73 \pm 0,11$            | $2,67 \pm 0,10$   | $2,96 \pm 0,16$                                      | $2,86 \pm 0,16$        |
| MMSE, баллы                    | $25,2 \pm 0,51$            | $26,1 \pm 0,35$   | $25,6 \pm 0,69$                                      | $27,5 \pm 0,59^*$      |
| MoCA, баллы                    | $24,2 \pm 0,56$            | $25,3 \pm 0,42$   | $24,9 \pm 0,74$                                      | $26,8 \pm 0,43^*$      |
| PDQ-8, баллы                   | $17,7 \pm 0,91$            | $15,4 \pm 0,64^*$ | $16,7 \pm 0,91$                                      | $13,6 \pm 0,62^*$      |
| 25 (ОН)D (ng/ml)               | $21,4 \pm 1,37$            | $21,9 \pm 1,29$   | $21,3 \pm 1,09$                                      | $35,8 \pm 1,11^{**}$   |

**Примечание:** \* - достоверность различий  $p < 0,05$ ;

. \*\* достоверность различий  $p < 0,0001$ .

Результаты показывают, что обе группы показывают значительные улучшения. Выявлено статистическое достоверное влияние витамина D на проявление когнитивных функций,  $p < 0,05$ . В группе принимавших витамин D концентрация 25 (ОН)D увеличилась с  $21,3 \pm 1,09$  до  $35,8 \pm 1,11$  ( $p < 0,0001$ ) на 16 неделе. Стадии по Хен и Яру остались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Качество жизни показывает, что после применения витамина D на 16 неделе оно статистически достоверно улучшилось в обеих группах,  $p < 0,05$ .

Исходно суммарный средний балл нейропсихологических тестов соответствовал умеренным когнитивным нарушениям, которые были обусловлены нейродинамическими расстройствами. При этом наблюдались трудности переключения с одного задания на другое, повышения тормозимости следа памяти интерференцией, а также нарушения зрительно-пространственной функции. Динамика когнитивных функций на фоне коррекции витамина D показала значимые изменения - через 16 недель контрольного исследования зарегистрировано улучшение нейродинамических когнитивных функций (MMSE: с  $25,6 \pm 0,69$  до  $27,5 \pm 0,59$ ,  $p < 0,05$ ), которые достигали у некоторых пациентов нормальных значений.

#### **4.3. Прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития болезни паркинсона**

Анализ данных позволил выявить как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы, оказывающие достоверное влияние на возникновение, тяжесть течения и

прогноз болезни Паркинсона. Эти факторы были использованы для разработки критериев, направленных на прогнозирование развития заболевания, его тяжести и исходов. В таблице 4.4 представлена информация о степени выраженности клинических признаков БП.

**Таблица 4.4.**

**Шкала прогноза развития болезни Паркинсона**

| Показатели                            | Баллы |       |       |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
|                                       | 1     | 2     | 3     |
| <b>Возраст дебюта, годы</b>           | > 70  | 50-70 | < 50  |
| <b>Пол</b>                            | жен.  | муж.  |       |
| <b>Форма БП</b>                       | ДФ    | СФ    | АРФ   |
| <b>Стадии по Хен-Яру</b>              | I-II  | III   | IV-V  |
| <b>Длительность заболевания, годы</b> | до 1  | 1-5   | > 5   |
| <b>MMSE, баллы</b>                    | 28    | 27-20 | < 20  |
| <b>MoCA, баллы</b>                    | 26-30 | 25-20 | < 20  |
| <b>PDQ-8, баллы</b>                   | 0-11  | 12-21 | 22-32 |
| <b>Витамин D, нг/мл</b>               | > 30  | 21-30 | < 21  |

С целью разработки системы прогноза были выделены ключевые анамнестические, клинические и инструментально-лабораторные показатели, каждый из которых оценивался в баллах в зависимости от выраженности патологической симптоматики и значимости влияния на прогноз. У пациентов с болезнью Паркинсона было рассчитано средне-балльное значение по представленным критериям, которое затем делилось на общее число параметров, подлежащих оценке.

В результате этого утяжеление течения БП по данным критериям оценивается:

- как благоприятный исход при среднем балле  $<9,0$  (низкий риск развития тяжелого течения БП);
- возможный неблагоприятный исход при 10-14, (средний риск развития тяжелого течения БП)
- неблагоприятный исход при среднем балле  $>15$ . (высокий риск развития тяжелого течения БП)

При низком риске утяжеления течения БП необходимо к комплексному лечению БП подключать поддерживающую дозу витамина D в 2000МЕ перорально в профилактических целях.

При среднем риске утяжеления течения БП, необходимо к комплексному лечению БП подключать витамин D в дозе 7000 МЕ в день перорально в течение 4 недель.

При высоком риске утяжеления течения БП, необходимо к комплексному лечению БП подключать витамин D в дозе 7000МЕ в сутки перорально в течение 8 недель.

В качестве примера приводим следующее наблюдение:

Больной А, 1954г.р., жалуется на общую скованность, эпизоды застываний, затруднения при ходьбе, при исполнении повседневных действий таких как одевание, чистка зубов; дрожание в руках, ухудшение памяти, настроения, тревожность, запоры

*Анамнез заболевания:* считает себя больным в течение 8 лет. Заболевание началось со скованности в руках и общей

слабости, постепенно прогрессируя, распространилось по всему телу.

**Анамнез жизни:** семейный анамнез не отягощен, перенесенные заболевания, операции: глаукома.

**Объективно:** общее состояние пациента расценивается как средней тяжести. Кожа чистая, патологических изменений не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Деформаций костно-мышечной системы не наблюдается. Дыхание носит везикулярный характер. Сердечные тоны приглушены, частота пульса составляет 80 ударов в минуту, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, покрыт белым налетом. Живот при пальпации мягкий, с незначительной болезненностью в области правого подреберья. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный. Симптом Пастернацкого с обеих сторон отрицательный. Процесс мочеиспускания свободный, отеки отсутствуют.

**Неврологический статус:** Глазные щели симметричны (D=S). Движения глазных яблок сохранены в полном объеме. Нистагм отсутствует. Отмечается гипомимия. Парезы и параличи не выявлены. Голос гипофоничный. Мышечный тонус повышен во всех конечностях, по типу пластической гипертонии, выражен больше справа (S>D). В локтевых и лучезапястных суставах с обеих сторон присутствует симптом «зубчатого колеса» (S>D). При выполнении двигательных тестов наблюдается замедленность движений и уменьшение их амплитуды. Отмечается тремор покоя в обеих руках, ахейрокинез. Походка изменена: мелкие шаги, согнутая осанка. Сухожильные рефлексy вызываются на уровнях BR-TR и PR-AR одинаково (S=D). В позе Ромберга

отмечается неустойчивость. Координаторные пробы выполняются без признаков атаксии. Менингеальных и патологических симптомов нет. Ортостатическая гипотензия отсутствует. Периодически пациент жалуется на чувство жара и усиленное потоотделение. Когнитивные функции: по шкале MMSE – 25 баллов, по MoCA – 23 балла. Качество жизни по шкале PDQ-8 оценивается в 16 баллов.

***Лабораторные данные:***

**Анализ крови:** Гемоглобин –116, эр-3,4, ЦП –0,8, лейкоциты – 6,3 сегменты –67, л –29, мон. - 4, СОЭ-13;

ПТИ-100%, Фибриноген А- 2,0

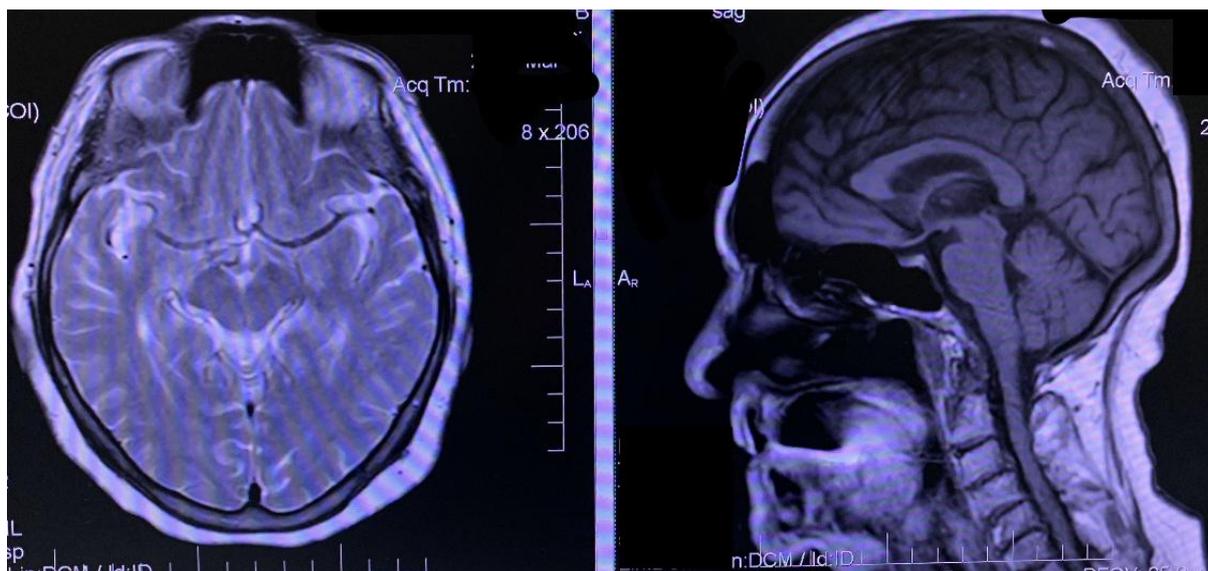
**Анализ мочи:** уд. вес – 1010, белок - следы, лейкоциты 1-4, оксалаты,

Анализ 25(ОН)D – 18,7 нг/мл

**ЭКГ:** Ритм синусовый, ЧСС -83.

УЗИ: хронический холецистит, панкреатит

**MPT головного мозга:** **MPT головного мозга:** Срединные структуры не смещены. Боковые желудочки симметричны, расширены. Субарахноидальные пространства полушарий большого мозга расширены в лобно-височных отделах, отложение железа в базальных ганглиях.



**Рис.4.3. МРТ головного мозга больного А, с диагнозом БП, смешанная форма**

**Клинический диагноз:** Болезнь Паркинсона, смешанная форма, III стадия по Хен и Яру.

**Лечение:** ПК-Мерц 500 в/в кап., с последующим приемом таб ПК-Мерц 100мг по 1 таб 2 раза в день, Пирацетам 20% р-р 10,0 в/в, Наком по 1 таб. 2 р/д, Вит В6 5%- 2,0 в/м, Тромбо-АСС 1 таб. Вечером,

**Прогноз:** Муж ( 2 б)+ возраст дебюта 56 лет ( 2б)+ смешанная форма БП (2б)+III стадия по Хен и Яру (2б)+длительность заболевания 8 лет (3б)+шкала MMSE 25 (2б)+ шкала MoCA(2)+шкала PDQ-8 16 баллов (2б)+ вит Д 18,7 нг/мл(3б)=2+2+2+2+3+2+2+2+3=20; Общий балл -20;

В результате нашей шкалы оценок состояния, мы вывели у данного пациента общий балл 20, что соответствует высокому риску развития БП. Мы рекомендуем больного А подключать к комплексному лечению витамином Д в дозе 7000МЕ в сутки перорально в течение 8 недель.

**Больная М, 1952 г.р.,** с жалобами на дрожь в руках, замедление движений, оскудение речи, запоры.

Анамнез заболевания: начало заболевания с 2015 года, когда появился тремор в правой руке, а через некоторое время в процесс вовлеклась и левая рука. Пациентка постепенно стала обращать внимание на замедление движений, уменьшилась живая мимика, родные заметили, что речь оскудела. Год назад была начата терапия мадопаром, на фоне которой вышеупомянутые симптомы улучшились.

История жизни больной: Обстановка в семье благоприятная, питание удовлетворительное, работала старшей медсестрой в больнице, имеет 3 детей, аллергологический анамнез не отягощен, наследственность по материнской линии - сердечно сосудистые заболевания.

Объективное исследование: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, нормостеническое телосложение, кожные покровы чистые, видимые слизистые розовые, при аускультации над всей поверхностью легких определяется везикулярное дыхание. Пульс составляет 78 ударов в минуту, артериальное давление – 140/85 мм рт. ст. Шумов трения перикарда не выявлено. Язык увлажнен, налета нет. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в пределах нормы.

Неврологический статус: Обоняние сохранено с 2-х сторон, глазные щели равновеликие, объем глазных движений полный, нистагма нет, слух нормальный, глотание, фонация сохранены, объем активных и пассивных движений

полный, сопротивление конечностей полное, гипотрофии конечностей не наблюдается, фибрилляций нет, тонус изменен по пластическому типу. Насильственные движения: тремор покоя в верхних конечностях. Сгибательные и разгибательные сухожильные рефлексy живые, симметричные, патологические рефлексy отсутствуют, координаторные пробы выполняет удовлетворительно, менингеальных симптомов нет, эмоционально лабильна, Когнитивная функция по шкале MMSE-29 баллов, по MoCA 28 и качество жизни по PDQ-8- 10 баллов.

**Анализ крови:** Гемоглобин–121г/л, эр- $3,9 \times 10^{12}$ , ЦП –0,9, лейкоциты–  $9,0 \times 10^9$ , палочкоядерные-2%, с/я–75%, базоф – 0,5%, мон- 5%, СОЭ-15мм/ч.

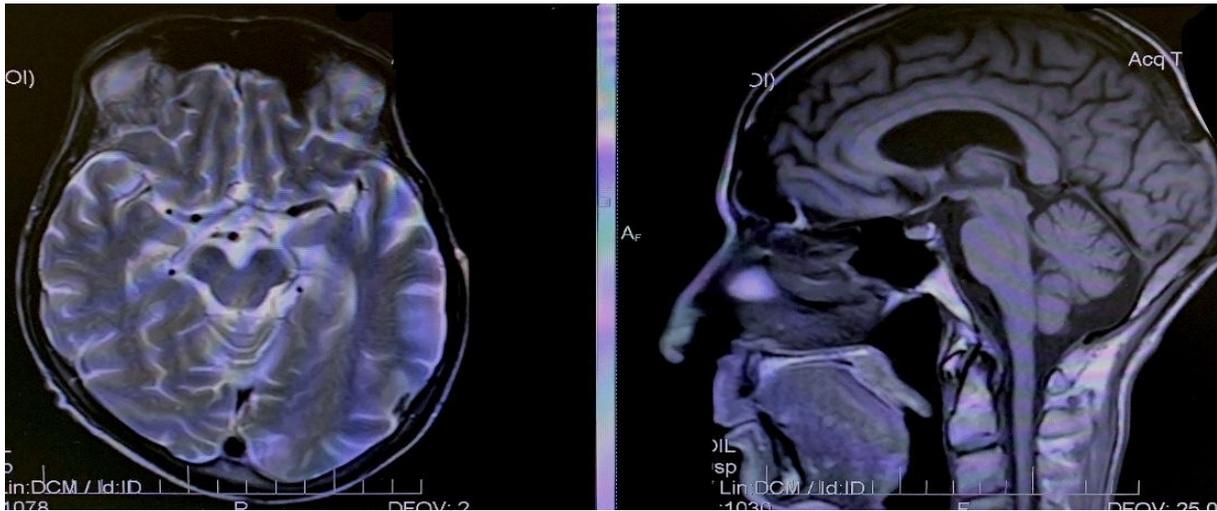
**Биохимия крови:** все показатели в норме

Анализ 25(ОН) D-31,4

**Анализ мочи:** уд вес –1020, белок - авс, лейкоциты 5-9, слизь+, оксалаты, бактерии +

**ЭКГ:** Ритм синусовый. ЧСС 78 в мин. ЭОС отклонено влево. Диффузные изменения в миокарде,

**МРТ головного мозга:** расширение конвекситальных субарахноидальных пространств в лобных, височных и теменных областях с двух сторон. Сигнал в T2 от подкорковых структур не изменен.



**Рис.4.4. МРТ головного мозга больной М, с диагнозом БП, дрожательная форма**

Клинический диагноз: Болезнь Паркинсона, дрожательная форма, II стадия по Хен и Яру.

Лечение: заместительная терапия мадопаром, Тиоцетам 10,0 в/в, Вит В6 5%- 4,0 в/в струйно, Кардиомагнил 1 таб. вечером, таб. Циклодол по ½ таб 2 раза в день, Актовегин 5,0 в/в стр,

**Прогноз:** Жен ( 1 б)+ возраст дебюта 63 года ( 2б)+ дрожательная форма БП (1б)+II стадия по Хен и Яру (1б)+длительность заболевания 3 г (2б)+шкала MMSE 29 (1б)+ шкала MoCA 28 (1)+шкала PDQ-8 10 б (1б)+ вит Д 29,4 нг/мл(2б)=1+2+1+1+2+1+1+1+1=12; Общий балл- 12;

В результате нашей шкалы оценки состояния, мы вывели у данного пациента 12 баллов, что соответствует среднему риску развития БП. Мы рекомендуем больной М подключить к комплексному лечению витамин Д в дозе 7000 МЕ в день перорально в течение 4 недель.

**Таким образом,** уменьшение выраженности когнитивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона при лечении витамином Д в комплексной терапии приводит к повышению качества жизни. На фоне приема витамина Д отмечалось достоверное улучшение показателей нейропсихологического тестирования у пациентов с БП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона — это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое в первую очередь затрагивает структуры мозга, ответственные за производство дофамина, в частности, клетки черной субстанции. Это заболевание чаще всего развивается у людей старшего возраста. Узбекистан и Япония расположены в разных географических широтах, имеют значительные отличия как в экономическом, так и нутрицевтическом аспектах, что вызывает определенный научный интерес для сравнительного изучения этиопатогенеза, клинических проявлений и особенностей терапии в этих странах.

Нарастание когнитивных нарушений в процессе развития болезни – характерная черта болезни Паркинсона. Когнитивные нарушения по распространённости занимают одно из центральных мест в клинической картине после двигательных и вегетативных симптомов. Умеренные когнитивные расстройства наблюдаются у 18,9–55% пациентов с болезнью Паркинсона и эти расстройства являются значимым фактором риска развития деменции в дальнейшем [69]. В данной работе было зарегистрировано умеренно когнитивное расстройство. В японской группе данный показатель составил 50,0%, а в узбекской группе — 46,6% ( $p > 0,05$ ). Согласно результатам наших исследований с применением нейропсихологических методов, основными факторами, определяющими состояние когнитивных функций при БП, являются возраст, возраст начала заболевания и стадии заболевания. В исследованиях Peterson R.C. и его коллег также установлена зависимость тяжести когнитивных нарушений от возраста пациента и возраста

манифестации [143]. Полученные результаты согласуются с данными последнего мета-анализа, посвященного изучению факторов риска когнитивного снижения при БП [WinterY.,2009]. Как и в нашем исследовании, мета-анализ описывает положительную связь с возрастом начала заболевания. DeckB и соавторы отмечают связь тяжести заболевания с развитием когнитивных расстройств. Отмечается корреляция КН с такими двигательными симптомами, как мышечная ригидность, постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы [69, 184]. Часть авторов считают, что фактором риска, влияющим на снижение когнитивных функций, является мужской пол [184]. В нашем исследовании в сравнительном половом аспекте не выявилось различий, но пациенты мужского пола узбекской группы имеют более выраженные когнитивный расстройства по сравнению с пациентами мужского пола японской группы.

По результатам исследования выявлена достоверная зависимость КЖ от выраженности когнитивных нарушений, стадии БП и выраженности моторных проявлений. По данным Шпелькевич А.П. наличие выраженных когнитивных расстройств является фактором и тесно сопряжено с низкими показателями качества жизни пациентов [38].

Леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов являются основными препаратами, используемыми для контроля моторных симптомов при болезни Паркинсона. Однако, применение агонистов дофаминовых рецепторов может приводить к развитию лекарственно-индуцированных побочных эффектов, таких как импульсивно-компульсивные расстройства [AlexPetal, 2010]. Существует множество исследований, результаты которых варьируются

относительно применения агонистов дофаминовых рецепторов и возникновения импульсивно-компульсивных расстройств. Различия в результатах могут быть обусловлены тем, что пациенты не всегда сообщают о подобных расстройствах или воспринимают их как особенности своего характера. Как показывают другие зарубежные исследования, а также наше собственное, важно использовать специализированные шкалы для оценки поведенческих расстройств. Ключевым моментом является создание доверительного моста между врачом и пациентом, чтобы последний мог открыто сообщать о своих переживаниях и симптомах. Также значительную роль играет участие близких людей, которые могут оказать помощь и поддержку пациенту в процессе анкетирования.

Частота импульсивных расстройств среди пациентов с болезнью Паркинсона составила 23,5% в общей выборке. Эти нарушения чаще развивались у пациентов с более ранним началом заболевания, и, как правило, наблюдались у мужчин. В японской группе больных с импульсивно-компульсивными расстройствами значительную часть составили пациенты, у которых дебют заболевания произошел до 50 лет (51,9% в японской группе и 66,7% в узбекской группе). Подобные результаты, подтверждающие более ранний возраст начала болезни Паркинсона как один из факторов, способствующих развитию поведенческих расстройств, были также зафиксированы в исследованиях зарубежных ученых [Lawrence A.D., 2003; Evan H., 2005]. В нашем исследовании ИКР чаще выявляли у представителей мужского пола 51,5 % в японской группе по сравнению с женщинами 27,0%, а в узбекской группе только у мужчин зарегистрировали поведенческие расстройства. Похожие результаты были

получены в работах Отмани Х.Л, где отмечено, что ИКР чаще развивался у мужчин ( $p < 0,0031$ ) [178].

Выявленные факторы риска развития поведенческих расстройств у больных БП развивались в основном у пациентов, получающих АДР и препараты леводопы. В данном исследовании пациенты БП с поведенческими расстройствами японской группы имели больший процент применения АДР (81,4%), когда в узбекской группе АДР не применяли ( $p < 0,05$ ). Как указывают многие исследования, развитие импульсивно-компульсивных расстройств чаще наблюдается при применении агонистов дофаминовых рецепторов в сочетании с леводопой (81,4%), а не при монотерапии, основанной только на леводопе (18,6%,  $p < 0,05$ ). Это подтверждает, что комбинированное лечение может повышать риск возникновения поведенческих расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона [Никитина А.В., 2017]. В данном исследовании было отмечено, что развитие импульсивно-компульсивных расстройств чаще наблюдается у пациентов, получающих комбинированную терапию леводопой и агонистами дофаминовых рецепторов. В то время как у пациентов, получающих леводопу в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами или лишь на монотерапии леводопой, встречаемость импульсивно-компульсивных расстройств была статистически значительно ниже. В нашем исследовании в узбекской группе встречаемость импульсивно-компульсивных расстройств составила 7,6%, что значительно ниже. В то время как в японской группе, где применение агонистов дофаминовых рецепторов значительно выше, встречаемость импульсивно-компульсивных расстройств составила 38,6% ( $p < 0,05$ ).

Исходя из полученных данных, рекомендуется использование специализированных шкал для своевременного выявления возможных последствий применения противопаркинсонических препаратов. Также важно налаживание теплых и доверительных отношений между пациентами и ухаживающими лицами, что способствует выявлению скрытых поведенческих расстройств. При раннем дебюте заболевания и назначении агонистов дофаминовых рецепторов требуется проведение тщательного наблюдения за пациентами для отслеживания динамики возможных поведенческих нарушений. Особое внимание следует уделять пациентам, получающим высокие дозы агонистов дофаминовых рецепторов, которые должны находиться под регулярным и тщательным мониторингом, чтобы своевременно выявлять изменения в их поведении и корректировать терапию.

Исследования показывают, что дофамин играет ключевую роль в системе вознаграждения и удовлетворения, регулируя эти процессы. Изменение его уровня при болезни Паркинсона, вызванное применением противопаркинсонических препаратов, может нарушить эту систему регуляции. Появление импульсивно-компульсивных расстройств, возможно, связано с неоднородной дегенерацией черной субстанции. Дегенерация компактной части приводит преимущественно к моторным нарушениям, тогда как вентральная и дорсальная части относительно сохраняются. Именно эти клетки могут подвергаться чрезмерной стимуляции противопаркинсоническими препаратами, особенно агонистами дофаминовых рецепторов, что повышает риск развития поведенческих расстройств [Aumont E. et al., 2019; Weintraub D., 2010]. Нейроны, не

подвергшиеся повреждениям, могут подвергаться чрезмерной активации агонистами дофаминовых рецепторов, что приводит к излишней стимуляции дофаминовых рецепторов в лимбической области мозга и увеличивает вероятность возникновения нарушений импульсного контроля у пациентов с БП [Литвиенко И.В., 2004]. В ходе исследования у пациентов с болезнью Паркинсона были выявлены различные виды нарушений импульсивного контроля (ИКР), такие как игромания, гиперсексуальность, компульсивный шопинг, переедание, пандинг и дофаминовый дизрегуляторный синдром (ДДС). Большинство пациентов имели сочетание нескольких типов этих нарушений. Также было установлено, что присутствие ИКР у больных Паркинсоном способствует увеличению выраженности аффективных расстройств. Пациенты должны быть информированы о возможных поведенческих нарушениях и необходимости обращения к врачу на ранних стадиях. Полученные данные показывают, что на более поздних стадиях болезни клиническая картина трансформируется, и осложнения, вызванные длительным применением леводопы, начинают играть ключевую роль в проявлениях болезни.

Наши исследования показывают, что в узбекской группе фактором риска развития МО является более молодой возраст, более ранний возраст дебюта заболевания и большие дозы леводопы, а в японской группе раннее начало заболевания и большие дозы ЛЭД. Во многих исследованиях сообщается, что молодой возраст в начале дебюта БП является фактором риска развития МО. Несколько предыдущих японских исследований продемонстрировали, что отношение риска развития МО было значительно ниже у пациентов с БП старческого возраста, чем у пациентов с БП

молодого возраста [Yoritaka A., 2013]. В другом исследовании из западных стран Jakovich также изучил, что у пациентов с БП ранним дебютом заболевания более вероятно развитие моторных флюктуаций и дискинезии [186].

У подавляющего большинства пациентов БП меняется реакция на леводопу – появляются колебания двигательной активности (моторные флюктуации), снижается порог развития насильственных движений, что приводит к появлению дискинезий. Ранние исследования показали, что ежедневная доза леводопы является фактором риска для развития МО. Сравнение ранней и поздней терапии леводопой при болезни Паркинсона (ELLDOPA) показало, что частота возникновения МО увеличилась у пациентов с БП, которые получали 600 мг леводопы в день [Левин О.С., 2012, FahnSetal., 2004]. Исследование STRIDE-PD, большое и долгосрочное проспективное исследование, показало, что риск развития МО повышается в зависимости от дозы (Иллариошкин С.Н., 2004). Настоящее исследование также показало, что риск МО был значительно увеличен у пациентов, которые получали более 600 мг леводопы в день как в японской группе, так и узбекской группе. Все эти сообщения предполагают, что высокая суточная доза леводопы является фактором риска для МО. Множество исследований указывает на то, что развитие моторных осложнений и флюктуаций напрямую связано с длительностью течения болезни и ее тяжестью. Появление моторных флюктуаций обусловлено степенью выраженности дегенеративных изменений в базальных ганглиях, что отражает прогрессирующую природу заболевания. Наше исследование также подтверждает, что через 6 лет у 50-60% больных выявляются моторные флюктуации и у 40-47%

леводопа-индуцированные дискинезии в узбекских и японских группах соответственно.

Разница между японскими и узбекскими пациентами, вероятно, связана с различиями в медицинской практике для управления БП. Одна из возможностей заключается в том, что наличие определенных антипаркинсонических терапевтических агентов в двух странах различается. Например, тройная комбинированная терапия levodopa / carbidopa / entacapone пока недоступна в Узбекистане, тогда как некоторые агонисты дофамина, такие как талипексол и дроксидопа, продаются только в Японии. Еще одна возможная разница, которая может повлиять на решения о терапии, - стоимость препарата в соответствующих странах. В Японии стоимость антипаркинсонических терапий в основном покрывается финансируемой правительством медицинской страховкой. В РУз стоимость лекарств зависит от группы препарата. Например, антагонист ацетилхолина (циклодол) прописывается только по рецепту и продается дешевле чем другие антипаркинсонические препараты. Однако, учитывая, что стоимость леводопы намного дороже, чем стоимость циклодола, нередко пациенты отдают предпочтение более дешевым препаратам. Врачи в Японии обеспокоены дискинезиями, которые, как правило, связаны с леводопой, и стараются как можно дольше избегать развития этого осложнения. Поэтому они часто прибегают к глубокой стимуляции мозга во избежание использования большой дозы леводопы. Основной причиной развития моторных флуктуаций является разрушение нейронов компактной части черной субстанции и их окончаний в полосатом теле. Таким образом, эффективной стратегией для предотвращения моторных флуктуаций могла бы стать нейропротекторная

терапия. Однако на данный момент не существует препаратов, которые бы научно доказали свою способность приостанавливать или хотя бы замедлять прогрессирование болезни Паркинсона.

Появляется все больше доказательств, подтверждающих роль дефицита витамина D в патогенезе БП. Недавние исследования выявили роль витамина D в работе иммунных клеток. Установлено, что рецепторы витамина D присутствуют в различных тканях иммунной системы, включая клетки, способные метаболизировать 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидроксивитамин D. VDR обнаружены не только в тканях, связанных с гомеостазом кальция, но и в различных клетках, играющих ключевую роль в иммунной регуляции, таких как мононуклеары, дендритные клетки, антиген-представляющие клетки и активированные лимфоциты [TanakaKetal., 2013]. Было показано, что различные аллели VDR влияют на БП по-разному. [LittlejoL.C., 2015]. Многолетний низкий уровень витамина D может привести к хронической потере дофаминергических нейронов в центральной нервной системе и, как следствие, развитию болезни Паркинсона [Knekt P., 2010]. Недавние исследования отмечают частую недостаточность витамина D у пациентов с болезнью Паркинсона. Уровень дефицита этого витамина в сыворотке крови может служить важным предиктором, позволяющим оценить тяжесть и степень прогрессирования заболевания, а также выступать прогностическим фактором риска его развития[183]. В нашем исследовании дефицит витамина D был выявлен у 36,7% пациентов с болезнью Паркинсона, что практически в 3,5 раза превышает его частоту в контрольной группе. Это наблюдение оказалось схожим для обеих исследуемых групп

— как узбекской, так и японской. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, также отмечающих высокую распространённость дефицита витамина D среди пациентов с болезнью Паркинсона.

Исследования японского автора Sato Y показали, что более высокая распространённость дефицита или недостаточности витамина D была характерна для пациентов с более развитыми стадиями заболевания [157]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях Бесчов Фарета и его коллег, которые отметили, что риск развития болезни Паркинсона значительно выше у людей с концентрацией витамина D ниже 25 нмоль/л. В то же время у лиц с концентрацией 50 нмоль/л этот риск существенно ниже. Согласно объединённым данным метаанализа, низкий уровень витамина D является важным предиктором повышенного риска развития болезни Паркинсона [49].

Эти данные показали, что люди с дефицитом витамина D имеют в 2,5 раза более высокий риск развития болезни Паркинсона по сравнению с контрольными группами (ОШ, 2,55; 95% ДИ, 1,98–3,27;  $P < 0,001$ ). [Zhou Z., 2019]. Оценка отношения шансов БП для дефицита витамина D аналогична исследованию Эмори (ОР = 2,66) и выше, чем в Гарвардском исследовании по биомаркерам (ОР = 2,1) [Ding H., 2013; Evat M L., 2008]. Кроме того, дефицит витамина D был связан с показателями H&Y, свидетельствующими о степени тяжести болезни. У пациентов с болезнью Паркинсона (БП), в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра (H&Y), наблюдаются различные уровни концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Чем более запущена стадия заболевания, тем ниже уровень витамина D. Аналогичные результаты были сообщены Suzuki, где была значительная тенденция,

показывающая, что при ухудшении стадии БП по H&Y, уровень 25ОНD становились ниже [169]. Похожие данные подтверждались и в других зарубежных исследованиях. Исследования, проведенные в Северной Америке и Китае, выявили взаимосвязь между уровнями витамина D в плазме и сыворотке крови и степенью тяжести заболевания у пациентов с болезнью Паркинсона [71, 96, 121]. В нашем исследовании была статистически значимая положительная корреляция между уровнем витамина D в сыворотке крови и шкалой MMSE и MoCA; чем выше средний балл нейропсихологических тестов, тем выше уровень концентрации 25 (ОН) D ( $r=0,62$ ,  $p<0.05$ ). Похожие данные наблюдались и у других зарубежных авторов [Peterson A.L, 2014; Litvan I7, 2011]. Существует множество гипотез, объясняющих влияние витамина D на познание. Постулируемые механизмы включают влияние витамина D на ЦНС через стабилизацию митохондриальной функции, усиление нейротрофических факторов, а также антиишемических и антиоксидантных эффектов [Chen H87 2003, Sanchez V., 2009]. Витамин D также играет роль в регуляции холинергических путей и очистке от вредных амилоидных бета-пептидов [Rasha H., 2019; Masoumi A., 2009]. Что касается влияния добавки витамина D на прогрессирование БП, Сузуки и его коллеги в рандомизированном двойном слепом исследовании оценивали влияние витамина D на БП (1200 МЕ / день). Пациенты, получавшие добавки витамина D, имели лучшее течение болезни по сравнению с группой плацебо. Исследования, посвященные влиянию витамина D на генетическом уровне, показали, что носители аллеля FokI TT более эффективно реагируют на лечение витамином D,

носители FokI CT демонстрируют умеренный эффект, а носители FokI CC не показывают значительного воздействия витамина D [Suzuki M., 2013]. Генетические исследования полиморфизма рецептора витамина D могут объяснить различные уровни распространенности дефицита витамина D в различных странах и этнических группах. Например, рахит чаще встречается среди людей, происходящих из Азии, Африки и Ближнего Востока, что может быть связано как с генетическими различиями в метаболизме витамина D, так и с культурными особенностями, ограничивающими воздействие солнечного света на кожу.

[Zhang ZT., 2014; Butler MW., 2008]. Авторы Nijee S и ее коллеги выявили, что витамин D без мультивитаминных добавок дает отрицательную корреляцию между качеством жизни и уровнем концентрации витамина D, а с добавлением мультивитаминов показывает более сильную корреляционную связь с качеством жизни по шкале PDQ 39 [Nijee S]. Проспективное когортное исследование автора статьи Knekt P, в которое вошли 3173 участника с 29-летним наблюдением, тоже показало, что витамин D может защитить людей от болезни Паркинсона [110]. Нейропротективная функция витамина D может возникать из-за регуляции нейротрофических факторов, антиоксидантных механизмов, иммунорегуляции, регуляции кальцийсвязывающего белка и модуляции нейронного возбуждения [Eyles Detal., 2005; Buell J S., 2008]. В черной субстанции было обнаружено большое содержание фермента, контролирующего образование активной формы 1,25 (OH) 2D и рецепторов витамина D [Cass WA., 2006].

В Японии доступен широкий спектр продуктов, содержащих витамин D. В отношении рыбы, например,

имеется информация о 95 видах, приготавливаемых по-разному (сырая, сушеная, варенная и т. д.). Рыба является основным источником витамина D в японской диете, наиболее часто потребляемой рыбой является лосось (от 10 до 32 г витамина D / 100 г), второй наиболее часто потребляемой рыбой является плоская рыба (от 3 до 18 г витамин D / 100 г) и т.д. Диеты, которые не включают рыбу, как правило, недостаточны для витамина D, но традиционная японская диета содержит большое количество рыбы и обеспечивает значительное количество витамина D. Предполагается, что частое потребление рыбы является профилактикой по отношению к недостаточности витамина D у пожилых людей. Однако этого не может быть достаточно для пожилых людей, лишенных солнечного света, и эти люди могут нуждаться в добавках с витамином D [Nakamura K., 2002]. Витамин D получаемый алиментарным путем в условиях нашей страны скуднее, чем в Японии, что, возможно, тоже подтверждает тот факт, что у них низкий уровень витамина D встречается несколько ниже в контрольной группе. Ряд других факторов, таких как ожирение, генетика, возраст, пол и специфические заболевания, также влияют на вариацию концентрации витамина D [Mitchel VL., 2019].

Таким образом, вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что пациенты с БП должны быть отнесены к группе с повышенным риском дефицита витамина D, для которых рекомендуется провести исследование уровня витамина D в организме.

## ВЫВОДЫ:

1. Особенности клинического проявления БП у лиц узбекской национальности по сравнению с японской являются более поздний возраст дебюта у мужчин ( $50,7 \pm 0,93$  против  $54,5 \pm 1,15$ ), преобладание смешанной формы ( $44,1 \pm 6,02$  у мужчин и  $60,0 \pm 8,28\%$ ) против наиболее преобладающей аkitинетико-ригидной формы у лиц японской национальности ( $52,8 \pm 5,97\%$  у мужчин и  $38,2 \pm 5,89\%$  у женщин), более выраженные когнитивные нарушения у мужчин в развернутой стадии ( $25,3 \pm 0,41$  против  $26,7 \pm 0,29$ ), а и более выраженные нарушения двигательных расстройств в поздних стадиях БП ( $31,3 \pm 3,02$  у мужчин и  $33,8 \pm 2,02$  у женщин против  $22,4 \pm 1,71$  и  $22,2 \pm 1,77$ ), женщин с умеренными когнитивными расстройствами гораздо меньше ( $37,1 \pm 8,17\%$  против  $60,3 \pm 5,93\%$ )

2. Наиболее часто встречающимися лекарственными осложнениями БП являются моторные осложнения и импульсивно-компульсивные расстройства. При этом у лиц узбекской национальности ИКР встречаются достоверно реже ( $7,6\%$  против  $38,5\%$  у японской). ИКР чаще развивались у мужчин, у больных с более ранним дебютом и у больных, получающих комбинированное лечение. Факторами риска МО является ранний дебют заболевания и высокие дозы дофаминергической терапии.

3. У абсолютного большинства пациентов с БП отмечается недостаточное обеспечение витамином Д. Стадия болезни, выраженность когнитивных нарушений имеет достоверную взаимосвязь с уровнем концентрацией 25(ОН)D в крови, что позволяет использовать его в качестве высокочувствительного предиктора.

4. Включение колакальциферола Д3 в количестве 7000МЕ в стандартный протокол лечения БП в течение 8-ми недель при исходном Д-дефиците и 4-х недель при Д-недостаточности позволяет достоверно улучшить когнитивные функции и качество жизни пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В протокол обследования пациентов с БП необходимо включить определение концентрации витамина Д в сыворотке крови и исследование когнитивных функций с использованием нейропсихологических шкал.

2. При недостаточности витамина Д (20-30 нг/мл) необходимо добавлять к стандартному протоколу лечения БП колекальциферол Д3 в количестве 7000 МЕ в день в течение 4 недель, при дефиците вит Д (<20 нг/мл) – в течение 8 недель с дальнейшей поддерживающей дозой 2000 МЕ длительного приема.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьев Д.В., Левин О.С., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. - М., 2017. -Том 1. – С. 48.
2. Байрамукова А.М., Ажахметова А.К., Карпов С.М. Эпидемиология болезни Паркинсона в различных странах мира // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 20-21
3. Гаврикова В.В., Масудова Х., Мураками А. Подходы к лечению болезни Паркинсона в России и Японии: сравнительный анализ // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - №4. - С.59-62.
4. Гехт А.Б., Попов Г.Р. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей/ Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. - М., 2014. - С. 223.
5. Голубев В.Д., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. - М.: МЕДпресс, 1999. - 416 с.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская ассоциация эндокринологов 2015 г, -С.60-75
7. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: Клинические рекомендации // Российская ассоциация эндокринологов. - 2015. - №6. – С.68-79.
8. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона // Рос. медицинский. журн. – 2004. – Т. 12, № 10. – С.604-608.

**9.** Иллариошкин С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии. Неврологический журнал. 2007; 2: 34–40.

**10.** Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний – Нервы, 2008. - №1. – С. 20-24.

**11.** Иллариошкин С.Н., Яхно Н.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. - М.: Диалог, 2008. - 405с.

**12.** Иллариошкин С.Н., Левин О.С. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона - 2016, -С.336

**13.** Исмаилов С. И., Нугманова Л.Б и др. Динамика йододефицитных состояний в Узбекистане // Международный эндокринологический журнал. -2008. - № 4 (16). – С. 12-16.

**14.** Камакинова А. Б. Комплексная реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона // Невроньюс. – 2015. – No 11 (13). – С. 3–4.

**15.** Катунина Е.А., Титова Н.В. и др. Современный взгляд на проблему лекарственных дискинезий и подходы к терапии // Нервные болезни. – 2017. - № 2. – С. 10-20.

**16.** Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2003. - 36 с.

**17.** Левин О.С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание// Неврология. – 2011. - №2. – С. 18-22.

**18.** Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. - 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.: ил.

**19.** Левин О.С., Шинкарева Н.Н., Докладина Л.В. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона/ Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра.М., 2013.- С. 41-52

**20.** Левин О.С. Леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии //Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. - №3. – С. 15-25.

**21.** Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии // Успехи геронтологии. - 2004. - № 13. - С. 94 -101.

**22.** Литвиенко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // Неврологии и психиатрии. – 2017. - № 6, Вып. 2. - С. 3-10.

**23.** Маджидова Е.Н., Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Фахаргалиева С.Р., Жмырко Е.В. Молекулярно-генетические и некоторые биохимические аспекты болезни Паркинсона // Международный неврологический журнал. – Украина, 2011. – No1 (39). – С. 91-94.

**24.** Матмуродов Р.Ж. Паркинсон касаллигида когнитив бузилишлар ва уларни медикаментоз коррекция қилиш: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент – 2012. – 26 с.

**25.** Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. Москва: ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН». Институт клинической эндокринологии, 2007. — 33с.

**26.** Никитина А.В., Федорова Н.В. Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии// Клиническая неврология. - 2017. - №11. – С. 14-20.

**27.** Охунова Д.Г. Критерии ранней нейрофизиологической диагностики и терапии акинетико-ригидного синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Ташкент, 2005. –20 с.

**28.** Пугачева В.С., Вышлова И.А., Муравьев К.А. Статистические закономерности болезни Паркинсона. – Ставрополь, 2012. - 98с.

**29.** Рахимбаева Г.С, Д.Т. Акрамова, Васкуляр паркинсонизмнинг клиник нейровизуализацион хусусиятлари// Journal of Biomedicineand Practice, 2018, vol. 1, issue 2, pp. 37–42.

**30.** Садоха К.А., Мазуренко Е.В. Болезнь Паркинсона: некоторые аспекты патогенеза и эффективное лечение// Вопросы аттестации и повышения квалификации. Медицинские новости. - Минск, 2012. - №10. - С. 35.

**31.** Федотова Е.Ю., Иванова Е.О. Болезнь Паркинсона и подходы к ее лечению // Лечащий врач. 2012, № 3 С.25

**32.** Халимова Х.М. Рахимбаева Г.С., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж. Критерии диагностики и оптимизация терапии различных форм паркинсонизма // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2010. – 26 с.

**33.** Халимова Х.М., Маджидова Е.Н., Раимова М.М., Матмуродов Р.Ж., Фахаргалиева С.Р. Подходы к лечению поздних стадий болезни Паркинсона // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2012. – 23 с.

**34.** Халимова Х.М., Раимова М.М. Оптимизация диагностики и терапии паркинсонизма // Неврология. – Ташкент, 2008. – №3-4. – С.136.

**35.** Халимова Х.М., Раимова М.М., Матмурадов Р.Ж. Молекулярно-генетические и некоторые биохимические аспекты болезни Паркинсона/ Межд. неврол. журнал, 2011, №1, (39), 91-94

**36.** Хегай О.В., Селянина.Н.В. Сравнительная характеристика немоторных проявлений болезни Паркинсона у мужчин и женщин/ Медиц.Альманах, 2018, №5, С. 120-122

**37.** Чигалейчик Л.А., Львова.Т.В. Новые возможности немедикаментозных методов терапии болезни Паркинсона/бюллетень Национального общества по изучению БП и расстройств движений, 2019;1, С. 11-14

**38.** Шепелькевич А.П. Современные подходы к профилактике и лечению дефицита витамина D // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. - №4. – С.7-22.

**39.** Шипилова Н.Н., Катунин Д.А., Титова Н.В. Импульсивно-компульсивные расстройства при болезни Паркинсона // РМЖ. - 2017. №13. - С. 963-967.

**40.** Шток В.Н. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению // М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 608 с.

**41.** Abou-Raya S., Helmi M., Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease // Age Ageing. - 2009; 38: 675–80.

**42.** Alex Pine, Tamara Shiner, Ben S at al; Dopamine, Time and Impulsivity in Humans // Journal of Neuroscience.- 30 June 2010, 30 (26) 8888-8896.

**43.** Antonio Cerasa, Giacomo K et al Frontiers research topic, Frontiers in Neurology //Movement disorders, 2014. - Vol 5, Art 144, pp-98.

**44.** Aquino C. C., Fox, S. H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications // Movement Disorders, 2015. - 30(1). – P. 80– 89.

**45.** Auerbier, A. Non motor subtypes and Parkinson's disease / A. Sauerbier, P. Jenner, A. Todorova et al. // Parkinsonism Relat Disord. – 2016. – Vol. 22. – Suppl. 1. – P. 41-46.

**46.** Aumont E., Blahchette.CA., Caudate nucleus-dependent navigation strategies are associated with increased risk-taking and set-shifting behavior // Learn Mem. - 2019; Mar 21;26(4): 101-108.

**47.** Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR.: Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid, 2003; 13: 3-126.

**48.** Bjornestad, A., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., Alves, G. (2016). Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort // Parkinsonism and Related Disorders. – 2012, -№ 22, 48–53.

**49.** Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett W, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr. 2006; 84(1):18–28.

**50.** Blaney G.P., Albert P.J., Proal A.D. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease // Ann N Y Acad. Sci. -2009. Vol. 1173. P. 384–390.

**51.** Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici et al. // *Neurobiol Aging*. – 2003. – Vol. 24 (2). – P. 197

**52.** Blanchet P.J., Fang J. et al. Short term effects of high dose 17beta-estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study//*Neurology* -1999; 53(1):91-5

**53.** Breydo L., Wu J.W., Uversky V.N.  $\alpha$ -synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1822: 261- 85.

**54.** Buell JS, Dawsonhughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing “D”ecline? // *Mol Aspects Med*. - 2008;29: 415–22.

**55.** Butler MW, Burt A, Edwards TL, Vit D receptor gene as a candidate gene for Parkinson's disease // *Ann Hum Genet*. - 2011 Mar;75(2):201-10.

**56.** Byron R. Low vitamin D contributes to thyroid problems // *Health news*. – 2008. - №4, C. 17-22.

**57.** Calabresi P, DiFilippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap // *Lancet Neurol*. - 2010;9(11):1106–17.

**58.** Callesen MB, Scheel-Kruger J, Kringelbach ML, Moller A. A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease // *J Parkinsons Dis*. - 2013) 3:105–38.

**59.** Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1074:261–71.

**60.** Charlotte A.X., Bastiaan R.B et al. Gender differences in Parkinson's disease/ *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 2007; 78(8):819-824

- 61.** Chen H, Zhang S, Hernan M, Willett W, Ascherio A. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2003;157(11):1007–14.
- 62.** Chen H, Fang J, Li F, Gao L Risk factors and safe dosage of levodopa for wearing-off phenomenon in Chinese patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2015 Jul; 36(7):1217-23.
- 63.** Cilia, R., Akpalu, A., Sarfo, F. S., Cham, M., Amboni, M., Cereda, E., Pezzoli, G. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: Insights into motor complications from sub-Saharan Africa // *Brain.* – 2014. - 137(10), 2731– 2742.
- 64.** Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease // *NeurosciBiobehav Rev.* - 2006; 30: 1–23.
- 65.** Corrigan F.M., Weinburg C.L., Shore R.F., Daniel S.E., Mann D. Organochlorine insecticides substantia nigra in Parkinson's disease *J. Toxicol. Environ. Hlth* -2000; 59:229-34
- 66.** Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease // *Physiol Rev.* - 2011;91, P. 161–218.
- 67.** Daimon CM, Chirdon P, Maudsley S, Martin B. The role of thyrotropine releasing hormone in aging and neurodegenerative disease// *Am J Alzheimers Dis (Columbia).* - 2013;1(1).
- 68.** Danzer K.M., Kranich] L.R., Ruf W.P., Cagsal-Getkin O., Win- slow A.R., Zhu L. et al. Exosomal cell-to-cell transmission of  $\alpha$ -synuclein oligomers. *Mol. Neurodegener.* 2012; 7: 42.
- 69.** Deck BL, Xie SX, and al. Cognitive functional abilities in Parkinson's disease: Agreement Between patients and informants // *MovDisord Clin Pract.* 2019 May 17;6(6):440-445.
- 70.** Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most

populous nations, 2005 through 2030 // Neurology. - 2007;68:384–86.

**71.** Dubose S. Masters Thesis. Emory University; 2011. Effects of vitamin D supplementation on motor symptoms of patients with Parkinson's disease. // Movem, disor. -2012, № 5, P 98-102.

**72.** Duty S., Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease //Br. J. Pharmacol. 2011 (in press). - №, 26

**73.** Emmanouilidou E., Melachroinou K., Roumeliotis T., Garbis S.D., Ntzouni M., Margaritis L.H. et al. Cell-produced  $\alpha$ -synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. J. Neurosci. 2010; 30: 38–51

**74.** Erga AH, Alves G, Larsen JP, Tysnes OB, Pedersen KF. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: the Norwegian Park West study// J Parkinsons Dis (2017) 7, P. 183

**75.** Evans A.H., Lawrence A.D., Potts J. et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drugs in Parkinson's disease //Neurology. - 2005: 65: 1570–1574.

**76.** Evans A.H., Strafella A.P., Weintraub D., Stacy M. Impulsive compulsive behaviors in Parkinson's disease // Mov Disord. - 2009; 24: 1561–1570.

**77.** Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2008;10:1348–1352

**78.** Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, et al. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease // Arch Neurol. - 2011;68:314–19.

**79.** Eyles D, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain // *J Chem Neuroanat.* - 2005;29:21–30.

**80.** Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9; 351(24):2498-508.

**81.** Fitzgerald P, Dinan TG., Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article // *J Psychopharmacol.* - 2008. Vol 22: 12-9.

**82.** Fleming L., Mann J.B., Bean J., Briggle T., Sanchez-Ramos J.R. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 100-3.

**83.** Fuent F.R, Sossi V, Huang Z, Furtado S, Lu JQ, Calne D.B, Ruth T.J, Stoessl A.J. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias // *Brain.* - 2004;127(Pt 12):2747–54.

**84.** Furusawa, Y., Shimizu, Y., Kawabata, Y., Kobayashi, K., Noda, T., Yamamoto, T., Murata, M.; Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders (QUIP)-Japanese version in Parkinson's disease [abstract] // *Movement Disorders.* - 2013; 28 Suppl 1 :301

**85.** García-Ruiz, P. J., Del Val, J., Fernández, I. M., Herranz, A. What Factors Influence Motor Complications in Parkinson Disease?: A 10-Year Prospective Study. *Clinical Neuropharmacology.* – 2012; 35(1), 1– 5.

**86.** Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system//*Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13(3):100-105.

**87.** Gerlach M., Double K., Arzberger T. et al. Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine

receptor binding profiles defined in the human striatum // Journal of Neural Transmission. - 2013. Vol. 110. P. 1119–1127.

**88.** Goetz C.G., et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: // Mov. Disord. - 2004; 19: 1020-1028.

---

**89.** Gibb, W.R. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease / W.R. Gibb, A.J. Lees // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry – 1988. – V. 51. – № 6. – P. 745–752.

**90.** Gilhus N.E., Barnes M.P., Brainin M. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических сообществ. Научный ред. С.С. НИКИТИН. - М.: "АБВ-пресс, 2012. - С. 271-334.

**91.** Gillies G.E., Dalta K.P., Murray H.E et al. Differences in dopaminergic neuroprotective effects of estrogen during estrous cycle//Neuroreport-2003; 14 (1): 47-50

**92.** Goetz C.G., Poewe W., Rascol O. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations // Mov. Disord. - 2004; 19: 1020-1028.

**93.** Hasegawa A., Murakami A., Masuda H. et al. Objective and subjective symptoms before and after DBS in patients with Parkinson's disease // Niigata Medical Journal. – 2008. – Vol. 122, № 6. – P. 355-356.

**94.** Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl // J Med. - 2007;357:266–81.

**95.** Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of

vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011; Jul; 96 (7):1911-30.

**96.** Hughes, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 1992. – V. 55. – № 3. – P. 181–184.

**97.** Ikeda M., H.Kataoka., et al. Can levodopa prevent cognitive decline in patients with Parkinson's disease // *J Neurodegener Dis.* - 2017; 6(2): 9–14.

**98.** Iravani MM, Jenner P. Mechanisms underlying the onset and expression of levodopa-induced dyskinesia and their pharmacological manipulation// *J Neural Transm Suppl.* – 2011; 118:1661–90.

**99.** Irwin D.J, Trojanowski J.Q. Many roads to Parkinson's disease neurodegeneration: head trauma—a road more traveled than we know? *Mov. Disord.* 2013; 28: 1167-70.

**100.** Jafari S., Etminan M., Aminzadeh F., Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2013; 28: P.222-9.

**101.** Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease // *Arch Neurol.* - 2001;58:1611–1615.

**102.** Jaworska-Feil L, Jantas D, Leskiewicz M, Budziszewska B, Kubera M, Basta-Kaim A, Lipkowski AW, Lason W. Protective effects of TRH and its analogues against various cytotoxic agents in retinoic acid (RA)-differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cells// *Neuropeptides.* -2010; 44(6):495–508

**103.** Jellinger K.A. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease // *J Neural Transm Suppl.* – 2002; 62:347–376.

**104.** Jellinger K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.* 2011; 310: 107-11.

**105.** Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, et al. 1alpha, 25- dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2009; 17:703-17

**106.** Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia // *Nat Rev Neurosci.* – 2008; 9:665–77.

**107.** Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, Bolam P, Burn D, Hindle JV, Brooks D. Parkinson's disease -the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis // *Journal of Parkinson's Disease.* - 2013; 3(11):1-12.

**108.** Kim HT, Edwards MJ, Lakshmi Narsimhan R, Bhatia KP. Hyperthyroidism exaggerating parkinsonian tremor: a clinical lesson// *Parkinsonism Related Disorders.* - 2005;11(5):331–332.

**109.** Kipfer S, Stephan MA, Schupbach WM, Ballinari P, Kaelin-Lang A (2011) Resting tremor in Parkinson disease: a negative predictor of levodopa-induced dyskinesia. *Arch Neurol* 68:1037–1039

**110.** Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67:808–11.

**111.** Koduah P, Paul F, Dörr JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases // *EPMA J.* -2017;8:313–25.

**112.** Lawrence A.D., Evans A.H., Lees A.J. Compulsive use of dopamine re- placement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? // *Lancet Neurol.* - 2003; 2: 595–604.

**113.** Lawrence A.J., Blackwell A.D., Barker R.A. et al. Prediction of punning in Parkinson's disease: result from a questionnaire survey// *Mov. Disord.* - 2007; 22: 2339–2345.

**114.** Lees A.J. The dopamine dysregulation syndrome // *Mov Disord.* - 2008; 23: 1332.

**115.** Lees A., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease // *Lancet.* - 2009; 373: 2055-2066.

**116.** Lee J.Y., Kim J.M., Kim J.W. et al. Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease// *Parkinsonism Relat. Disord.* - 2010; 16: 202–207.

**117.** Lee J.Y., Cho J., Lee EK, Park SS, Jeon BS, Differential genetic susceptibility in diphasic and peak dose dyskinesias in Parkinson's disease// *Mov.Disorder.* -2011. 26 (1), 73-79.

**118.** Li J.Y., Englund E., Holton J.L., Soulet D., Hagell P., Lees A.J. et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Med.* 2018; 14: 501–3.

**119.** Lihns TJ, Henley WE, Lang IA, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease // *Neurology.* - 2014; 83:920–28.

**120.** Lin M.K., Farrer M.J. Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med.* 2014; 6(6): 48.

**121.** Liu Y, Zhang B-S. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin // Neurophysiol.* - 2019;35:67–71.

**122.** Lisanne M., Natasja M., et al. Systematic review of the relationship between vitamin D and Parkinson's disease// *J, Parkinson's disease* 2016; 6(1): 29–37.

**123.** Littlejo Li C, Qi H, Wei S, Wang L, Fan X, Duan S, Bi S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of Parkinson's disease // *Neurol Sci.* -2015 Feb;36(2):247-55.

**124.** Luk K.C., Lee V.M. Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinson. Relat. Disord.* 2014; 20 (Suppl. 1), p. 85-7.

**125.** Luo L, Andrews H, Motor phenotype classification in moderate to advanced PD in BioFind study *Parkinsonism RelatDisord.* 2019 Jun 23. pii: S1353-8020(19)30:280-9.

**126.** Maloney EM, Djamshidian A, O'Sullivan SS. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorder and non-Parkinsonian populations// *J Neurol Sci* (2017) 374:47–52.

**127.** Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Forjaz, M. J., Alvarez-Sánchez, M., Arakaki, T., Bergareche-Yarza, A., Goetz, C. G. (2014). Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients // *European Journal of Neurology*, 21(3), 519–524.

**128.** Marian L., Evatt D et al/ High Prevalence of Hypovitaminosis D Status in Patients With Early Parkinson Disease/ *Arch Neurol.* 2011;68(3):314-319.

**129.** Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, et al. Priorities in Parkinson's disease research // *Nat Rev Drug Discov.* – 2011; 10:377–93.

**130.** Mitchell BL, Zhu G, Medland SE, Renteria ME/ Half the Genetic Variance in Vitamin D Concentration is Shared with Skin Colour and Sun Exposure Genes // *Behav Genet.* – 2019; Mar 15.

**131.** Moghaddasi M, Mamarabadi M, Aghaii M. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration in Iranian patients with Parkinson's disease // *Iran J Neurol.* - 2013;12:56–59.

**132.** Moon J.H. Endocrine Risk factors cognitive Impairment // *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016. - №6, P. 26.

**133.** Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, Hauck PR, HerdoizaLeiva MH, Graff H, et al. Parkinson's disease and thyroid dysfunction // *Parkinsonism RelatDisord.* - 2004;10(6):381–3.

**134.** Nakamura K., M.Nashimoto et al, 2002, Fish a major source of vitamin D in the Japanese diet, *Nutrition*, 18(5), 415-6.

**135.** Niu MY, Wang L, Xie AM. ApaI, BsmI, FokI, and TaqI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene and Parkinson's Disease // *Chin Med J (Engl).* - 2015 Jul 5;128(13):1809-14.

**136.** Nijee.S. Luthra., Soeun Kim, Yunxi Z et al/ Characterization of vitamin D supplementation and clinical outcomes in a large cohort of early Parkinson's disease/*J.Clin.Mov.Disord* 2018, p. 5-7.

**137.** Nicola T, Simone S, Erica M, et al, Clinical aspects and management of levodopa-induced dyskinesia // Hindawi Publishing Corporation Parkinson's disease. -2012. Vol.101 No 10,pp-13

**138.** Nicoletti, A., Mostile, G., Nicoletti, G., Arabia, G., Iliceto, G., Lamberti, P., Zappia, M. Clinical phenotype and risk of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease // *Journal of Neurology.* – 2016; 263(5), 888– 894.

**139.** Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future // *Exp. Biol. Med.* - 2010; 235 (9): 1034–1045.

**140.** NewmarkHL., NewmarkJ. Vitamin D and Parkinson's disease: a hypothesis //Mov Disord. - 2007;22(4):461-468.

**141.** Ondo WG, Shinawi L, Moore S. Comparison of orally dissolving carbidopa/levodopa (Parcopa) to conventional oral carbidopa/levodopa: a single-dose, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover trial //Mov Disord. - 2010; 25(16):2724–7

**142.** Papapetropoulos S., Mash D.C. Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease: a study from a population of brain donors// J Neural Transm (Vienna). - 2007; 114(3): 341–345.

**143.** Peterson R.C., Knopmn D. at al. Mild cognitive impairment: ten years later// Arch Neurol. – 2009; Dec. 66(12): 1447-1455.

**144.** Peterson AL, Murchison C, Zabetian C, Leverenz JB, Watson GS, Montine T, Carney N, Bowman GL, Edwards K, Quinn JF. Memory, mood, and vitamin D in persons with Parkinson's disease. J Park Dis. 2013;3(4):547–55.

**145.** Phillips R.J., Walter G.C., Wilder S.L., Baronowsky E.A., Powley T.L. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? Neuroscience. 2008; 153: 733-50.

**146.** Popat R.A., Van Den Aeden SK et al. Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use in the risk of Parkinson's disease// Neurology-2005; 65(3):383-90

**147.** Raimova M.M. Study of the role of environmental factors in development of Parkinson's disease // Medical and Health Science Journal. – Чехия, 2012. – Vol. 11. – P.22-26.

**148.** Raja M., Suzanne M., Gabriel. J. et al. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset

Parkinson's disease// Parkinsonism & related disorders. - 2014. - May, Vol. 20. P. 53-54.

**149.** Rasha H., Mohammad I, Could vitamin deficiency have an impact on motor and cognitive function in Parkinson's disease. 2019;The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery 55, Art number 34:33–9.

**150.** Redman K., Ruffman T., et al. Iodine Deficiency and the Brain: Effect and mechanism// Crit Rev Food Sci Nutr. -2016. - Dec 9;56(16):2695-713.

**151.** Rohde K, Riedel O, Lueken U, Rietzel S, Fauser M, Ossig C, et al. Impulsive-compulsive behaviours in a German Parkinson's disease outpatient sample // Fortschr Neurol Psychiatr. – 2013; 81:503–10.

**152.** Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med. - 2011; 364: 248–54.

**153.** Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class// Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2:167.

**154.** Ryo Okazaki, Keiichi Ozono. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan — proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society// Endocrine Journal. – 2016 ,16:05-48.

**155.** Saiki S., Sato S., Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012; 83: 430-6.

**156.** Sanchez B, Relova J, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1<sup>25</sup> Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase

expression in substantianigra and striatum. *J.Neurosci Res* 2009; 87:723-32

**157.** Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*. 2005; 20 (12):1598–1603

**158.** Sauerbier, A., Jenner A. Non motor subtypes and Parkinson's disease/Parkinsonism related disorders 2016. – Vol. 22. – Suppl. 1. – P. 41-46.

**159.** Schaefer S, Vogt T, Nowak T, Kann PH German KIMS board. Pituitary function and somatotrophic system in patients with idiopathic Parkinson's disease under chronic dopaminergic therapy // *Journal of Endocrinology*. - 2008; 20(1):104–109.

**160.** Schapira A.H., Agid Y., Barone P. et al. Perspectives on recent advances in the understanding and treatment of Parkinson's disease. *Eur // J. Neurol*. - 2009; 16: 1090-1099.

**161.** Schapira.AH, Emre.M et al, Levadopa in the treatment of Parkinson's disease, *Eur// J Neurol*. - 2009 Sep;16(9):982-9.

**162.** Seedat S, Kesler S, Niehaus DJ, Stein DJ. Pathological gambling behaviour: emergence secondary to treatment of Parkinson's disease with dopaminergic agents // *Depress Anxiety*. – 2000; 11:185–6.

**163.** Shadrina A.H., Slominsky P.A., Limborska S.A. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's Disease// *Int. Rev. Cell Mol. Biol*. 1sted.Elsevier Inc. -2010.-T.281.-Vol. 10.-P.229-266.

**164.** Singleton A.B., Farrer M.J., Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov. Dis- ord*. 2013; 28: 14–23.

**165.** Sokoloff P., Giros B., Martres M. et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics // *Nature*. -1990. Vol. 347. P. 146–151.

**166.** Stocchi F., Jenner P., Obeso J.A. When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? // *Eur. Neurol.* - 2010; 63: 257-266.

**167.** Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D// *J. Clin Nutr.*2013, 97 (5):907-8

**168.** Sulzer D., Surmeier D.J. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013; 28: 41–50.

**169.** Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2012; 27(2):264–271.

**170.** Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease.* - 2009; 16:503–507.

**171.** Tanaka, K., Wada-Isoe, K., Nakashita, S., Yamamoto, M., and Nakashima, K. Impulsive compulsive behaviors in Japanese Parkinson's disease patients and utility of the Japanese version of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* - 2013; 331, 76–80.

**172.** Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C et al/ Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan // *Neurosci Lett.* - 2017 Mar 16;643:97-102.

**173.** Tokuda T., Qureshi M.M., Ardah M.T., Varghese S., Shehab S.A., Kasai T. et al. Detection of elevated levels of alpha-

synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2018; 75: 1766-72.

**174.** Vijayakumar, D., Jankovic, J. (2016). Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia // *Drugs*. - 2016 **76**(7), 759–77

**175.** Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease // *Mov Disord*. - 2015; 30: 560–66.

**176.** Warren Olanow C, Kieburtz K, Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease., Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. *MovDisord*. 2013 Jul; 28(8):1064-71.

**177.** Weintraub D, Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulsive control disorders in Parkinson's disease // *Arch Neurol*. - 2006; 63; 969–973.

**178.** Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. Impulsive control disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study of 3090 patients // *Arch. Neurol*. - 2010; 67: 589–595.

**179.** Weiss HD, Marsh L. Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson disease // *Neurol Clin Pract*. – 2012; 2: 267–9.

**180.** Winter Y., von Campenhausen S., Popov G. et al. Costs of illness in a Russian cohort of patients with Parkinson's disease // *Pharmacogenomics*. - 2009. Vol 27. №7. P. 571-584.

**181.** Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol*. 2011; 26 (Suppl. 1): S1-58.

**182.** Wrzosek M, Lukaszkiwicz J, Wrzosek M, et al. Vitamin D and the central nervous system // *Pharmacol Rep.* - 2013; 65: 271–7.

**183.** Xiaoyue L, Ruwei O, Rajib D, et al. Association between Serum Vitamin D levels and Parkinson's disease: a systematic review and meta analysis // *Front.Neurol.* – 2018; 9:909

**184.** Xu Y, Yang J, Shang H. Metaanalysis of risk factors for Parkinson's disease dementia // *Transl. Neurodegenr.* - 2016; 1 (5), 11-19

**185.** Yoritaka, A., Shimo, Y., Takanashi, M., Fukae, J., Hatano, T., Nakahara, T., Hattori, N. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: Prevalence and risks// *Parkinsonism and Related Disorders.* - 2013, **19** (8), 725– 731.

**186.** SJankovic J / Review Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord.* 2005; 20 Suppl 11. P.11-6.

**187.** Zhang YH, Tang BS, Song CY et al The relationship between the phenotype of Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesia // *Neurosci Lett.* – 2013; 556:109–112.

**188.** Zhang ZT, He YC, Ma XJ, Li DY, Lu GC. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis// *Neurosci Lett.* – 2014; 578: 122-7.

**189.** Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The association between vitamin D status, vitamin D supplementation, Sunlight exposure, and Parkinson's disease: A systematic review and Meta-Analysis./*Med Sci Monit.* 2019; 25:666-674.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДР** - агонисты дофаминовых рецепторов  
**АРФ** - акинетико-ригидная форма  
**БП** - Болезнь Паркинсона  
**ГАМК** - гамма аминomásлянная кислота  
**ГМС** - глубокая стимуляция мозга  
**ГЭБ** - гематоэнцефалический барьер  
**ДА** - дофамин  
**ДДС** - дофаминовый дизрегуляторный синдром  
**ДИ** - доверительный интервал  
**ДФ** - дрожательная форма  
**ДСП** - дофасодержащие препараты  
**ИКР** - импульсивно компульсивные расстройства  
**ЛИД** – леводопа-индуцированные дискинезии  
**ЛЭД**- леводопа-эквивалентная доза  
**КЖ** - качество жизни  
**МО** - моторные осложнения  
**НМС** -немоторные симптомы  
**ОР** - относительный риск  
**УРШБП** - Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона  
**MMSE** - mini mental scale examination  
**MoCa** - Montreal cognitive assessment  
**NGF** - фактор роста нервов  
**UPDRS** - United Parkinson's Disease Rating Scale  
**VDR** - (vitamin D receptors) рецепторы витамина Д  
**1,25(OH)2D** – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол)  
**25(OH)D** - 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Введение</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>Глава 1. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики и протоколы лечения болезни паркинсона</b> .....                 | <b>5</b>  |
| <b>1.1. Эпидемиология и клинические проявления болезни Паркинсона</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>1.2. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>1.3. Современные подходы к лечению пациентов с БП и сравнительный анализ терапевтических протоколов Узбекистана и Японии</b> ..... | <b>13</b> |
| <b>1.4. Моторные и немоторные осложнения противопаркинсонической лекарственной терапии</b> ...  | <b>17</b> |
| <b>1.5. Роль и значение витамина D в патогенезе нейродегенеративных заболеваний</b> .....   | <b>21</b> |
| <b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....   | <b>29</b> |
| <b>2.1. Общая характеристика клинического материала</b> ..  | <b>29</b> |
| <b>2.2. Общая характеристика методов исследования</b> ....  | <b>33</b> |
| <b>2.3. Лабораторные исследования</b> .....   | <b>39</b> |
| <b>2.4. Методы статистической обработки</b> .....   | <b>41</b> |
| <b>Глава 3. Клинические проявления БП у лиц узбекской и японской национальности</b> .....   | <b>42</b> |
| <b>3.1. Сравнительная характеристика особенности клинических проявлений БП</b> .....  | <b>42</b> |
| <b>3.2. Особенности нарушения когнитивных функций БП</b> .....  | <b>50</b> |
| <b>3.3. Сравнительная характеристики качества жизни при БП</b> .....  | <b>52</b> |
| <b>3.4. Сравнительная характеристика лекарственных</b>  |           |

|  |            |
|--|------------|
| осложнений БП .....                                    | <b>54</b>  |
| <b>Глава 4. Оптимизация терапевтических подходов у</b> |            |
| <b>лиц узбекской национальности .....</b>              | <b>64</b>  |
| 4.1. Взаимосвязь концентрации витамина D с             |            |
| нарушениями когнитивных функций .....                  | <b>64</b>  |
| 4.2. Оценка результатов применения витамина D у        |            |
| больных с БП.....                                      | <b>71</b>  |
| 4.3. Прогностическая матрица для комплексной           |            |
| оценки вероятной степени тяжести болезни               |            |
| Паркинсона .....                                       | <b>73</b>  |
| Заключение .....                                       | <b>83</b>  |
| Выводы .....   | <b>96</b>  |
| Практические рекомендации .....                        | <b>98</b>  |
| Список литературы .....                                | <b>99</b>  |
| Список сокращений .....                                | <b>121</b> |

**Мансурова Н.А.**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И  
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ  
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

(Монография)

---

«Fan ziyosi» nashriyoti. Litsenziya № 3918

Fan ziyosi nashriyoti. Science intelligence  
Publishing.Limited Liabilitu company.  
[Tashkent. Email: pachxanovich@mail.ru](mailto:pachxanovich@mail.ru)

**1715**



Подписано в печать: 20.03.2025г.

Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Гарнитура «TimesNewRoman»

Усл.п.л. 7,75. п.л. Тираж 100 экз.

Отпечатано в ООО «Fan va talim poligraf». Ташкент,  
ул. Дурмон йули, 24.

ISBN: 978-9910-743-62-7



9 789910 743627