

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Верюгина Надежда Игоревна

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: КЛИНИЧЕСКИЕ
И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

(14.01.11 – нервные болезни)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор, доктор медицинских наук
Левин Олег Семенович

Москва – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Введение.....	12
1.2. Эпидемиология.....	13
1.3. Причины более высокого риска БП у мужчин и более низкого риска у женщин.....	16
1.3.1. Нейропротективная роль эстрогенов.....	17
1.3.2. Влияние уровня эстрогенов на течение БП у женщин.....	19
1.3.3. Экспериментальные методы оценки нейропротективного эффекта эстрогенов.....	22
1.3.4. Дефицит тестостерона.....	24
1.3.5. Уровень пролактина при БП.....	26
1.3.6. Половой диморфизм анатомических структур.....	30
1.4. Гендерные особенности течения БП.....	32
1.4.1. Возраст манифестации.....	32
1.4.2. Моторные симптомы.....	33
1.4.3. Немоторные симптомы.....	35
1.4.4. Повседневная активность и качество жизни.....	41
1.4.5. Темп прогрессирования БП.....	43
1.4.6. Эффект известных защитных факторов на течение БП в зависимости от пола.....	43
1.5. Гендерные особенности терапии БП.....	44
1.6. Заключение.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	48
2.2. Клинико-неврологическое исследование.....	53
2.2.1. Оценка тяжести состояния.....	54

2.2.2. Оценка степени моторных нарушений.....	55
2.2.3. Оценка когнитивных нарушений.....	56
2.2.4. Оценка вегетативных нарушений.....	58
2.2.5. Оценка аффективных нарушений.....	59
2.2.6. Оценка импульсивно-компульсивных и диссомнических нарушений.....	59
2.2.7. Оценка повседневной активности и качества жизни.....	60
2.3. Оценка темпа прогрессирования БП.....	61
2.4. Оценка эффективности ранее начатой противопаркинсонической терапии.....	61
2.5. Оценка уровня основных половых гормонов.....	62
2.6. Статистическая обработка результатов.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	64
3.1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп.....	64
3.2. Тяжесть состояния, моторные симптомы и темп прогрессирования БП.....	66
3.3. Когнитивные нарушения.....	71
3.4. Вегетативные нарушения.....	73
3.5. Аффективные нарушения.....	78
3.6. Импульсивно-компульсивные, психотические и диссомнические нарушения.....	81
3.7. Темп прогрессирования немоторных симптомов.....	85
3.8. Повседневная активность и качество жизни.....	87
3.9. Противопаркинсоническая терапия.....	90
3.10. Уровень основных половых гормонов у мужчин.....	94
3.11. Уровень основных половых гормонов у женщин.....	100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
Выводы.....	130
Практические рекомендации.....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративное заболевание с хроническим прогрессирующим течением [12]. Основными клиническими проявлениями БП являются двигательные нарушения (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения), а также немоторные нарушения (аффективные, когнитивные, психические, диссомнические, вегетативные).

Гендерный фактор играет важную роль при БП. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин, соотношение болеющих мужчин и женщин составляет в среднем 1,5:1. Темп прогрессирования БП у мужчин также выше [108]. Причины повышенного риска БП у мужчин окончательно не известны.

С другой стороны, многие показатели фертильности у женщин, в том числе количество родов, позднее наступление менопаузы, длительный репродуктивный период, коррелируют с более поздней манифестацией БП [75].

Зависимость многих клинических аспектов БП от гендерного фактора составляет предмет дискуссии. Так, у пациентов разного пола не определены соотношение моторных симптомов, частота депрессии, импульсивно-компульсивного синдрома, зрительных галлюцинаций, расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, когнитивных нарушений. Противоречивы также результаты исследования качества жизни и влияющих на него факторов у пациентов разного пола. Остается неясной зависимость многих клинических характеристик БП, в том числе темпа прогрессирования заболевания, от гормонального фона.

В ходе исследования планируется выявить влияние гендерных факторов на клиническое течение и лечение БП для усовершенствования тактики ведения женщин и мужчин с БП.

Степень разработанности проблемы

В различных исследованиях спектр признаков, сравниваемых у мужчин и женщин в одной работе, остается достаточно узким, что ограничивает поиск возможных корреляционных связей, а также достоверных отличий между группами мужчин и женщин с БП. Крайне мало данных о вегетативных симптомах у женщин и мужчин. Не освещен такой вегетативный симптом, как нарушение мочеиспускания. Не определены особенности когнитивных нарушений при БП в зависимости от пола.

Остаются неясными причины роста заболеваемости у мужчин в пожилом возрасте, по сравнению с женщинами. Кроме того, в современной литературе крайне мало данных об эндокринологическом фоне у мужчин с БП. Неясно, как эндокринологические факторы влияют на когнитивные процессы и аффективную сферу у пациентов с БП.

В литературе гендерным аспектам БП посвящены лишь единичные публикации, что не дает возможности оценить их влияние на развитие заболевания.

Цель исследования

Оценить клиническую значимость гендерных факторов на течение болезни Паркинсона для усовершенствования тактики ведения пациентов разного пола.

Задачи исследования

1. Выявить гендерные особенности моторных симптомов БП.
2. Выявить гендерные особенности немоторных симптомов БП.
3. Определить гендерные особенности темпа прогрессирования БП.
4. Определить зависимость клинических особенностей БП от профиля основных половых гормонов.
5. Оценить эффективность противопаркинсонической терапии, в том числе частоту осложнений, стабильность эффекта леводопы, в зависимости от гендерного признака.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное систематическое исследование клинической значимости гендерных особенностей БП. Впервые выявлены особенности частоты тревожно-депрессивного синдрома, а также экстракампильного феномена при БП в зависимости от пола. Впервые проведено сравнение эффективности ранее начатой противопаркинсонической терапии в зависимости от гендерного признака. Впервые выявлена связь массы тела с тяжестью дискинезий и флуктуаций у женщин с БП.

Впервые проведен анализ корреляционных связей уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина в крови у мужчин с БП, а также уровня ФСГ и пролактина в крови у женщин с БП с клиническими показателями. Впервые проведена оценка влияния уровня основных половых гормонов на когнитивные, вегетативные, психотические

и диссомнические нарушения у женщин и мужчин с БП. Впервые выявлена зависимость тяжести состояния у мужчин с БП от уровня тестостерона в крови.

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что у мужчин с БП отмечаются статистически достоверно большая тяжесть состояния и более выраженные моторные нарушения, по сравнению с женщинами, темп прогрессирования заболевания в первые десять лет у мужчин больше, чем у женщин. Установлено, что в возрасте 60-69 лет БП чаще дебютирует у женщин, чем у мужчин, тогда как после 70 лет БП чаще дебютирует у мужчин, чем у женщин. Определено, что мужчины с БП имеют более выраженные когнитивные и вегетативные нарушения. Установлено, что для женщин с БП характерны более выраженные нарушения сна, большая выраженность тревоги, усталости и галлюцинаций. Доказано, что у мужчин с БП в большей степени снижена повседневная активность. Установлено, что доза леводопы в пересчете на 1 кг массы тела выше у женщин с БП, суточная доза амантадина и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) выше у мужчин с БП. Определено, что у женщин с БП тяжесть дискинезий и флуктуаций позитивно коррелирует с леводопа-эквивалентной дозой (ЛЭД) противопаркинсонических препаратов в пересчете на 1 кг массы тела.

Показано, что у мужчин уровень основных половых гормонов в крови может быть прогностическим фактором течения БП. Определено, что уровень тестостерона оказывает обратное влияние на тяжесть состояния у мужчин, что открывает перспективы для дальнейших исследований, направленных на изучение возможности применения препаратов тестостерона в качестве дополнительного терапевтического лекарственного средства с целью уменьшения тяжести состояния мужчин с БП.

Данная работа открывает перспективы для дифференцированного подхода к лечению женщин и мужчин с БП, что позволит осуществить более индивидуализированное ведение пациентов, лучше прогнозировать прогрессирование и повлиять на течение заболевания, отсрочив или предотвратив развитие симптомов заболевания, благодаря чему станет возможной оптимизация терапии моторных и немоторных нарушений на различных стадиях болезни.

Методология и методы исследования

Предмет исследования — выявление гендерных особенностей клинической картины и эффективности терапии БП.

Объект исследования — пациенты с болезнью Паркинсона.

Критерии включения — пациенты с болезнью Паркинсона.

Критерии исключения — наличие тяжелого соматического заболевания; операции на головном мозге в анамнезе.

Методы исследования — в исследовании применялись клиничко-неврологический, нейропсихологический, лабораторный методы и методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У мужчин с БП отмечается более высокая оценка по унифицированной шкале оценки БП Международного Общества Расстройств Движений (MDS-UPDRS) и III моторной части шкалы MDS-UPDRS, чем у женщин того же возраста

и с той же длительностью заболевания. В возрасте 60-69 лет БП чаще дебютирует у женщин, тогда как после 70 лет БП чаще дебютирует у мужчин. За первое десятилетие болезни у мужчин (70%) чаще, чем у женщин (35%), развивается третья стадия БП по шкале Хен и Яра, что отражает более быстрый темп прогрессирования моторных симптомов, как минимум, в первые десять лет заболевания у мужчин, по сравнению с женщинами.

2. У мужчин с БП отмечаются статистически достоверно более выраженные когнитивные и вегетативные нарушения и более выраженная апатия. У женщин с БП отмечаются статистически достоверно более выраженные нарушения сна, большая выраженность тревоги, усталости и галлюцинаций.

3. Уровень основных половых гормонов у мужчин может быть прогностическим фактором течения БП. Низкий уровень тестостерона, ФСГ и ЛГ, а также высокий уровень пролактина в крови у мужчин с БП связаны с большей тяжестью состояния, большей тяжестью моторных и ряда немоторных симптомов.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования обусловлена репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, применением современных взаимодополняющих методов исследования с высокой чувствительностью и специфичностью, а также обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики.

Апробация и внедрение результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 27 от 30.12.2020. Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 8 от 14.12.2017. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 12 от 10.10.2017.

Результаты диссертационной работы внедрены и используются в практической консультативной и лечебной работе Центра экстрапирамидных заболеваний, кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, неврологических отделений №9 и №10 ГКБ им. С.П. Боткина.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 — в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Автором лично проведено анкетирование и подробное тестирование 150 пациентов с БП по клинико-неврологическим и нейропсихологическим шкалам. Автором самостоятельно выполнена оценка эффективности ранее начатой противопаркинсонической терапии и проведена интерпретация результатов лабораторного исследования уровня основных половых гормонов у пациентов с БП. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы, поставлены

цель и задачи исследования, лично выполнена статистическая обработка результатов исследования, интерпретированы полученные результаты, обоснованы выводы и даны практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, иллюстрирована 34 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает в себя 182 работы, из них 23 отечественных и 159 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративным заболеванием (300 на 100000 населения) с хроническим прогрессирующим течением [146, 179]. Заболеваемость увеличивается с возрастом и составляет 1-3% у лиц старше 60 лет [146] и 4-5% у лиц старше 85 лет [65]. Патогномоничным морфологическим маркером БП являются цитоплазматические включения фибриллярной структуры, состоящие главным образом из агрегатов α -синуклеина в виде телец Леви и нейритов Леви [146].

Основными клиническими проявлениями БП являются моторные нарушения (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя и постуральные нарушения), а также немоторные нарушения (аффективные, когнитивные, психические, диссомнические, вегетативные) [12]. Моторные нарушения связаны с дегенерацией и гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции [179], а немоторные — с дегенерацией голубоватого пятна (норадренергические нейроны), базального ядра Мейнерта (ацетилхолинергические нейроны), дорсального ядра шва (серотонинергические нейроны), обонятельной луковицы, базальных ганглиев, гипоталамуса, коры головного мозга и ганглиев вегетативной нервной системы [135].

Большинство случаев БП (около 90%) являются спорадическими, на моногенные формы с семейным наследованием приходится около 5-10% случаев БП [69, 179]. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и аутосомно-доминантно [45, 175].

Наряду с возрастными, генетическими, гормональными, иммунными факторами и факторами окружающей среды, в последнее десятилетие широко обсуждается роль пола в развитии БП [50]. Так, БП встречается у мужчин в 1,5-2 раза чаще, чем у женщин. Кроме того, имеется ряд клинических особенностей течения БП у мужчин и женщин, а также половые различия в эффективности, переносимости и фармакокинетике противопаркинсонических лекарственных средств [69].

Различные клинические проявления заболевания у мужчин и женщин обусловлены половым диморфизмом БП на патоморфологическом уровне [134]. Некоторые гендерные особенности БП являются следствием социальных норм поведения, несколько отличающихся у мужчин и женщин, в частности, повседневная активность и качество жизни [162]. Гендер – это культурное поведение человека, связанное с полом. Половые и гендерные различия означают, соответственно, биологические и социокультурные различия между мужчинами и женщинами [134]. Понятие «половые особенности» подразумевает особенности, связанные с репродуктивной системой, включая гормональный фон. Понятие «гендерные особенности» более широкое и включает в себя особенности, связанные с полом, в том числе физиологические, когнитивные, психологические и социокультурные [167].

1.2. Эпидемиология

Преобладание мужчин среди пациентов с БП отмечает большинство европейских и американских исследователей. Так, по данным мета-анализа, представленным Wooten G.F. и соавт. (2004), количество мужчин с БП превышает количество женщин с БП в 1,5 раз [181], по данным мета-анализа Taylor K.S.M. и

соавт. (2007) — в 1,46 раз [168], по данным мета-анализа Elbaz A. и соавт. (2002) — в 2 раза [62].

Abraham D.S. и соавт. (2019) проанализировали выборку из 1463 пациентов с БП и получили преобладание мужчин, по сравнению с женщинами, в 1,7 раз [25]. В исследовании Solla P. и соавт. (2019) из 99 пациентов с БП число мужчин превышало число женщин в 1,4 раз [164]. Lubomski M. и соавт. (2014 год, выборка из 240 человек) [109], а также Scott B. и соавт. (2000 год, выборка из 948 человек) [158] выявили преобладание мужчин в 1,6 раз. По результатам Van Den Eeden S.K. и соавт. (2003), из 588 пациентов число мужчин превышало число женщин в 1,9 раз [173].

Аналогично, российские исследователи отмечают преобладание мужчин среди пациентов с БП. Так, Василенко А.Ф. (2015), обследовав 104 пациента с БП выявил преобладание мужчин в 1,3 раза по сравнению с женщинами [2]. Похабов Д.В. и соавт. (2008) на выборке из 653 пациентов с БП из Красноярского края выявили преобладание мужчин среди пациентов с БП до 54,5% [15].

В работе Докадиной Л.В. (2004) обследовано 60 пациентов с БП, из них 24 мужчины и 36 женщины. В группе пациентов с БП от 40 до 70 лет количество мужчин было меньше количества женщин в 2,5 раза, однако среди пациентов старше 70 лет количество мужчин больше в 1,7 раз количества женщин [3]. Саютина С.Б. и соавт. (2009) обследовали 811 пациентов с БП из Иркутской области и выявили преобладание мужчин среди пациентов с БП, по сравнению с женщинами в 1,3 раза [20].

Страчунская Е.Я. (2008) обследовала 122 пациента с БП и выявила преобладание БП среди женщин до 60 лет, в группе больных старше 60 лет показатель распространённости был одинаков для женщин и мужчин, а в возрастной группе старше 80 лет преобладали мужчины [21]. В работе Катунинной Е.А. и соавт. (2010) обследовано 947 пациентов с БП, большинство из них —

женщины, соотношение мужчин к женщинам составило 0,7:1, однако в возрастной группе старше 70 лет это соотношение равнялось 1,09:1 [6].

Раздорская В.В. (2013) обследовала 407 пациента с БП из города Саратова и выявила преобладание мужчин с БП до 57,6% [16]. В работе Сапроновой М.Р. и соавт. (2013) обследовано 135 пациентов с БП из города Железногорска Красноярского края, из них 89 женщин и 46 мужчин. При этом среди пациентов в возрасте до 65 лет преобладали мужчины, а после 75 лет — женщины. Авторы объясняют преобладание БП среди женщин, возраст которых был статистически значимо выше, большей их продолжительностью жизни, что отражает демографическую ситуацию в исследуемом регионе и в России в целом [19].

Калашникова О.С. и соавт. (2011) обследовали 643 пациента с БП из Республиканского клинико-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии в городе Казани. В данной выборке преобладали женщины, соотношение мужчин и женщин составило 0,82:1. Среди пациентов с БП в возрасте от 30 до 39 лет авторы выявили преобладание мужчин, а в возрасте от 60 лет — женщин. В возрасте 40-49 и 50-59 лет количество женщин и мужчин с БП не отличалось. Преобладание женщин среди всех пациентов с БП авторы связывают с преобладанием женщин в Республике Татарстан, а их преобладание в старшей возрастной группе — с большей продолжительностью жизни у женщин [5].

В отличие от европейских, американских и российских авторов, у исследователей из азиатских стран встречаются и противоположные данные о распространенности БП. Так, Kimura Н. и соавт. из Японии (2002), проанализировав выборку из 1477 пациентов с БП, получили преобладание женщин в 1,48 раз [93]. По данным мета-анализа, проведенного Taylor K.S.M. и соавт. (2007), число страдающих БП женщин и мужчин из азиатских стран находится примерно в равном соотношении [168].

Такие противоречивые данные, возможно, объясняются различной половозрастной структурой населения в азиатских и европейских странах, а также

использованием различных методологических подходов при оценке эпидемиологических данных. Кроме того, преобладание женщин среди пациентов с БП в азиатских странах может быть также связано с более частой их обращаемостью за специализированной медицинской помощью.

1.3. Причины более высокого риска БП у мужчин и более низкого риска у женщин

Предполагается множество причин повышенного риска БП у мужчин, включая воздействие внешних, генетических и гормональных факторов.

К внешним факторам относятся подверженность воздействию токсических веществ (таким как паракват) и черепно-мозговым травмам. Риск получить черепно-мозговую травму у мужчин выше, так как они чаще, чем женщины, управляют транспортными средствами и чаще занимаются контактными видами спорта. Кроме того, работая в сельском хозяйстве, мужчины чаще женщин контактируют с гербицидами [69].

Генетические факторы также оказывают влияние на развитие БП. Так, Plaitakis А. и соавт. (2010) описали полиморфизм X-сцепленного гена, кодирующего митохондриальный фермент глутаматдегидрогеназу, экспрессирующийся в головном мозге. У мужчин этот полиморфизм приводит к ускоренному окислительному фосфорилированию в дофаминергических нейронах и более ранней манифестации БП, чего не отмечено у женщин-гетерозигот [136].

Кроме того, в настоящее время активно изучается влияние гена области Y-хромосомы, ответственной за определение пола (SRY), на нигростриарный дофаминергический путь. Ген SRY играет важную роль в раннем определении пола и формировании яичек и, кроме того, экспрессируется у мужчин во взрослом

возрасте во многих нерепродуктивных тканях, в частности, в головном мозге. SRY повышает экспрессию ферментов, участвующих в синтезе (тирозингидроксилаза, диоксифенилаланин-декарбоксилаза (ДОФА-декарбоксилаза), дофамин β -гидроксилаза) и метаболизме дофамина (моноаминоксидаза типа А) [69]. Таким образом, SRY участвует в поддержании дофаминергических нейронов, подобно транскрипционным факторам черной субстанции. Экспериментальное подавление экспрессии гена SRY в компактной части черной субстанции у самцов грызунов приводит к снижению числа дофаминергических нейронов, по сравнению с самками, и вызывает двигательный дефицит [100].

Гормональные факторы также влияют на риск развития БП. Среди них нейропротективная роль эстрогенов у женщин, дефицит тестостерона у мужчин, уровень пролактина и другие [28].

1.3.1. Нейропротективная роль эстрогенов

У женщин и мужчин синтезируются как эстрогены, так и андрогены в гонадах (яичниках и семенниках, соответственно) и надпочечниках и затем выделяются в системный кровоток. Преобладающими циркулирующими половыми стероидными гормонами после пубертатного периода являются тестостерон у мужчин и 17 β -эстрадиол у женщин. Тестостерон поддерживает половые признаки у мужчин, а 17 β -эстрадиол — у женщин [70].

Эстрадиол и тестостерон играют важную роль в развитии головного мозга, оказывая влияние на дифференцировку и созревание клеток центральной нервной системы. В частности, тестостерон участвует в созревании черной субстанции [122].

В головном мозге эстрогены воздействуют на несколько нейротрансмиттерных систем в серотонинергических, дофаминергических и холинергических нейронах. В литературе находится все больше подтверждений о модулирующей функции эстрогенов в работе головного мозга и их важной роли в поддержании мозговых функций в процессе старения. Так, недостаточный уровень эстрогенов в пожилом возрасте может негативно отразиться на функционировании головного мозга, способствуя прогрессированию нейродегенеративного процесса [35]. По данным Jennings P.J. и соавт. (1998), уровень эндогенного эстрадиола у женщин коррелирует с двигательной активностью [87].

В многочисленных исследованиях показана нейропротективная роль эстрогенов при БП [77], в частности, их модулирующие эффекты на развитие дофаминергических нейронов и нейротрансмиссию дофамина [56]. Эстрогены повышают синтез дофамина компактной частью черной субстанции и увеличивают высвобождение дофамина из терминалей аксонов черной субстанции в область стриатума [35]. В работе Landry M. и соавт. (2002) было показано, что 17 β -эстрадиол способствует повышению числа дофаминовых рецепторов [99]. Кроме того, эстрогены способны ингибировать активность дофаминовых транспортеров, что приводит к увеличению концентрации внеклеточного дофамина [105].

К основным эндогенным эстрогенам относятся эстрадиол, эстрон и эстриол [43]. 17 β -эстрадиол является преобладающим циркулирующим половым стероидным гормоном у женщин после пубертатного периода; эстрон и эстриол находятся в системном кровотоке в меньших концентрациях [70].

Нейропротективный эффект реализуется путем воздействия эстрогенов на несколько подтипов эстрогеновых рецепторов (ЭР): ядерные ЭР α , ЭР β , мембранный ЭР [28], митохондриальный ЭР [70] и ЭР, сцепленный с G-белком [28]. Эффекты эстрогенов, реализуемые через геномный механизм, относятся к медленным эффектам и включают в себя ингибирование апоптоза, супрессию воспаления, модуляцию нейротрофических факторов и факторов роста, а также

нейрональных структур и синапсов [35]. Быстрые эффекты эстрогенов (в течение нескольких секунд или минут) реализуются через мембранные рецепторы [43] и включают в себя антиоксидантное действие, повышение мозгового кровотока и модуляцию нейротрансмиттеров [35]. Митохондриальные ЭР участвуют в регуляции апоптоза, а также в защите клетки от окислительного стресса [70].

Наибольшей аффинностью к ЭР обладает 17 β -эстрадиол, тогда как его стереоизомер 17 α -эстрадиол проявляет слабое сродство к рецепторам, не оказывая нейропротективный эффект. Эстрон и эстриол также являются слабыми агонистами ЭР. 17 β -эстрадиол связывается как с ЭР α , так и с ЭР β , эстрон избирательно связывается с ЭР α , а эстриол — с ЭР β [28].

Рецептор ЭР α локализуется, главным образом, в гиппокампе, гипоталамусе, миндалинах и ядрах ствола, тогда как ЭР β — в гиппокампе и в некоторых ядрах гипоталамуса, таких как супраоптическое и паравентрикулярное ядра [70]. Нейропротективный эффект эстрогенов реализуется, главным образом, через ЭР α [28]. В черной субстанции преобладает ЭР β . Nakansson A. и соавт. (2005) выявили, что наличие G1730G генотипа ЭР β повышает риск ранней манифестации БП в 2,2 раза [77].

1.3.2. Влияние уровня эстрогенов на течение БП у женщин

Показано, что у молодых женщин с БП отмечается усугубление симптомов БП в период менструации (для которого характерен низкий уровень эстрогенов и прогестерона), беременности, во время родов и сразу после родов [44].

Так, Наахта С.А. и соавт. (2007) выявили прямую корреляционную связь возраста манифестации БП у женщин с количеством родов в анамнезе (не считая нерожавших женщин), возрастом менопаузы и длительностью репродуктивного

периода [75]. В свою очередь, Ragonese P. и соавт. (2004), обследовав 131 женщину с БП и 131 здоровую женщину, выявили связь между факторами, способствующими снижению синтеза эстрогенов (короткий репродуктивный период (менее 36 лет), раннее наступление менопаузы), и развитием БП [143]. Greene N. и соавт. (2014), обследовав 743 женщины с БП и 765 здоровых женщин, выявили обратную корреляционную связь между ранним возрастом менархе (в 9-11 лет), а также большим количеством родов и риском развития БП [72].

Кроме того, Yadav R. и соавт. (2012) на выборке из 81 женщины с БП и 81 здоровой женщины получили прямую корреляционную связь между возрастом манифестации БП и суммарной длительностью беременностей (в неделях), возрастом менопаузы (в том числе менопаузы вследствие хирургического вмешательства у гинекологических больных), а также длительностью репродуктивного периода [182].

По данным Benedetti M.D. и соавт. (2001) женщины, перенесшие двустороннюю овариэктомию до наступления менопаузы, имеют повышенный риск развития БП, а у женщин с БП отмечается более ранняя менопауза [39]. По данным Росса W. и соавт. (2008), после односторонней овариэктомии в возрасте до 42 лет также возрастает риск развития БП, а после двусторонней овариэктомии этот риск увеличивается в 1,8 раз, независимо от возраста [150].

В некоторых клинических исследованиях нейропротективный эффект эстрогенов выявлен не был. В частности, Simon K.C. и соавт. (2009), обследовав 244 женщин с БП, не обнаружили каких-либо корреляционных связей между показателями фертильности (возрастом менопаузы, длительностью репродуктивного периода, числом родов), приемом препаратов эстрогенов и риском развития БП [160]. Kompolitiki K. и соавт. (2000) обследовали 10 женщин репродуктивного возраста, страдающих БП, и не выявили корреляционных связей между объективной, субъективной оценкой симптомов паркинсонизма и уровнем эстрогена и прогестерона, независимо от фазы менструального цикла [95].

Аналогично, Rugbjerg К. и соавт. (2013) не выявили связи между длительностью репродуктивного периода, числом родов и риском развития БП у женщин. Более того, авторы показали, что прием пероральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия в течение короткого срока (длительность приема менее 6 лет) ассоциирован с повышенным риском развития БП у женщин [151]. Porat R.A. и соавт. (2005) выявили повышенный риск развития БП у женщин, перенесших гистерэктомию с овариэктомией или без нее и получающих заместительную терапию эстрогенами [138].

С другой стороны, Liu R. и соавт. (2014), а также Greene N. и соавт. (2014) обнаружили, что длительный прием пероральных контрацептивов снижает риск развития БП у женщин [72, 107]. Кроме того, по данным Benedetti M.D. и соавт. (2001), женщины с БП реже принимают препараты эстрогенов, чем неболеющие женщины [39].

Эстрогены способствуют уменьшению симптомов БП при их приеме на начальных стадиях болезни у женщин [28]. Saunders-Pullman R. и соавт. (1999) уточняют, что препараты эстрогенов уменьшают тяжесть моторных проявлений БП при их назначении до начала приема леводопы [154]. В двухнедельном двойном-слепом перекрестном исследовании Blanchet P.J. и соавт. (1999) было показано, что при трансдермальном применении высоких доз 17b-эстрадиола у женщин с БП в постменопаузе возможно снижение суточной дозы леводопы [41].

Терапия эстрогенами в период постменопаузы у женщин с БП, по данным Marder K. и соавт. (1998), снижает риск развития деменции [114] и, по данным Tsang K.L. и соавт. (2000), оказывает модулирующий эффект на лекарственные дискинезии и моторные флуктуации [171].

В немногочисленных работах показан нейропротективный эффект прогестерона, в том числе положительное влияние на течение БП в условиях эксперимента при совместном его применении с 17b-эстрадиолом [43]. С другой стороны, Lundin J.I. и соавт. (2014) обследовали 137 женщин с БП и выявили

повышенный риск развития БП при приеме в период постменопаузы эстерифицированного эстрогена (получаемого из сои и батата) в комбинации с прогестероном. При приеме конъюгированного эстрогена (получаемого из мочи беременных кобыл) в комбинации с прогестероном риск БП не увеличивается [111].

Кроме того, изучается влияние эстрогенов на головной мозг мужчин. Так, в работе Janowsky J.S. (2006) показано, что эстрогены могут оказывать нейропротективное действие у мужчин, имеющих низкий уровень тестостерона [85]. Adams С. и соавт. (2013) представили случай трансдермального применения эстрадиола 53-летним мужчиной, страдающим БП 17 лет и имеющего выраженные моторные флуктуации. На фоне приема эстрадиола у данного пациента уменьшилось время периода «выключения» и повысилась чувствительность к противопаркинсонической лекарственной терапии [26].

1.3.3. Экспериментальные модели оценки нейропротективного эффекта эстрогенов

Терапевтические и нейропротективные эффекты препаратов эстрогенов широко изучаются на различных экспериментальных моделях БП как *in vitro*, так и *in vivo* [43]. Одной из наиболее распространенных моделей БП *in vivo* на грызунах и приматах является модель с применением N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропирида (МФТП) – побочного продукта синтеза героина [69, 104]. Активный метаболит МФТП избирательно проникает в дофаминергические нейроны через транспортер дофамина и ингибирует комплекс I электронной дыхательной цепи митохондрий, что приводит к увеличению окислительного стресса и снижению продукции энергии клеткой, в результате чего происходит

повреждение и гибель нейронов [104]. Для создания модели БП у грызунов также часто применяют 6-гидроксидофамин, вызывающий окислительный стресс и ингибирующий дыхательную цепь митохондрий в дофаминергических нейронах, что приводит к гибели последних [69].

Так, в работе Baraka A.M. и соавт. (2011) на модели БП у крыс был показан положительный терапевтический эффект ралоксифена, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов. McEwen B. (2002) выявил нейропротективный эффект другого селективного модулятора ЭР тамоксифена [117]. Cordellini M.F. и соавт. (2011) на экспериментальной модели БП у крыс показали, что в случае клинической манифестации болезни (то есть при утрате более 80% нейронов черной субстанции) препараты эстрогенов в высоких и сверхвысоких дозах повышают кругооборот дофамина, не замедляя дальнейший процесс нейродегенерации. При утрате менее 80% нейронов черной субстанции эстрогены в физиологических дозах замедляют процесс нейродегенерации [56].

Дофаминергический эффект эстрогенов на животных моделях БП выявлен не во всех научных работах. Более того, в части исследований эффект эстрогенов оказался антидофаминергическим [105].

В последнее десятилетие особое внимание уделяется роли воспаления в патогенезе БП. В частности, у больных выявлены изменения в популяции лимфоцитов крови и ликвора, цитокины и белки острой фазы. Кроме того, обнаружено большое число активированных клеток микроглии в области черной субстанции и нигростриарного пути [77].

В головном мозге медиаторы воспаления синтезируются микроглией, астроцитами и нейронами. В частности, интерлейкин 6 (IL-6) синтезируется всеми тремя типами клеток, но в большей степени астроцитами. У больных с БП обнаружен повышенный уровень IL-6 в стриатуме и ликворе, что подтверждает провоспалительную роль цитокинов в патогенезе БП. Эстрогены способны ингибировать транскрипцию гена IL-6 и, следовательно, его синтез микроглией,

астроцитами и нейронами [77]. Кроме того, показано, что взаимодействие полиморфизма генов, кодирующих IL-6 и ЭР β , влияет на предрасположенность к БП [103].

1.3.4. Дефицит тестостерона

Во многих тканях-мишенях тестостерон действует как предшественник эстрадиола, превращаясь в него на периферии при участии фермента ароматазы. Тестостерон способен свободно проникать в головной мозг и в определенных его областях также преобразовываться в эстрадиол при участии ароматазы. Наибольший уровень ароматазной активности обнаружен в области гипоталамуса, в меньшем количестве ароматаза присутствует в миндалинах, гиппокампе, среднем мозге и коре больших полушарий [70].

Начиная с 40 лет, уровень тестостерона у мужчин начинает постепенно снижаться примерно на 1-2% в год. Дефицит тестостерона отмечается у 20% мужчин после 60 лет [122]. При этом, как отмечают разные авторы, у мужчин с БП уровень тестостерона снижается с большей скоростью, что приводит к его более выраженному дефициту [52, 92].

Клинически дефицит тестостерона может проявляться перепадами настроения, апатией, утомляемостью, диссомническими симптомами и потерей либидо [122]. Okun M.S. и соавт. (2002) предполагают, что данные симптомы, которые могут также являться немоторными симптомами БП, можно лечить препаратами тестостерона в случаях, рефрактерных к антидепрессантам, анксиолитикам и антипаркинсоническим препаратам [126].

Учитывая распространенность дефицита тестостерона при БП, Okun M.S. и соавт. (2014) исследовали выборку из 32 мужчин с БП с целью оценить влияние

дофаминергической терапии на уровень тестостерона. Авторы показали, что назначение дофаминергической терапии не приводит к снижению уровня тестостерона у мужчин с ранними стадиями БП [125].

В настоящее время активно изучается возможность терапевтического применения тестостерона при БП. Однако в большинстве исследований на самцах экспериментальных животных нейропротективный эффект тестостерона при БП выявлен не был. Более того, показано, что терапия тестостероном может усугубить симптомы заболевания [43]. Oкуп M.S. и соавт. (2006) в течение 8 недель проводили терапию тестостероном 15 мужчинам с БП, имеющим дефицит тестостерона. Другим 15 мужчинам с БП, имеющим дефицит тестостерона, вводили плацебо. Авторы не выявили различий между обеими группами со стороны моторных и немоторных симптомов БП после окончания терапии тестостероном [124].

С другой стороны, Mithell E. и соавт. (2006) проводили 80-летнему пациенту с БП с дефицитом тестостерона (1 нмоль/л) терапию тестостероном в дозе 100 мг внутримышечно один раз в месяц в течение 3 месяцев, а затем по 250 мг внутримышечно один раз в месяц в течение еще 3 месяцев. Авторы выявляли улучшение тяжести состояния пациента по унифицированной шкале оценки БП (UPDRS), улучшение качества жизни, снижение дневной сонливости и повышение либидо спустя неделю после каждой инъекции [119].

По данным Nitkowska M. и соавт. (2015), уровень тестостерона обратно коррелирует с балльной оценкой по шкале Хен и Яра, а также с темпом прогрессирования БП у мужчин. Авторы выявили положительную корреляционную связь уровня тестостерона у мужчин, имеющих БП, с балльной оценкой по шкале депрессии Бека и опросником качества жизни PDQ-39. Авторы также предполагают, что сниженный уровень половых стероидных гормонов и повышенная концентрация пролактина у мужчин с БП могут стать причиной большей предрасположенности к заболеванию у мужчин [122].

Кроме того, Ready R. и соавт. (2004 год, выборка из 49 человек) выявили обратную корреляционную связь уровня тестостерона и тяжести апатии у мужчин с БП. С тяжестью депрессии корреляционных связей уровня тестостерона выявлено не было [147]. С другой стороны, Kenangil G. и соавт. (2009 год, выборка из 29 человек) не выявили корреляционных связей уровня тестостерона и степени выраженности апатии и усталости у мужчин с БП [92].

1.3.5. Уровень пролактина при БП

Пролактин синтезируется и секретируется, главным образом, двумя популяциями клеток передней доли гипофиза: лактотропными клетками, секретирующими только пролактин, и маммосоматотрофными клетками, секретирующими пролактин и соматостатин. Кроме того, 20% пролактина секретируется другими органами и тканями: молочными железами, децидуальной оболочкой матки, яичниками, предстательной железой, яичками, кожей [47], потовыми и слезными железами, органами иммунной системы и, возможно, другими отделами головного мозга. В гипофизе пролактин представлен в эквивалентных количествах у мужчин и женщин [145].

Спектр действия пролактина не ограничивается стимуляцией лактогенеза и галактопоеза, как считалось ранее. На сегодняшний день хорошо известно, что пролактин участвует в регуляции таких физиологических процессов, как нейропротекция, нейрогенез и нейрональная пластичность, ангиогенез, иммунный ответ, осморегуляция, в репродуктивном поведении [47], а также в инициации родительского поведения, причем не только у женщин, но и у мужчин [145]. Помимо этого, пролактин стимулирует гиперфагию и липогенез, в частности, во время беременности [176].

Кроме того, в яичках у мужчин также имеются рецепторы пролактина. Пролактин модулирует экспрессию рецепторов лютеинизирующего гормона, а также участвует в регуляции активности стероидогенных ферментов, тем самым оказывая влияние на стероидогенез. Пролактин индуцирует экспрессию рецепторов фолликулостимулирующего гормона на клетках Сертоли и стимулирует развитие половых клеток. Было показано, что пролактин играет вспомогательную роль в мужской фертильности, проявляя слабую гонадотропную активность [145].

Интересно отметить, что именно гипопролактинемия, в противоположность гиперпролактинемии, имеет влияние на эректильную дисфункцию и преждевременную эякуляцию. Так, у мужчин с умеренной или тяжелой эректильной дисфункцией отмечается сниженный уровень пролактина. В свою очередь, сниженный уровень пролактина, гипертиреоз, а также повышенный уровень тестостерона являются факторами риска преждевременной эякуляции [145].

Уровень пролактина не зависит от сигналов его периферических органов-мишеней. Продукция и секреция пролактина преимущественно ингибируются дофамином, секретируемым нейронами дугообразного ядра гипоталамуса. Взаимодействуя с рецепторами D2 и D4 гипофиза, дофамин угнетает секрецию пролактина. Кроме того, дофамин участвует в регуляции экспрессии гена пролактина и в ингибировании пролиферации пролактинсекретирующих клеток (лактотрофов) [145].

В свою очередь, пролактин может стимулировать высвобождение дофамина, образуя таким образом саморегулируемую короткую петлю обратной связи. Рецепторы пролактина экспрессируются в нейронах дугообразного ядра гипоталамуса. Интрацеребровентрикулярное введение пролактина вызывает синтез и высвобождение гипоталамического дофамина из нейронов дугообразного ядра. Обратно, гипофизэктомия снижает синтез дофамина [145]. В свою очередь, прием

антагонистов рецепторов дофамина, таких как сульпирид, метоклопрамид и хлорпромазин, приводит к гиперпролактинемии [38].

Дофамин не является единственным ингибиторным фактором пролактина. К их числу также относятся эндотелин-1, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, а также кальцитонин, действующие эндокринным и паракринным путем. Существуют и стимулирующие факторы пролактина, в том числе серотонин, тиреотропный гормон, основной фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, вазоактивный интестинальный пептид, окситоцин, эстрогены и опиаты [145].

Относительно недавно также было установлено, что при БП в латеральной области гипоталамуса постепенно утрачиваются нейроны, продуцирующие гипокретин и меланин-концентрирующий гормон (МКГ). Кроме того, тельца Леви, патогномоничные для БП, выявляются в этих гипоталамических структурах. Эти нейроны гипоталамуса играют ключевую роль в регуляции циклов сна и бодрствования, поддержании энергетического гомеостаза в организме и вегетативных функций. Некоторые из этих регуляторных функций осуществляются посредством влияния на специфические эндокринные оси, особенно на соматотропную, тиреотропную и лактотропную оси [32]. Поэтому концентрация пролактина в плазме у пациентов с БП может быть косвенным маркером вовлечения в патологический процесс гипоталамической оси [180].

Тем не менее, данные исследований уровня пролактина у пациентов с БП противоречивы. Так, Schaefer S. и соавт. (2008 год, выборка из 10 человек) получили крайне низкие значения пролактина у пациентов с БП [155]. Аналогично, Winkler A.S. и соавт. (2002 год, выборка из 15 человек) выявили очень низкий уровень пролактина у 6 пациентов с БП, не получающих дофаминергическую терапию, а также у 9 пациентов с БП, получающих лечение [180]. Kirkpatrick B. и соавт. (1988) также отмечают низкий уровень пролактина при БП [94].

Rastembegovic A. и соавт. (2006) выявили нормальный уровень пролактина даже у пациентов с БП, получающих нейролептики [144].

В то же время, Bellomo G. и соавт. (1991) выявили гиперпролактинемию у некоторых пациентов с диагнозом БП, установленным впервые [38]. Nitkowska M. и соавт. (2015) также отмечают, что уровень пролактина статистически значимо выше у пациентов с БП, по сравнению с группой контроля [122]. Кроме того, Martinez-Campos A. и соавт. (1981) выявили повышение уровня пролактина у пациентов с БП (мужчин и женщин) после приема 250 мг препарата леводопы с бенсеразидом [115].

Некоторые исследователи отмечают, что ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы могут повышать секрецию пролактина [152]. Бенсеразид и карбидопа могут повысить концентрацию пролактина даже у молодых здоровых людей. Такой эффект наблюдался после приема 10 мг бенсеразида и 80 мг карбидопы, но последняя оказала более сильный и более стойкий эффект [137].

Тем не менее, в ряде исследований было показано, что леводопа снижает уровень пролактина в плазме крови у женщин, причем как в комбинации с карбидопой, так и в отсутствие ингибитора ДОФА-декарбоксилазы [132].

Кроме того, показано, что агонисты дофамина, взаимодействуя с D1 и D2 дофаминовыми рецепторами лактотропных клеток гипофиза, ингибируют синтез и секрецию пролактина [30]. Так, Deuschländer A. и соавт. (2016) выявили сильную обратную корреляционную связь между уровнем прамипексола и пролактина в плазме крови [61].

Стоит отметить, что у мужчин, имеющих сниженный уровень пролактина, выше индекс массы тела, чаще встречается сахарный диабет и дислипидемия, по сравнению с мужчинами, имеющими нормальный уровень пролактина в крови. Кроме того, было показано, что при наличии тревоги или депрессии у мужчин уровень пролактина в крови также снижен [145].

В литературе имеются данные о связи концентрации мочевой кислоты в плазме крови и риска БП. Так, Gao X. и соавт. (2016), обследовав 388 пациентов с БП, выявили, что более высокая концентрация мочевой кислоты в плазме ассоциирована с меньшими риском развития и темпом прогрессирования БП только у мужчин, независимо от возраста, факта курения, потребления кофеина, уровня ферритина и холестерина плазмы (которые также, по литературным данным, влияют на риск развития БП). У женщин такой связи между концентрацией мочевой кислоты и риском БП авторы не выявили [68]. Jesus S. и соавт. (2013), обследовав 161 пациента с БП, выявили обратную корреляционную связь между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и степенью моторных нарушений по шкале Хен и Яра только у мужчин [88].

Также имеются данные и о связи гиперхолестеринемии [159] и артериальной гипертензии [141] с повышенным риском БП только у женщин, но не у мужчин.

1.3.6. Половой диморфизм анатомических структур

В головном мозге имеется ряд структур, для которых характерен половой диморфизм. К ним относятся гипоталамус, гиппокамп, миндалины, кора больших полушарий [70], базальные ганглии, особенно в пределах дофаминергической системы [161]. В исследованиях на грызунах было показано, что в компактной части черной субстанции у самцов находится гораздо большее число дофаминергических нейронов, чем у самок. Несмотря на это, различий в содержании дофамина в стриатуме и внеклеточном его уровне у самцов и самок нет. Следовательно, имеются половые различия в динамике обратного захвата, высвобождения дофамина и плотности терминалей дофаминергических нейронов [70].

Так, с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) было показано, что у здоровых женщин и женщин с БП плотность дофаминергических терминалей в стриатуме выше, чем у мужчин [148]. Кроме того, при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) более высокий уровень активности дофаминовых транспортеров в стриатуме [101] (главным образом, в хвостатом ядре), а также в области обонятельных луковиц отмечается как у здоровых, так и страдающих БП женщин, в сравнении с мужчинами [91].

Также данные ПЭТ свидетельствуют о более высоком уровне дофамина на момент манифестации заболевания, что может объяснять более доброкачественное течение БП у женщин [75]. По данным Kotagal V. и соавт. (2013), при проведении ПЭТ у мужчин с БП отмечаются более выраженные дофаминергическая денервация в области хвостатого ядра и холинергическая денервация в области неокортекса [96]. Кроме того, в дофаминергических нейронах здоровых мужчин отмечен более высокий уровень экспрессии генов α -синуклеина и PINK-1, вовлеченных в патогенез БП [70].

В нейродегенеративный процесс при БП вовлекаются и гипоталамические структуры. Кроме того, функция гипоталамуса изменяется и вследствие утраты дофаминергического контроля [42]. В свою очередь, нарушение нейротрансмиссивной передачи в гипоталамусе приводит к дефициту синтеза гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), влияющего, главным образом, на синтез ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ в гипофизе [48].

У женщин 90% времени менструального цикла эстрадиол оказывает отрицательное обратное влияние на нейроны, секретирующие ГнРГ. В середине менструального цикла перед овуляцией эффект эстрадиола быстро преобразуется из отрицательного в положительный, что приводит к массивному высвобождению ГнРГ. Под влиянием ГнРГ происходит выделение ЛГ передней долей гипофиза [70]. С наступлением менопаузы значительное снижение эстрадиола приводит к существенному повышению уровня ЛГ [46]. У мужчин ЛГ ежедневно

высвобождается размеренно, обеспечивая постоянный уровень высвобождения тестостерона, который, в свою очередь, оказывает постоянное отрицательное обратное влияние на высвобождение ГнРГ [70]. Вследствие снижения уровня эстрогенов и андрогенов с возрастом уровень ЛГ и ФСГ повышается как у женщин, так и у мужчин [46].

Вониссели U. и соавт. (1990) выявили более низкий уровень ЛГ у женщин в постменопаузе, имеющих БП, в сравнении со здоровыми женщинами в постменопаузе, причем уровень ЛГ обратно коррелировал с длительностью болезни и тяжестью течения по шкале UPDRS. Уровень ФСГ и эстрадиола не отличался от такового у группы контроля. Авторы работы сделали вывод о резком снижении уровня секреции ГнРГ при БП [42].

В более ранних работах (Lundberg P.O. (1972), Нуурра М.Т. и соавт. (1978), Conte-Devolx В. и соавт. (1987)) отклонения уровней ЛГ и ФСГ от нормы выявлено не было [55, 83, 110].

1.4. Гендерные особенности течения БП

1.4.1. Возраст манифестации

Данные о гендерных особенностях возраста манифестации БП противоречивы. Так, Наахта С.А. и соавт. (2007), обследовав 253 больных, выявили, что БП у женщин манифестирует на 2 года позже [75]. Аналогично, в работе Катуниной Е.А. и соавт. (2010) получен более ранний возраст манифестации БП у мужчин, по сравнению с женщинами — $62,98 \pm 9,76$ лет и $63,43 \pm 9,38$ лет, соответственно [6].

С другой стороны, по данным Страчунской Е.Я., у женщин заболевание манифестирует раньше, в среднем, в возрасте 50-59 лет, тогда как у мужчин — в 60-69 лет [21].

В то же время, Baba Y. и соавт. (2005 год, выборка из 1264 человек) [33], Augustine E.F. и соавт. (2015 год, выборка из 1741 человек) [31], Kovacs M. и соавт. (2016 год, выборка из 621 человек) [97], а также Сапронова М.Р. и соавт. (2013 год, выборка из 135 человек) [19] не обнаружили отличий в возрасте манифестации БП у мужчин и женщин.

1.4.2. Моторные симптомы

Имеются работы, в которых указывается на наличие гендерных особенностей со стороны моторных симптомов БП. Так, по данным Lubomski M. и соавт. (2014), при одинаковой длительности БП у мужчин отмечаются более высокие баллы по III части шкалы UPDRS (UPDRS-III), по сравнению с женщинами [109]. Ну Т. и соавт. (2018 год, выборка из 569 пациентов с начальной стадией БП, не получающих лекарственную терапию) также выявили более выраженные моторные нарушения у мужчин с БП по шкале UPDRS-III и шкале Хен-Яра [81]. Аналогично, Lyons K.E. и соавт. (1998), обследовав 630 пациентов с БП, выявили более выраженные моторные проявления заболевания у мужчин, страдающих БП пять и более лет от начала болезни [112].

С другой стороны, Baba Y. и соавт. (2005) не получили отличий в балльной оценке по шкале UPDRS при одинаковой длительности БП у мужчин и женщин [33]. Аналогично, Kovacs M. и соавт. (2016) не получили различий между мужчинами и женщинами по шкале MDS-UPDRS, а также по ее II и III частям [97]. Кроме того, исследователи из Южной Кореи Yoop J.-E. и соавт. (2017 год, выборка

из 89 человек) [183], а также Страчунская Е.Я. (2008) [21] не выявили гендерных особенностей по шкале UPDRS и шкале Хен и Яра в различных возрастных группах пациентов с БП [21]. Аналогично, Сапронова М.Р. и соавт. (2013) не получили отличий у мужчин и женщин с БП по шкале Хен и Яра [19]. В исследовании Быкановой М. А. и соавт. (2017 год, выборка из 100 человек) также не было выявлено различий по шкале UPDRS и шкале Хен и Яра у мужчин и женщин с БП [1].

Также имеются указания на наличие гендерных особенностей БП в клиническом проявлении моторных симптомов. Так, Наахта С.А. и соавт. (2007) выявили, что первым моторным симптомом БП у женщин чаще (в 67% случаев) является тремор (что согласуется с данными Solla P. и соавт. (2012 год, выборка из 156 человек) [163]); у мужчин же тремор как начальный симптом выявляется в 48% случаев [75]. В работе Сапроновой М.Р. и соавт. (2013) тремор в качестве первого симптома БП отмечался только у женщин, тогда как акинетико-ригидная форма болезни преобладала у мужчин [19]. Gao L. и соавт. (2015), обследовав 311 пациентов с БП, также выявили большую частоту встречаемости тремора у женщин с БП, по сравнению с мужчинами [67].

Кроме того, Садеков Р.А. и соавт. (2003), обследовав 159 пациентов с БП, выявили у женщин большую выраженность и представленность тремора, а у мужчин — ригидности. Авторы также проанализировали условные гемиформы паркинсонизма и выявили преобладание правосторонней симптоматики (поражение левого полушария) у мужчин, а левосторонней (поражение правого полушария) у женщин [17].

Согласно данным Baba Y. и соавт. (2005) [33], а также Szewczyk-Krolukowski K. и соавт. (2014 год, выборка из 490 человек) [166], у женщин чаще отмечается постуральная неустойчивость, а у мужчин — ригидность. Kovacs M. и соавт. (2016) выявили у женщин по шкале MDS-UPDRS более выраженную постуральную неустойчивость и большие трудности в ходьбе и поддержании равновесия [97].

С другой стороны, Song Y. и соавт. (2014), обследовав 428 пациентов с впервые диагностированной БП, не получавших медикаментозного лечения, не выявили гендерных особенностей со стороны моторных симптомов [165]. Scott B. и соавт. (2000), обследовав 948 пациентов с БП, также не получили гендерных отличий со стороны моторных симптомов в дебюте заболевания, независимо от факта приема леводопы [158].

Аналогично, Augustine E.F. и соавт. (2015) не выявили отличий в частоте встречаемости тремора покоя, брадикинезии, постуральной неустойчивости в качестве первого симптома, а также нарушений походки, микрографии и гипофонии у мужчин и женщин с ранней стадией БП, получающих терапию леводопой [31].

1.4.3. Немоторные симптомы

В ряде работ гендерные особенности отмечаются и со стороны немоторных проявлений БП [70]. Так, Василенко А.Ф. (2015) отмечает преобладание общей частоты немоторных симптомов у мужчин (по данным шкалы MDS-UPDRS) [2]. С другой стороны, Kovacs M. и соавт. (2016) выявили более выраженные немоторные проявления БП у женщин по I части шкалы MDS-UPDRS [97].

Когнитивные симптомы

Данные литературы по гендерным особенностям когнитивных симптомов противоречивы.

Так, Liu R. и соавт. (2015) с помощью трех шкал оценивали когнитивные симптомы на ранних стадиях БП у 414 мужчин и женщин, не получавших медикаментозного лечения. Выявлено, что у мужчин отмечаются более выраженные когнитивные нарушения по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) и другим когнитивным шкалам, особенно со стороны функции памяти [108]. Аналогично, Szewczyk-Krolkowski K. и соавт. (2014) оценивали когнитивные симптомы у пациентов БП, диагностированной в течение последних трех лет. Авторы выявили более выраженные когнитивные нарушения у мужчин по шкале MoCA, а также в тестах семантической и фонетической речевой активности [166].

Lyons K.E. и соавт. (1998) также получили более низкие баллы по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) у мужчин [112]. Кроме того, H. Iwaki. и соавт. (2020) провели продольное исследование выборки из 5946 пациентов с БП и выявили более выраженные когнитивные нарушения у мужчин с БП по шкалам MoCA и MMSE. Авторы также отмечают, что у мужчин с течением времени чаще развиваются когнитивные нарушения, по сравнению с женщинами с БП [84].

Кроме того, Ваугам Е. и соавт. (2019) в исследовании на выборке из 424 пациентов с БП выявили худшие результаты у мужчин в тестах запоминания слов и речевой активности [37]. Аналогично, Dahodwala N. и соавт. (2016) в исследовании выборки из 4679 пациентов с БП обнаружили худшие результаты у мужчин в тесте запоминания 5 слов [58].

Кроме того, по данным Aarsland D. и соавт. (2010, выборка из 1346 пациентов с БП), умеренное когнитивное расстройство при БП также ассоциировано с мужским полом [24]. Аналогично, Cereda E. и соавт. (2016), проведя крупное ретроспективное исследование с выборкой из 6599 пациентов с БП, выявили, что мужской пол является независимым фактором риска развития деменции [49]. Помимо этого, Cholerton B. и соавт. (2018) в исследовании выборки из 418 пациентов с БП выявили более быстрый темп прогрессирования когнитивных нарушений у мужчин [51].

Напротив, Song Y. и соавт. (2014) выявили более выраженные когнитивные нарушения у женщин по шкале MMSE и другим когнитивным шкалам [165]. Gao L. и соавт. (2015) также получили более выраженные когнитивные нарушения у женщин по шкале MoCA [67]. Хегай О. В. и соавт. (2018 год, выборка из 50 человек) также отмечают более выраженные когнитивные нарушения у женщин с БП по шкалам MoCA и MMSE [22].

Кроме того, Riedel O. и соавт. (2008 год, выборка из 873 человек) отмечают, что у женщин из когнитивных симптомов чаще отмечается нарушение зрительно-пространственных функций. Так, они набирают более низкие баллы в тесте рисования часов [148]. Аналогично, Gao L. и соавт. (2015) [67], Liu R. и соавт. (2015) [108], а также Bayram E. и соавт. (2019) [37] выявили более выраженные нарушения зрительно-пространственных функций у женщин.

С другой стороны, Davidsdottir S. и соавт. (2005 год, выборка из 81 человека) выявили более выраженное нарушение зрительно-пространственных функций у мужчин с левосторонней манифестацией БП, по сравнению с женщинами с левосторонней манифестацией БП. В свою очередь, различий в дефиците зрительно-пространственных функций между мужчинами и женщинами с правосторонней манифестацией БП выявлено не было [60]. Аналогично, в работе Cronin-Golomb A. и соавт. (1997 год, выборка из 50 человек) не было получено различий в дефиците зрительно-пространственных функций у женщин и мужчин с БП [57].

В свою очередь, Nicoletti A. и соавт. (2016) обследовали 585 пациентов с БП, среди которых были как получающие, так и не получающие лечение, и не выявили различий между женщинами и мужчинами по шкале MMSE [121]. Аналогично, Kovacs M. и соавт. (2016) не выявили различий в когнитивных симптомах в зависимости от пола по 4 различным когнитивным шкалам, в том числе MMSE и MoCA [97].

Имеются гендерные особенности в распознавании эмоций на лице. Так, Clark U.S. и соавт. (2008 год, выборка из 20 человек) выявили, что мужчины с БП хуже распознают выражение страха на лице, хотя среди здоровой группы контроля страх хуже распознавали женщины [53].

Аффективные симптомы

По данным большинства авторов, для женщин с БП более характерны депрессия [18, 33, 64, 67, 97, 121, 130, 163, 165], тревога [18, 25, 67, 97, 108, 116, 158, 163], утомляемость [74, 116, 163]. Однако van der Hoek Т.С. и соавт. (2011 год, выборка из 256 человек) не получили различий в частоте встречаемости депрессии у женщин и мужчин с БП [174]. В свою очередь, Kovacs М. и соавт. (2016) не выявили гендерных особенностей в частоте и выраженности утомляемости при БП [97].

По частоте встречаемости апатии у мужчин и женщин данные литературы противоречивы. Так, Martinez-Martin Р. и соавт. (2012 год, выборка из 951 человека), а также Guo Х. и соавт. (2013 год, выборка из 522 человек) отмечают преобладание этого симптома у женщин [74, 116]. С другой стороны, Kovacs М. и соавт. (2016), а также Pedersen К.Ф. и соавт. (2010 год, выборка из 175 человек) выявили большую выраженность апатии у мужчин с БП [97, 129]. Meyer А. и соавт. (2015 год, выборка из 51 человека) определили, что с возрастом частота встречаемости апатии у мужчин с БП увеличивается, тогда как у женщин с БП она уменьшается [118].

Психические нарушения

Данные литературы по гендерным особенностям психических симптомов немногочисленны и противоречивы.

Так, по результатам исследований большинства авторов, для мужчин с БП более характерны бредовые высказывания, оскорбительные физические действия [64] и гиперсексуальность [97, 116, 134, 163], а для женщин — компульсивные покупки [97, 134], переедание [178]. Кроме того, Fernandez Н.Н. и соавт. (2000 год, выборка из 24402 человек) отмечают, что антипсихотические препараты чаще назначаются мужчинам с БП [64]. Однако Василенко А.Ф. (2015) на основании шкалы MDS-UPDRS отмечает большую частоту галлюцинаций и психотических нарушений у женщин с БП [2].

Диссомнические нарушения

Данные литературы по гендерным особенностям диссомнических симптомов также противоречивы.

Так, по результатам исследований большинства авторов, дневная сонливость [23, 97] и расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) чаще встречаются у мужчин [2, 84, 108, 116, 133, 166].

Однако Nicoletti А. и соавт. (2016) не выявили различий в частоте диссомнических симптомов у женщин и мужчин с БП [121]. Аналогично, Ляшенко Е.А. (2016 год, выборка из 84 человек) отмечает равную частоту РПБДГ у мужчин и женщин с БП [14]. Bjornara К.А. и соавт. (2013 год, выборка из 107 человек), также не получили различий в частоте встречаемости РПБДГ у мужчин и женщин.

Авторы отмечают лишь, что у мужчин отмечается более энергичная двигательная активность, а движения во сне чаще напоминают борьбу [40].

С другой стороны, Solla P. и соавт. (2012) [163], а также Guo X. и соавт. (2013 год, выборка из 522 человек) [74] выявили большую частоту и тяжесть диссомнических симптомов у женщин. Аналогично, Kovacs M. и соавт. (2016) отмечают более выраженные нарушения сна в ночное время у женщин с БП [97]. Mahale R. и соавт. (2020 год, выборка из 156 человек) отмечают большую частоту и выраженность нарушений сна и дневной сонливости у женщин с БП [113]. Кроме того, Martinez-Martin P. и соавт. (2012) отмечают большую частоту синдрома беспокойных ног у женщин [116].

Вегетативные нарушения

Согласно данным Хегай О.В. и соавт., более выраженные вегетативные нарушения отмечаются у мужчин с БП, в том числе более выраженные сердечно-сосудистые нарушения [22]. Аналогично, Садеков Р.А. и соавт. (2003) выявили преобладание ортостатической гипотензии у мужчин [17]. С другой стороны, Solla P. и соавт. (2012), а также Kovacs M. и соавт. (2016) выявили большую тяжесть симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин с БП [97, 163]. Кроме того, по данным Solla P. и соавт. (2012), у женщин чаще отмечались предобморочные состояния и обмороки [163]. Kovacs M. и соавт. (2016) отмечают преобладание ортостатической гипотензии у женщин [97].

У женщин с БП, по данным литературы, чаще отмечаются гастроэнтерологические нарушения [121], боль [74, 97, 108, 116], а у мужчин слюнотечение [108, 116] и сексуальная дисфункция [17, 74, 97, 108, 116, 133, 163].

Данные литературы по частоте встречаемости дизурических симптомов противоречивы. Так, по данным Guo X. и соавт. (2013), а также Садекова Р.А. и соавт. (2003), нарушение мочеиспускания чаще выявляется у мужчин [17, 74], а по данным Nicoletti A. и соавт. (2016), — у женщин [121].

Аналогично, по частоте встречаемости запоров среди пациентов с БП результаты исследований расходятся. Так, Liu R. и соавт. (2015), а также Martinez-Martin P. и соавт. (2012) выявили преобладание этого симптома у женщин [108, 116], тогда как Садеков Р.А. и соавт. (2003) – у мужчин [17].

Согласно данным Picillo M. и соавт. (2013 год, выборка из 200 пациентов), на ранних стадиях БП у мужчин, не получающих медикаментозную терапию, чаще, чем у женщин, снижено обоняние, хотя у здоровых мужчин обоняние также хуже, чем у женщин [133]. С другой стороны, Iwaki H. и соавт. (2020) выявили сниженное обоняние у равного количества женщин и мужчин с БП. По данным авторов, с течением болезни обоняние также нарушается у женщин и мужчин в равном соотношении [84]. Кроме того, по данным Huisman E. и соавт. (2008) количество дофаминергических нейронов в обонятельных луковицах не отличается у женщин и мужчин с БП, а в здоровой группе контроля это количество значительно больше у мужчин [82].

1.4.4. Повседневная активность и качество жизни

Исследования повседневной активности при БП в зависимости от пола немногочисленны. Так, Gao L. и соавт. (2015) выявили большую степень ограничения повседневной активности у женщин с БП [67]. С другой стороны, Iwaki H. и соавт. (2020) выявили более выраженное снижение повседневной

активности у мужчин с БП. Кроме того, авторы отмечают более быстрый темп снижения повседневной активности у мужчин с БП [84].

Данные о качестве жизни пациентов с БП в зависимости от пола противоречивы. Так, Lubomski M. и соавт. (2014) с помощью опросника состояния качества жизни больных БП, содержащего 39 вопросов (PDQ-39) выявили худшее качество жизни у мужчин с длительностью БП более 5 лет. Независимо от длительности течения БП у мужчин были выявлены большие трудности в повседневной активности, общении и в применении когнитивных функций [109].

С другой стороны, Colombo D. и соавт. (2015), обследовав 634 пациента с БП с помощью опросника состояния качества жизни больных БП, содержащего 8 вопросов (PDQ-8), а также Kovacs M. и соавт. (2016) выявили худшее качество жизни у женщин [54, 97]. Аналогично, Abraham D.S. и соавт. (2019) с помощью опросника краткой формы оценки здоровья (SF-12) выявили худшее качество жизни у женщин [25]. Dahodwala N. и соавт. (2016) также подтвердили худшее качество жизни у женщин по опроснику PDQ-39 [58]. При этом те же авторы в более позднем (2018) исследовании с участием 7209 пациентов с БП выявили, что мужчины чаще нуждаются в постороннем уходе, с большей нагрузкой на ухаживающих лиц [59].

Кроме того, Balash Y. и соавт. (2019) обследовали 122 пациентов с БП с помощью опросника PDQ-39 и определили худшее качество жизни у женщин по общему индексу БП, а также в эмоциональной сфере и сфере физического дискомфорта, а у мужчин в сфере качества общения и сфере когнитивных функций [34]. Yoon J.-E. и соавт. (2017), обследовав 89 пациентов с БП с помощью опросника PDQ-39, также выявили худшее качество жизни у женщин. При этом только у женщин балльная оценка опросника PDQ-39 прямо коррелировала с балльной оценкой шкалы депрессии Бека. То есть, по мнению авторов, депрессия у женщин с БП более всех других немоторных симптомов оказывает влияние на качество жизни [183].

1.4.5. Темп прогрессирования БП

В литературе представлено мало работ, оценивающих темп прогрессирования БП у мужчин и женщин. В частности, Liu R. и соавт. (2015) выявили более быстрый темп прогрессирования у мужчин, по сравнению с женщинами [108]. Аналогично, в работе Наахта С.А. и соавт. (2007) у мужчин отмечался более быстрый темп прогрессирования моторных симптомов [75]. С другой стороны, Abraham D.S. и соавт. (2019) [25], а также Жукова И. А. и соавт. (2009 год, выборка из 186 человек) [4] не получили различий в темпе прогрессирования БП у мужчин и женщин.

Кроме того, Н. Iwaki. и соавт. (2020) выявили более быстрый темп прогрессирования БП в год согласно шкале UPDRS и II части этой шкалы. Различий в темпе прогрессирования БП у мужчин и женщин по I, III и IV частям шкалы UPDRS авторы не получили [84].

1.4.6. Эффект известных защитных факторов на течение БП в зависимости от пола

Отмечаются гендерные особенности влияния потребления кофеина на развитие БП. По данным литературы, регулярное потребление кофеина ассоциировано с более низким развитием БП у мужчин и, менее часто, у женщин. Так, по данным Palacios N. и соавт. (2010 год, выборка из 298 человек), потребление кофеина значительно снижает риск БП у мужчин, а также у женщин, не применяющих гормоны в постменопаузе. У женщин, применяющих гормоны в постменопаузе и при этом потребляющих кофеин, риск развития БП увеличивается.

Более 90% кофеина метаболизируется в организме до параксантина с помощью печеночного фермента цитохром P450 1A2 (CYP1A2), являющегося частью системы цитохрома P450. Этот фермент также отвечает за метаболизм лекарств, экзогенных токсинов и эстрогенов [128].

Ascherio A. и соавт. (2001 год, выборка из 288 человек) предполагают возможный протективный эффект умеренных доз кофеина как у женщин, так и у мужчин. В частности, самый низкий риск развития БП выявлен у женщин, употребляющих 1-3 чашки кофе в день [29]. По данным Greene N. и соавт. (2014), женщины с БП реже употребляют кофеин, по сравнению со здоровыми женщинами [72]. Liu R. и соавт. (2012), обследовав 940 пациентов с БП, выявили пониженный риск БП как у мужчин, так и у женщин, потребляющих кофеин. Интересно, что этот риск одинаково низкий как у курящих, так и некурящих лиц, несмотря на то, что во время курения сигарет метаболизм кофеина повышается и, следовательно, его концентрация в плазме крови уменьшается (примерно в 2-3 раза) по сравнению с таковой у некурящих людей [106].

Изучается влияние курения на риск развития БП. Так, Morozova N. и соавт. (2008), а также Allam M.F. и соавт. (2007) выявили сниженный риск развития БП как у курящих женщин, так и у курящих мужчин [27, 120]. По данным Greene N. и соавт. (2014), женщины с БП достоверно чаще ни разу не курили, а также совсем не употребляли алкоголь, по сравнению со здоровыми женщинами [72].

1.5. Гендерные особенности терапии БП

Имеются гендерные особенности в эффективности, переносимости и фармакокинетике лекарственных средств, применяемых при БП [69].

Так, по данным Growdon J.H. и соавт. (1998 год, выборка из 387 человек), а также Gao L. и соавт. (2015), у женщин отмечается более выраженное улучшение моторных функций при приеме леводопы, чем у мужчин [67, 73].

Кроме того, согласно данным Nyholm D. и соавт. (2010 год, выборка из 33 534 человек), а также Lyons K.E. и соавт. (1998), мужчинам, страдающим БП 5 лет и более, требуется большая доза леводопы, по сравнению с женщинами со сходной стадией болезни [112, 123]. Одной из возможных причин различий в лекарственной терапии БП у мужчин и женщин является ингибиторный эффект эстрогенов на катехол-О-метилтрансферазу, а также большая масса тела у мужчин [98].

В то же время, у мужчин и женщин, страдающих БП менее 5 лет, Lyons K.E. и соавт. (1998), а также Umeh C.C. и соавт. (2014 год, 1741 человек в выборке) различий в суточной дозе леводопы не выявили [112, 172]. Scott B. и соавт. (2000 год, выборка из 1800 человек) также не выявили отличий в суточной дозе леводопы у мужчин и женщин с БП [158]. Аналогично, Nicoletti A. и соавт. (2016) не получили различий эквивалентных доз леводопы (ЛЭД) у мужчин и женщин с БП [121].

Согласно данным Colombo D. и соавт. (2015 год, выборка из 617 человек) [54], Iwaki H. и соавт. (2020) [84], а также Baba Y. и соавт. (2005) [33], лекарственные дискинезии, вызванные леводопой, чаще встречаются у женщин. Феномен «истощения» конца дозы, по данным Colombo D. и соавт. (2015), также чаще встречается у женщин [54]. Lyons K.E. и соавт. (1998) отмечают, что частота дискинезий выше у женщин, страдающих БП более 5 лет [112]. По данным Hassin-Baer S. и соавт. (2011 год, выборка из 155 человек), срок наступления дискинезий также меньше у женщин, чем у мужчин [78]. Аналогично, Kovacs M. и соавт. (2016) выявили более выраженные проявления дискинезии у женщин, несмотря на меньшие суточные дозы дофаминергических препаратов [97].

С другой стороны, в работе Schrag A. и соавт. (2000 год, выборка из 87 человек) не получено статистически значимых различий в частоте встречаемости моторных флуктуаций и дискинезий у женщин и мужчин с БП [156].

Тем не менее, согласно данным Joutsa J. и соавт. (2012 год, выборка из 119 человек), при приеме агонистов дофаминергических рецепторов риск развития такого побочного эффекта, как нарушение импульсного контроля (особенно пристрастие к азартным играм и гиперсексуальность), выше у мужчин с БП [90].

1.6. Заключение

Проведенный обзор литературы свидетельствует, что гендерные различия в течении БП существуют. Они проявляются в той или иной степени как со стороны моторных, так и со стороны немоторных симптомов, в повседневной активности и качестве жизни пациентов, а также в темпе прогрессирования заболевания. Имеющиеся данные свидетельствуют также о наличии гендерных особенностей лекарственной терапии БП.

Однако проблеме выявления особенностей течения БП у мужчин и женщин до настоящего времени не уделялось достаточного внимания. В имеющихся работах, как правило, освещаются лишь отдельные аспекты БП. Кроме того, в литературе крайне мало данных об эндокринологическом фоне у мужчин и женщин с БП и влиянии половых гормонов на течение болезни.

Таким образом, в представленной работе ставится следующая цель: оценить клиническую значимость влияния гендерных факторов на течение болезни Паркинсона для усовершенствования тактики ведения пациентов разного пола. Будут решаться следующие задачи: выявить гендерные особенности моторных симптомов БП; выявить гендерные особенности немоторных симптомов БП;

определить гендерные особенности темпа прогрессирования БП; определить зависимость клинических особенностей БП от профиля основных половых гормонов; оценить эффективность противопаркинсонической терапии, в том числе частоту осложнений, стабильность эффекта леводопы, в зависимости от гендерного признака.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов. Дизайн исследования

Исследование проводилось с октября 2017 года по март 2019 года в Центре экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина. В исследование было включено 150 пациентов с БП, из них 75 мужчин в возрасте от 35 до 91 года и 75 женщин в возрасте от 42 до 87 лет (рисунок 2.1).

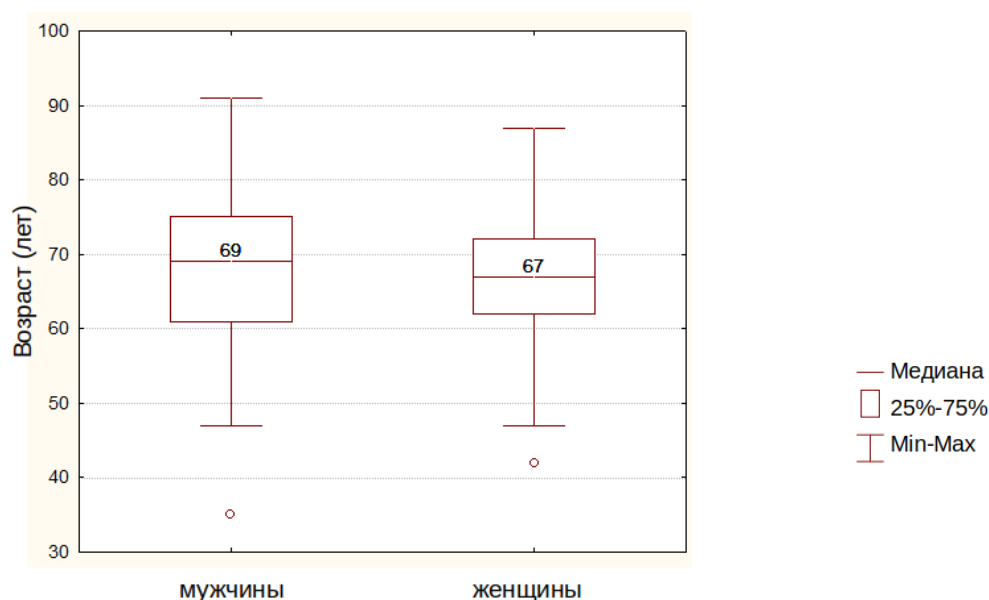


Рисунок 2.1 — Возраст пациентов с БП в исследуемых группах

Критериями исключения являлись: наличие тяжелого соматического заболевания; операции на головном мозге в анамнезе. Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Характеристика включенных в исследование пациентов (n=150)

Параметр	Значение
Мужчины / женщины, n*	75/75*
Возраст, лет**	68 (62;73)**
Возраст дебюта, лет**	63 (57;69)
Длительность заболевания, лет**	3 (2;7)
1 / 2 / 3 / 4 стадия БП по шкале Хен и Яра, n*	33/60/52/5
Правая / левая сторона дебюта, n*	93/57
Сочетанная / дрожательная / акинетико-ригидная форма заболевания, n*	118/16/16
Положительный семейный анамнез, n* (%)***	30* (20%)***
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы в анамнезе у мужчин, n* (%)***	8 (10,67%)
Экстирпация матки в анамнезе у женщин, n* (%)***	11 (14,67%)
* n – число пациентов; ** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й проценты); *** - доля пациентов от общего количества, %.	

Перед проведением исследования от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие.

По дизайну исследование являлось поперечным наблюдательным клиническим исследованием.

Каждому пациенту было проведено клиничко-неврологическое исследование с применением специализированных шкал, тестов и опросников. Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП пациенты были разделены по полу на две группы: группа женщин (N=75) и группа мужчин (N=75).

Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от стороны дебюта пациенты были разделены на 4 группы (рисунок 2.2). Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от формы заболевания пациенты были разделены на 6 групп (рисунок 2.3). Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от возраста пациенты были разделены на 6 групп (рисунок 2.4).

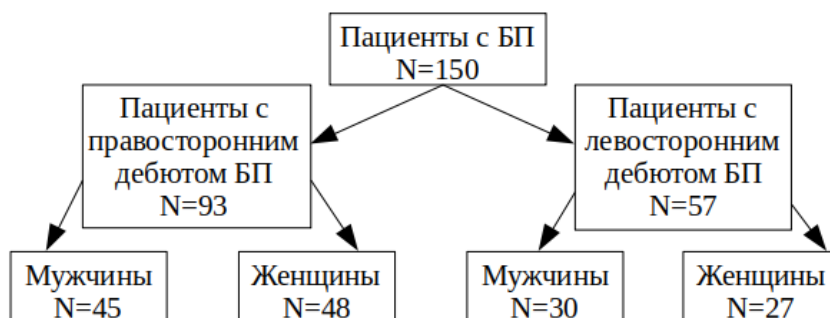


Рисунок 2.2 — Группы пациентов, включенных в исследование и разделенных по полу и стороне дебюта БП

Примечание. N — число пациентов.

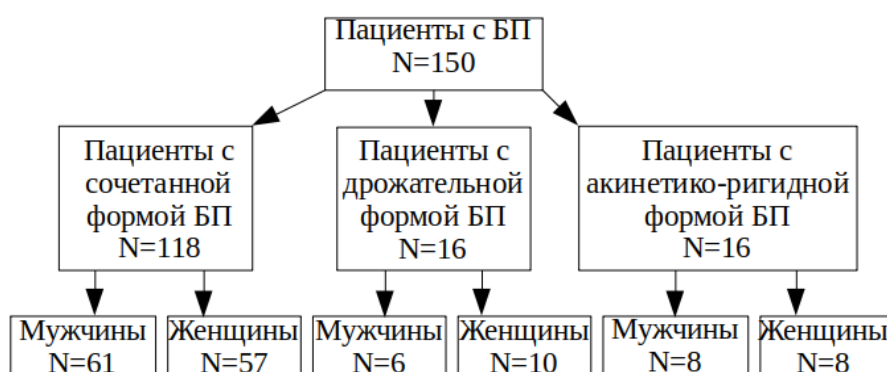


Рисунок 2.3 — Группы пациентов, включенных в исследование и разделенных по полу и форме БП

Примечание. N — число пациентов.

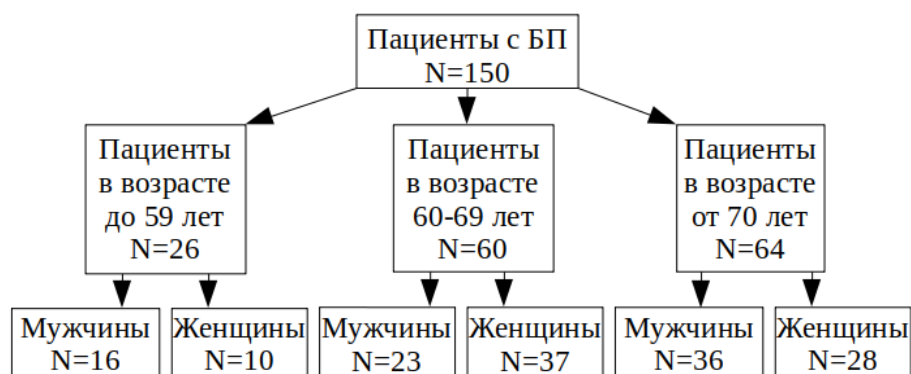


Рисунок 2.4 — Группы пациентов, включенных в исследование и разделенных по полу и возрасту

Примечание. N — число пациентов.

Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от возраста дебюта пациенты были разделены на 6 групп (рисунок 2.5).

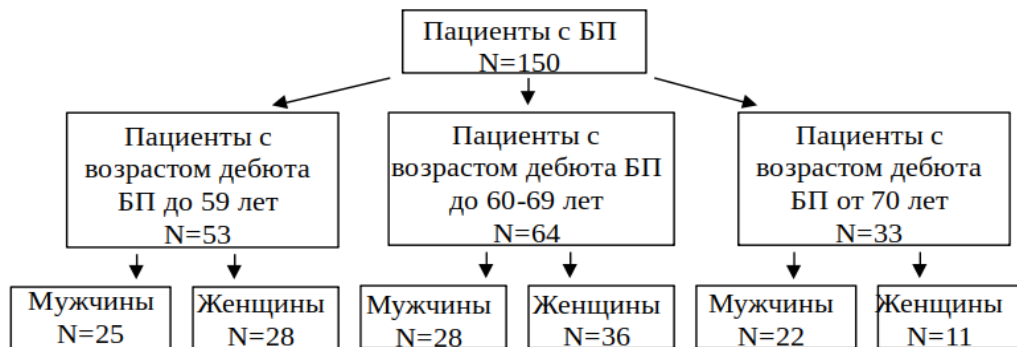


Рисунок 2.5 — Группы пациентов, включенных в исследование и разделенных по полу и возрасту дебюта БП

Примечание. N — число пациентов.

Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен и Яра пациенты были разделены на 6 групп (рисунок 2.6).

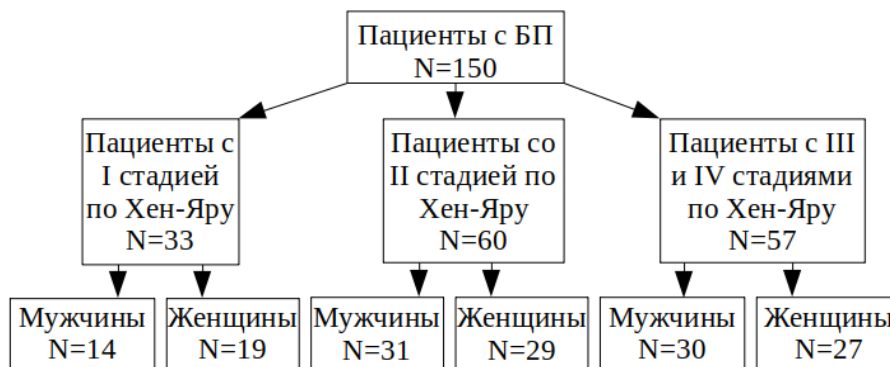


Рисунок 2.6 — Группы пациентов, включенных в исследование и разделенных по полу и стадии БП по шкале Хен и Яра

Примечание. N — число пациентов.

Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от длительности заболевания пациенты были разделены на 6 групп (рисунок 2.7).

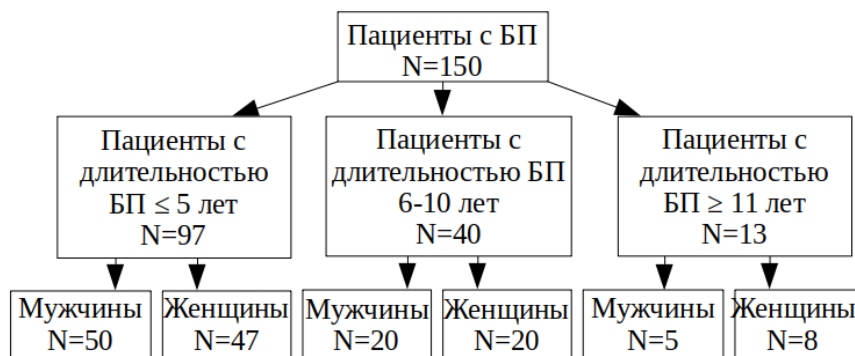


Рисунок 2.7 — Группы пациентов, включенных в исследование и разделенных по полу и длительности БП

Примечание. N — число пациентов.

124 пациента получали базисную противопаркинсоническую терапию, включающую препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы типа В и антиглутаматергические средства (таблица 2.2). 26 пациентов со впервые диагностированной БП медикаментозную терапию не получали.

Таблица 2.2 – Характеристика противопаркинсонической терапии

Группа противопаркинсонических препаратов	n (%)*
Препараты леводопы	91 (60,7%)*
Амантадин	51 (34%)
АДР	74 (49,3%)
Ингибиторы моноаминоксидазы типа В	7 (4,7%)
* n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.	

Всем пациентам, получающим противопаркинсоническую терапию, рассчитывалась суммарная доза дофаминергических препаратов и оценивалась эффективность ранее начатой противопаркинсонической терапии.

Из всей выборки случайным образом было отобрано 85 пациентов (45 мужчин и 40 женщин), которым был определен уровень основных половых гормонов в сыворотке крови в лаборатории Государственного бюджетного

учреждения здравоохранения города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы».

2.2. Клинико-неврологическое исследование

Клинико-неврологическое исследование пациентов включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, а также оценку неврологического статуса.

Диагноз БП устанавливался в два этапа на основании Диагностических критериев болезни Паркинсона Международного общества изучения двигательных расстройств [140]. На первом этапе проводилось выявление синдрома паркинсонизма — гипокинезии в сочетании с тремором покоя частотой 4-6 Гц и/или мышечной ригидностью. На втором этапе выявлялись поддерживающие критерии, «красные флажки» и абсолютные исключаяющие критерии.

При выявлении более двух «красных флажков» или хотя бы одного абсолютного исключаяющего критерия диагноз БП исключался. При выявлении синдрома паркинсонизма, одного или двух «красных флажков» и равного или большего поддерживающих критериев диагностировалась клинически возможная БП. При выявлении синдрома паркинсонизма, а также двух и более подтверждающих критериев в отсутствие «красных флажков» диагностировалась клинически достоверная БП.

Поддерживающими критериями являются: явный ответ на дофаминергическую терапию; дискинезии пика дозы; тремор покоя в конечности во время осмотра; гипосмия и/или симпатическая денервация миокарда.

Абсолютными исключаяющими критериями являются: мозжечковые знаки; парез взора вниз или селективное замедление вертикальных саккад; поведенческий

вариант лобно-височной деменции или первичная прогрессирующая афазия в первые 5 лет заболевания; паркинсонизм исключительно нижней половины тела более 3 лет; лечение нейролептиками достаточной продолжительностью и в дозе, способной вызвать лекарственный паркинсонизм; отсутствие заметного ответа на терапию леводопой в высоких дозах (≥ 600 мг/сутки); выпадение высших видов чувствительности, явная идеомоторная апраксия или прогрессирующая афазия; нормальная ПЭТ или ОФЭКТ-картина пресинаптической дофаминергической системы; наличие другого состояния, способного вызвать синдром паркинсонизма.

«Красными флажками» являются: быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания; отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет или больше; грубые бульбарные расстройства в первые 5 лет; дневной или ночной стрidor; тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания, включая ортостатическую гипотензию и/или задержку или недержание мочи; частые падения из-за неустойчивости в первые 3 года; асимметричный антероколлиз или контрактуры конечностей в первые 10 лет заболевания; отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет (нарушения сна, вегетативные нарушения, гипосмия, нейропсихиатрические расстройства); наличие пирамидных знаков; двусторонний симметричный паркинсонизм.

2.2.1. Оценка тяжести состояния

Тяжесть состояния пациентов количественно оценивалась по унифицированной шкале оценки БП Международного Общества Расстройств Движений MDS-UPDRS [71].

Шкала содержит 65 пунктов и состоит из 4 частей:

I часть — немоторные аспекты повседневной жизни

II часть — моторные аспекты повседневной жизни

III часть — исследование двигательных функций

IV часть — моторные осложнения

Каждый из 65 пунктов имеет количественную оценку от 0 до 4 баллов. Большая сумма баллов соответствует большей тяжести состояния. Баллы подсчитывались отдельно по каждой части шкалы, а также суммарно по всем четырем частям. Для оценки объективной тяжести симптомов БП отдельно были подсчитаны баллы по следующим пунктам шкалы: 1.2 — галлюцинации, 1.5 — апатия, 1.7 — нарушения сна, 1.8 — дневная сонливость, 1.10 — нарушения мочеиспускания, 1.11 — запоры, 1.13 — усталость, 3.1, 3.2, 3.3а, 3.9-3.14 — аксиальные нарушения, включая нарушения ходьбы и постуральные нарушения, 3.3b-3.3е — ригидность в конечностях, 3.4-3.8 — гипокинезия конечностей, 3.12 — постуральная устойчивость, 3.15-3.16 — постуральный и кинетический тремор, 3.17-3.18 — тремор покоя, 4.1 — продолжительность дискинезий, 4.3 — продолжительность состояний выключения.

2.2.2. Оценка степени моторных нарушений

Степень моторных нарушений оценивалась по шкале Хен и Яра [80].

В зависимости от степени моторных нарушений, а именно: их распространенности, наличия постуральной неустойчивости и способности к самообслуживанию, БП разделяется на 5 стадий:

1 стадия – гемипаркинсонизм;

2 стадия – двусторонний двигательный дефект без признаков постуральной неустойчивости;

3 стадия — двусторонняя симптоматика, постуральная неустойчивость;

4 стадия — выраженное ограничение подвижности, но пациент способен стоять и/или ходить без поддержки;

5 стадия — утрачена способность к самостоятельному передвижению, больной нуждается в посторонней помощи, прикован к постели.

Постуральная неустойчивость оценивается с помощью толчковой пробы: врач становится позади стоящего пациента и выводит его из равновесия быстрым толчком назад. Если пациент совершает более двух шагов назад, проба положительная [7].

2.2.3. Оценка когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения оценивались с помощью теста 3-КТ (три когнитивных нейропсихологических теста) [9].

Тест 3-КТ включает в себя следующие нейропсихологические тесты:

1. Тесты на запоминание 5 слов и 12 картинок.

При проведении теста на запоминание 5 слов врач дважды произносит 5 слов, при этом каждый раз после врача слова произносит пациент. Затем после отвлечения внимания пациента его просят вспомнить эти 5 слов. Каждое воспроизведенное слово оценивается в 1 балл [9].

При проведении теста на 12 картинок пациентам предлагают запомнить с одного листа 12 изображений простых предметов. Время запоминания не ограничивается. Затем после отвлечения внимания пациента его просят вспомнить эти 12 изображений. Каждое воспроизведенное изображение оценивается в 1 балл [102].

2. Тест рисования часов [9].

Пациенту предлагается нарисовать круг на листе бумаги, расставить внутри круга цифры, как на циферблате часов, и указать стрелками заданное врачом время. Тест позволяет оценить зрительно-пространственные и регуляторные функции, максимальный балл – 10: 5 баллов за рисование циферблата и 5 баллов за расположение стрелок. Лучшее выполнение теста соответствует большему числу баллов.

3. Тесты на фонетическую (ФРА) и семантическую речевую активность (СРА) [13]

В тесте ФРА участникам давалась инструкция назвать за одну минуту как можно больше слов на букву Л, кроме имен собственных и однокоренных слов. В тесте СРА участникам давалась инструкция назвать как можно больше растений за одну минуту. Повторяющиеся слова учитывались только один раз. По результатам тестов для каждого участника было подсчитано общее число названных слов, отдельно для тестов СРА и ФРА.

Кроме того, в ходе теста СРА у 102 пациентов, выбранных случайным образом, (47 мужчин и 55 женщин) дополнительно оценивались два показателя:

(1) Средний размер кластера (СРК). Размер кластера равен числу последовательно названных слов, относящихся к одной субкатегории (кластеру), минус 1. Для категории «растения» субкатегориями являются цветы, деревья, овощи, фрукты и т. д. СРК вычисляется как сумма всех размеров кластеров, разделенная на количество кластеров. Показатель СРК отражает функционирование височной доли, систему семантического хранения (словесная память и хранение слов) [63].

(2) Число переключений между субкатегориями (ЧПС). ЧПС вычисляется как количество кластеров минус 1. Показатель ЧПС отражает лобно-регуляторную систему контроля (стратегия поиска, «когнитивная» гибкость и эффективный переход к другой субкатегории) [170].

Для оценки зрительно-пространственных нарушений использовались тест копирования куба и тест копирования пересекающихся пятиугольников (всего 2 балла). Пациенту показывают два четко нарисованных пересекающихся пятиугольника с длиной сторон 2 см с 4 углами в области пересечения и просят перерисовать рисунок на лист бумаги. За выполнение теста ставится 1 балл, если пациент изобразил два пересекающихся пятиугольника с 4 углами в области пересечения [9].

2.2.4. Оценка вегетативных нарушений

Вегетативные нарушения оценивались по шкале для оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП [8].

Шкала содержит 14 вопросов, за каждый из которых выставляется балл от 0 до 1 или 4. Диапазон баллов — от 0 до 32, где 0 — отсутствие вегетативных нарушений, а 32 — максимальная степень выраженности нарушений функции сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, потоотделения и зрачковых реакций.

Для оценки отдельных вегетативных симптомов отдельно были подсчитаны баллы по следующим пунктам шкалы: 1.1-1.2 — ортостатическая гипотензия, 3.1 — нарушение потенции, 3.2 — нарушение опорожнения мочи.

Для диагностики у пациентов ортостатической гипотензии проводилась ортостатическая проба (проба Шеллонга). После десятиминутного нахождения в положении лежа пациенту проводится механическим тонометром измерение артериального давления в горизонтальном положении. Затем пациента просят встать, и через 3 минуты после нахождения в положении стоя ему повторно проводится измерение артериального давления. При снижении систолического

артериального давления на 20 мм рт.ст. или диастолического давления на 10 мм рт.ст. в течение 3 минут после перехода из горизонтального в вертикальное положение диагностируется ортостатическая гипотензия [86].

2.2.5. Оценка аффективных нарушений

Аффективные нарушения оценивались по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (HADS), включающей две субшкалы – для оценки тревоги и оценки депрессии [184]. Каждая субшкала состоит из 7 утверждений с 4 вариантами ответов на каждое. За каждое утверждение выставляется балл от 0 до 3. Сумма баллов подсчитывается отдельно для каждой субшкалы. Норме соответствует сумма баллов от 0 до 7, субклинически выраженной тревоге или депрессии соответствует сумма баллов от 8 до 10, клинически выраженной тревоге/ депрессии соответствует сумма баллов от 11 и больше.

2.2.6. Оценка импульсивно-компульсивных и диссомнических нарушений

Импульсивно-компульсивные нарушения (ИКН) оценивались с помощью краткого опросника для выявления импульсивно-компульсивного синдрома – QUIP-Short [177]. Опросник состоит из тринадцати вопросов: по два вопроса о пристрастии к азартным играм, гиперсексуальности, компульсивных покупках, переедании и компульсивном приеме лекарств и одному вопросу о хоббизме, пандинге и бесцельных прогулках. На каждый вопрос пациенту предлагается выбор

из двух ответов: да/ нет. Количество баллов равняется количеству утвердительных ответов. Большее количество баллов соответствует большим импульсивно-компульсивным нарушениям.

Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз оценивалось с помощью скринингового вопроса для выявления РПБДГ (RBD-1Q): «Вам когда-нибудь говорили, или вы замечали сами, что вы совершаете во сне движения, которые вам снятся (например, толкаетесь, машете руками в воздухе, двигаете ногами как при беге)?» [139].

2.2.7. Оценка повседневной активности и качества жизни

Повседневная активность и степень самообслуживания количественно оценивалась по шкале Шваба-Ингланда [157]. Оценка проводилась в процентах, где 100% – максимальный уровень, а 0% – минимальный уровень повседневной активности.

Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника состояния качества жизни больных БП (PDQ-39) [131].

Опросник содержит 39 вопросов и подразделяется на 8 субшкал: двигательная активность (вопросы 1-10), повседневная активность (11-16), эмоциональная сфера (17-22), наличие стигм (ригидных убеждений, 23-26), уровень социальной адаптации (27-29), когнитивные нарушения (30-33), социальная активность (34-36), физический дискомфорт (37-39). На каждый вопрос пациент выбирает один из вариантов ответов: никогда, редко, иногда, часто или всегда. Оценка по шкале проводится в баллах: от 0 до 4 за каждый вопрос. Баллы подсчитываются отдельно для каждой субшкалы по формуле:

$$\text{Балл по субшкале} = \frac{\text{сумма баллов по вопросам субшкалы} \times 100}{\text{максимальное количество баллов субшкалы}}$$

Затем рассчитывается общий индекс БП по формуле:

$$\text{Общий индекс БП} = \frac{\text{сумма баллов субшкал}}{8}$$

Диапазон баллов — от 0 до 100, где 0 соответствует наилучшему качеству жизни, а 100 — наихудшему.

2.3. Оценка темпа прогрессирования БП

Темп прогрессирования БП оценивался по времени достижения третьей стадии по шкале Хен и Яра. Время достижения третьей стадии менее пяти лет соответствует быстрому темпу прогрессирования БП; от пяти до десяти лет — умеренному темпу прогрессирования; более десяти лет — медленному темпу прогрессирования [10].

2.4. Оценка эффективности ранее начатой противопаркинсонической терапии

Эффективность ранее начатой противопаркинсонической терапии оценивалась в баллах с помощью шкалы оценки стабильности эффекта леводопы,

шкалы оценки степени лечебного эффекта препаратов леводопы и индекса эффективности дозы леводопы [11].

Стабильность лечебного эффекта леводопы оценивается по шестибалльной шкале в зависимости от продолжительности оказания постоянной ежедневной дозы препаратов леводопы стабильного лечебного эффекта. Один балл соответствует длительности стабильного лечебного эффекта менее 6 месяцев, шесть баллов соответствуют длительности стабильного лечебного эффекта более 60 месяцев.

Степень лечебного эффекта оценивается по четырехбалльной шкале в зависимости от динамики показателей шкалы повседневной активности Шваба-Ингланда, где три балла по шкале соответствуют выраженному эффекту препаратов леводопы, а ноль баллов свидетельствуют об отсутствии эффекта.

Индекс эффективности дозы леводопы позволяет оценить зависимость эффективности леводопы от ее дозы и вычисляется по формуле: степень лечебного эффекта / доза леводопы в граммах. Большее значение индекса соответствует большей эффективности леводопы.

Суммарная доза дофаминергических препаратов вычислялась через показатель леводопа-эквивалентной дозы (ЛЭД), рассчитывающийся по формуле:

100 мг леводопы = 130 мг леводопы с контролируемым высвобождением = 75 мг леводопы + энтакапон = 1 мг прамипексола = 5 мг ропинирола = 100 мг пирибедила = 100 мг амантадина = 1 мг разагилина [169].

2.5. Оценка уровня основных половых гормонов

Определение уровня основных половых гормонов (фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов и пролактина у женщин и мужчин, а также эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин) проводилось в лаборатории Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы». Забор крови проводился утром натощак из локтевой вены. Уровень гормонов определялся в сыворотке крови методом иммунохемилюминисцентного анализа по стандартным методикам.

2.6. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 8.0. Анализ нормальности распределения данных проводился с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

Для определения достоверности различий между количественными данными двух групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух групп по качественному признаку применялся критерий Хи квадрат Пирсона. Различия между группами считались статистически достоверными при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы (об отсутствии различия между группами) $p < 0,05$.

Для определения силы связи между количественными данными с ненормальным распределением вычислялся коэффициент корреляции Спирмена. Корреляционная связь считалась статистически достоверной при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы (об отсутствии взаимосвязи между признаками) $p < 0,05$.

Для выявления зависимости и построения модели зависимости количественного параметра от одного или нескольких количественных факторов применялся линейный множественный регрессионный анализ.

Данные представлены в виде Me (25%;75%), где Me — медиана, а (25%;75%) — интерквартильный размах между 25-м и 75-м перцентилями.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Основные характеристики двух исследуемых групп мужчин (n=75) и женщин (n=75) с БП представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 — Основные характеристики исследуемых групп мужчин и женщин с БП

Параметр		Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Возраст пациентов, лет*		69 (61;75)*	67 (62;72)	0,56
Возраст дебюта БП, лет*	в общей группе	66 (55;70)	61 (57;68)	0,33
	при дебюте БП до 59 лет	51 (49; 55)	57 (52,5; 58)	0,025
	при дебюте БП от 60 лет	68 (61,5; 76,5)	66 (61; 78)	0,0499
Длительность БП, лет*		3 (2;8)	3 (2;7)	0,8
Масса тела, кг*		86 (83;90)	70 (64;76)	<0,001
1 / 2 / 3-4 стадия БП по шкале Хен и Яра, n (%)**		14 / 31 / 30 (18,7%/41,3%/40%)**	19 / 30 / 26 (25,3%/40%/ 34,7%)	0,72
Длительность БП <5 лет/ 6-10 лет/ >11 лет, n (%)**		50 / 20 / 5 (66,7%/26,7%/6,7%)	47 / 20 / 8 (62,7%/26,7%/10,7%)	0,68
Правая / левая сторона дебюта, n (%)**		45 / 30 (60% / 40%)	48 / 27 (64% / 36%)	0,51
Сочетанная / дрожательная / акинетико-ригидная форма заболевания, n (%)**		61 / 6 / 8 (81,3%/ 8% / 10,7%)	57 / 10 / 8 (76%/13,3%/ 10,7%)	0,57
Положительный семейный анамнез, n (%)**		16 (21,3%)	14 (18,7%)	0,75
Высшее / среднее специальное/ среднее образование, n (%)**		53/ 15/ 7 70,3%/ 20,3% / 9,6%	48/ 25/ 2 64,4%/32,9% / 2,7%	0,08
* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль);				
** - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.				

Как видно из таблицы 3.1, группы мужчин и женщин с БП были сопоставимы по возрасту пациентов, длительности заболевания, частоте положительного

семейного анамнеза, уровню образования пациентов, а также структуре заболевания по клиническим формам, стороне начала и стадиям по шкале Хен и Яра. В группе мужчин масса тела была достоверно больше.

Если болезнь манифестировала до 59 лет, то возраст дебюта у мужчин был ниже, чем у женщин. Если же БП манифестировала после 60 лет, то меньший возраст дебюта был у женщин (рисунок 3.1).

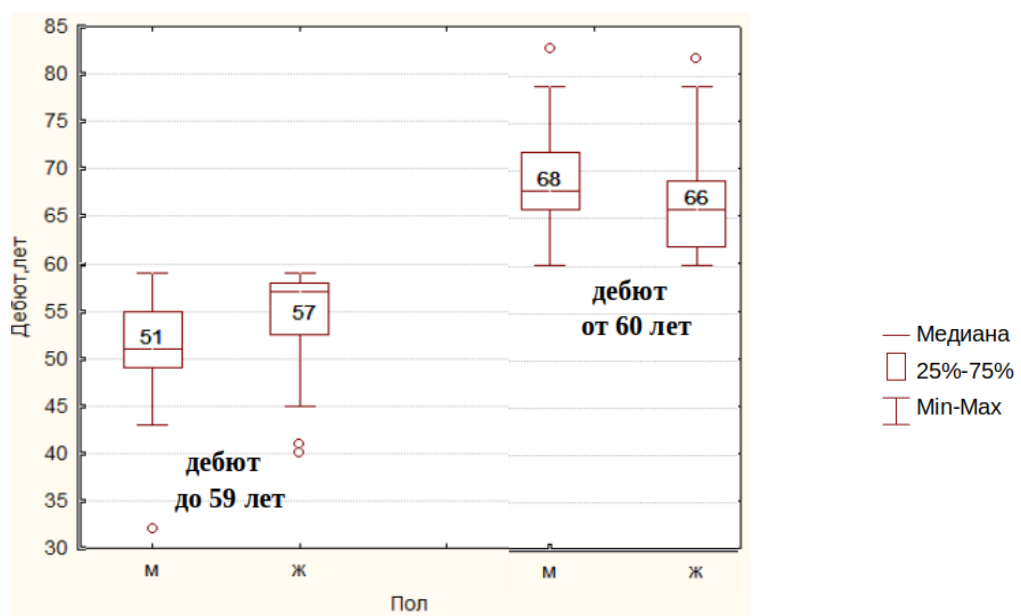


Рисунок 3.1 — Сравнение возраста дебюта БП в исследуемых группах

Примечание. По оси абсцисс: м — мужчины, ж — женщины.

Кроме того, были получены различия ($p=0,0032$) в структуре возраста дебюта БП (рисунок 3.2).

Так, заболевание дебютировало в возрасте до 59 лет у равного количества мужчин и женщин. В возрасте от 60 до 69 лет БП чаще манифестировала у женщин, тогда как после 70 лет БП чаще манифестировала у мужчин.

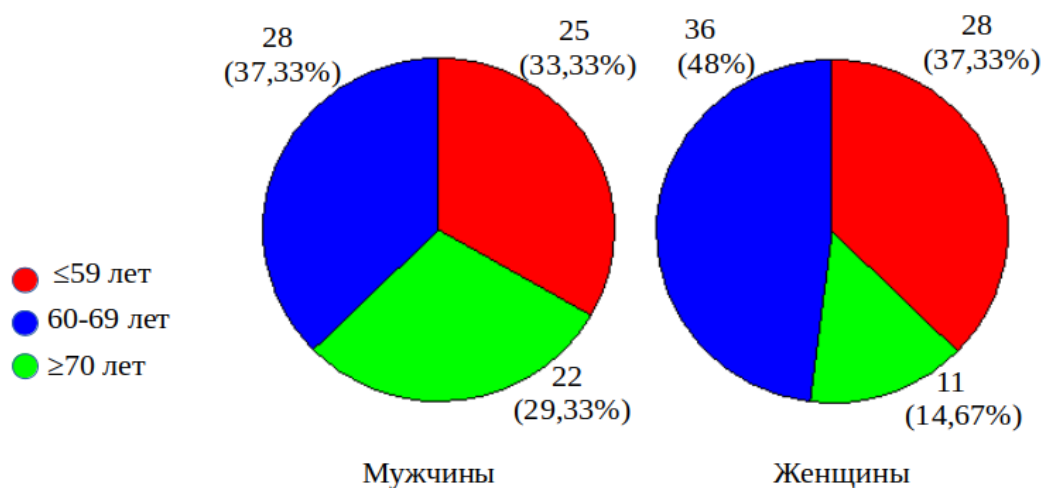


Рисунок 3.2 — Структура возраста дебюта БП в исследуемых группах

Примечание. Данные представлены в виде n (%), n – число пациентов; % – доля пациентов от общего количества.

3.2. Тяжесть состояния, моторные симптомы и темп прогрессирования БП

Тяжесть состояния пациентов количественно оценивалась по шкале MDS-UPDRS. Результаты оценки представлены в таблице 3.2. Так, при сравнении пациентов с дебютом БП в 60-69 лет у мужчин выявлена большая тяжесть состояния по шкале MDS-UPDRS. При сравнении пациентов, имеющих II стадию БП по шкале Хен и Яра, у женщин выявлена большая тяжесть немоторных симптомов болезни согласно части I шкалы MDS-UPDRS.

Таблица 3.2 – Тяжесть состояния по шкале MDS-UPDRS и по I части шкалы MDS-UPDRS в исследуемых группах мужчин и женщин, баллы

Параметр		Пол*	Медиана (25%;75%)**	Ми- нимум	Мак- симум	Значе- ние p
Шкала MDS-UPDRS	в общей группе	м	65 (52;84)**	14	137	0,25
		ж	58 (42;82)	12	147	
	при дебюте БП до 59 лет	м	65 (49; 78)	14	122	0,73
		ж	65(48; 85,5)	19	147	
	при дебюте БП в 60-69 лет	м	73,5 (56;92,5)	25	137	0,025
		ж	55 (38,5;81)	12	124	
	при дебюте БП от 70 лет	м	61,5 (46; 72)	18	97	0,93
		ж	71 (36;81)	21	89	
I часть шкалы MDS-UPDRS (немоторные аспекты повседневной жизни)	в общей группе	м	15 (11;20)	3	32	0,54
		ж	15 (11;21)	1	38	
	на I стадии БП по шкале Хен и Яра	м	11,5 (8; 19)	3	21	0,49
		ж	10 (7; 14)	1	21	
	на II стадии БП по шкале Хен и Яра	м	12 (9;15)	4	24	0,015
		ж	15 (12; 21)	6	27	
	на III-IV стадии БП по шкале Хен и Яра	м	19 (15; 25)	9	32	0,8
		ж	20 (15; 25)	7	38	

* - м — мужчины; ж — женщины;

** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).

Для оценки объективной тяжести моторных симптомов БП отдельно были подсчитаны баллы по следующим пунктам шкалы MDS-UPDRS: 3.1, 3.2, 3.3а, 3.9-3.14 — аксиальные нарушения, включая нарушения ходьбы и поструральные нарушения, 3.3b-3.3е — ригидность в конечностях, 3.4-3.8 — гипокинезия конечностей, 3.15-3.16 — поструральный и кинетический тремор, 3.17-3.18 — тремор покоя. Результаты оценки представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Тяжесть состояния по II и III частям шкалы MDS-UPDRS и моторные симптомы БП в исследуемых группах мужчин и женщин, баллы

Параметр		Пол*	Медиана (25%;75%)**	Ми- нимум	Мак- симум	Значе- ние р
II часть шкалы MDS-UPDRS (моторные аспекты повседневной жизни)	в общей группе	м	13 (10;19)**	1	43	0,35
		ж	13 (7;17)	1	40	
	при дебюте БП до 59 лет	м	13 (10;19)	1	33	0,57
		ж	15 (9,5; 22,5)	2	38	
	при дебюте БП в 60-69 лет	м	15(11,5;20,5)	1	43	0,0063
		ж	10,5 (6; 15)	1	40	
	при дебюте БП от 70 лет	м	10 (6;16)	2	32	0,26
		ж	14 (7;17)	6	28	
III часть шкалы MDS-UPDRS (объективная оценка двигательных функций)	в общей группе	м	35 (26;44)	5	63	0,11
		ж	32 (21;43)	4	69	
	при дебюте БП до 59 лет	м	35 (22; 43)	5	58	0,98
		ж	33,5(21;46)	4	69	
	при дебюте БП в 60-69 лет	м	38 (31; 49)	14	63	0,04
		ж	31,5(18;40,5)	7	63	
	при дебюте БП от 70 лет	м	33,5 (26;40)	11	59	0,42
		ж	30 (17;40)	7	49	
Ригидность в конечностях		м	7 (5;10)	0	15	0,02
		ж	6 (4;8)	0	15	
Гипокинезия конечностей		м	10 (8;18)	3	30	0,23
		ж	10 (7;15)	0	31	
Аксиальные нарушения		м	8 (5;12)	2	24	0,02
		ж	6 (3;9)	0	24	
Постуральный и кинетический тремор		м	2 (0;4)	0	10	0,24
		ж	2 (0;4)	0	10	
Тремор покоя		м	5 (0;7)	0	12	0,43
		ж	3 (0;7)	0	16	
Тремор		м	7 (2;11)	0	18	0,99
		ж	5 (2;11)	0	24	

* - м — мужчины; ж — женщины;

** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).

Так, у мужчин отмечаются большие ригидность, нарушения ходьбы, а также аксиальные и постуральные нарушения. Кроме того, при сравнении пациентов с дебютом БП в 60-69 лет у мужчин выявлена большая тяжесть моторных симптомов болезни согласно II и III частям шкалы MDS-UPDRS.

Темп прогрессирования БП оценивался по времени достижения третьей стадии по шкале Хен и Яра. У пациентов с длительностью БП до десяти лет оценивался темп прогрессирования моторных симптомов в первые десять лет заболевания. Результаты оценки представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Темп прогрессирования БП и темп прогрессирования моторных симптомов в исследуемых группах мужчин и женщин

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение р
Быстрый / умеренный / медленный темп прогрессирования, n (%)*	9 / 17 / 4 (30%/56,7% / 13,3%)*	8 / 12 / 6 (30,8% / 46,2% / 23%)	0,59
Время достижения III стадии болезни по шкале Хен и Яра, лет**	6 (3;8)**	6,5 (3;11)	0,69
Ригидность в конечностях (баллы) при длительности БП ≤ 10 лет**	7 (5; 10)	5 (3; 8)	0,01
Аксиальные нарушения (баллы) при длительности БП ≤ 10 лет**	7 (5; 12)	6 (3; 8)	0,004
III часть шкалы MDS-UPDRS (баллы) при длительности БП ≤ 10 лет**	35 (24; 44)	30 (19; 39)	0,02
1/2/3 стадия БП по шкале Хен и Яра при длительности БП ≤ 5 лет, n (%)*	14 / 26 / 10 (28% / 52% / 20%)	18 / 19 / 10 (38,3% / 40,4% / 21,3%)	0,47
1/2/3/4 стадия БП по шкале Хен и Яра при длительности БП 6-10 лет, n (%)*	0 / 5 / 14 / 1 (0% / 25% / 70% / 5%)	1 / 10 / 7 / 2 (5% / 50% / 35% / 10%)	0,048
2/3/4 стадия БП по шкале Хен и Яра при длительности БП ≥ 11 лет, n (%)*	0 / 4 / 1 (0% / 80% / 20%)	1 / 6 / 1 (12,5% / 75% / 12,5%)	0,69
* - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %; ** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й проценты).			

Как видно из таблицы 3.4, при оценке темпа прогрессирования БП по времени достижения III стадии заболевания по шкале Хен и Яра различий между группами

получено не было. Однако при сравнении пациентов с длительностью БП до десяти лет у мужчин выявлена большая тяжесть моторных нарушений по III части шкалы MDS-UPDRS, в том числе большие ригидность в конечностях и аксиальные нарушения. То есть темп прогрессирования моторных симптомов в первые десять лет заболевания больше у мужчин, по сравнению с женщинами.

Кроме того, у мужчин и женщин с длительностью БП от шести до десяти лет были выявлены различия в структуре заболевания по стадиям по шкале Хен и Яра (рисунок 3.3).

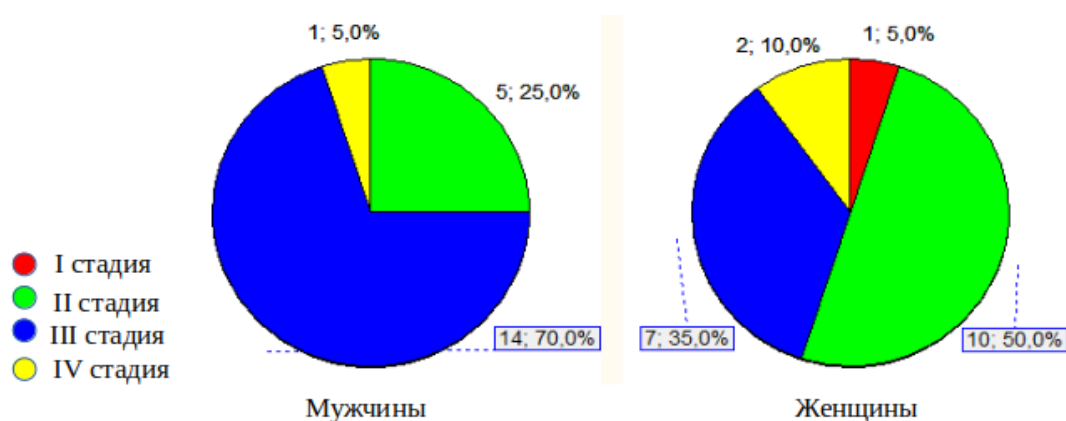


Рисунок 3.3 — Структура БП по стадиям заболевания по шкале Хен и Яра у пациентов с длительностью БП от шести до десяти лет

Примечание. Данные представлены в виде n (%), n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

Как видно из рисунка 3.3, у большинства (70%) мужчин спустя 6-10 лет от дебюта болезни выявлялась III стадия БП, а у 25% - II стадия БП по шкале Хен и Яра. В то же время, у большинства (50%) женщин спустя 6-10 лет от дебюта болезни выявлялась II стадия БП, а у 35% - III стадия БП по шкале Хен и Яра. То есть за первое десятилетие болезни у мужчин чаще, чем у женщин, развивается третья стадия БП по шкале Хен и Яра.

3.3. Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения оценивались с помощью теста 3-КТ. Результаты оценки представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 — Когнитивные нарушения в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение р
Тест рисования часов, балл*		8 (7;9)*	8 (6;9)	0,18
Тест на запоминание 5 слов, балл*	в общей группе	3 (2;4)	3 (2;4)	0,38
	при левостороннем дебюте БП	2 (2;3)	3 (2;4)	0,026
	при правостороннем дебюте БП	3 (2; 4)	3 (2; 3,5)	0,34
Тест на запоминание 12 картинок, балл*	в общей группе	5 (4;7)	6 (5;7)	0,11
	при I стадии БП по шкале Хен и Яра	5 (4;7)	6 (5;8)	0,037
	при II стадии БП по шкале Хен и Яра	6 (4; 6)	6 (5; 7)	0,12
	при III-IV стадии БП по шкале Хен и Яра	5 (4; 7)	5 (5; 6)	0,5
0/1/2 балла в тестах копирования куба и пересекающихся пятиугольников, n (%)**		11/ 11/ 53 (14,7%/14,7%/70,7%)**	8/ 12/ 55 (10,7%/16%/73,3%)	0,72
Фонетическая речевая активность, балл*		9 (6;12)	10 (9;12)	0,02
Семантическая речевая активность, балл*		15 (13;19)	18 (14;22)	0,007
СРК, балл*		2,6 (1,5;3,7)	3,3 (2;4,2)	0,03
ЧПС, балл*		3 (2;4)	3 (2;5)	0,34
* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль);				
** - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.				

Как видно из таблицы 3.5, у мужчин с БП выявлена более низкая фонетическая (рисунок 3.4) и семантическая речевая активность (рисунок 3.5).

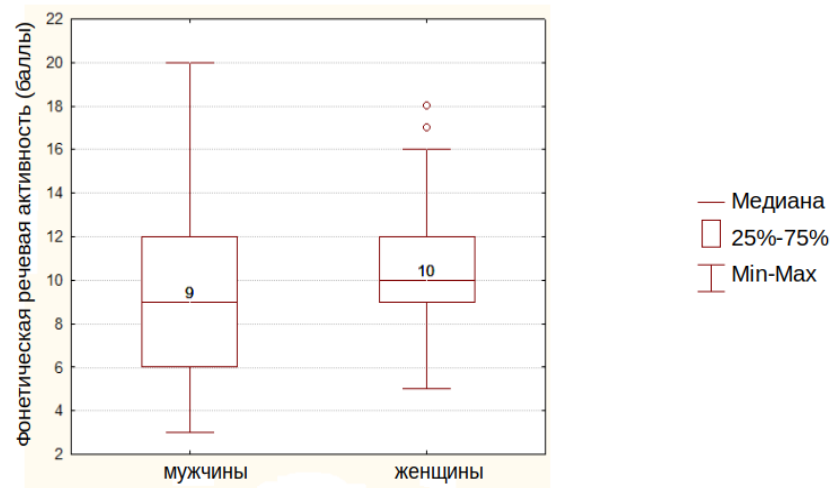


Рисунок 3.4 — Сравнение фонетической речевой активности в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

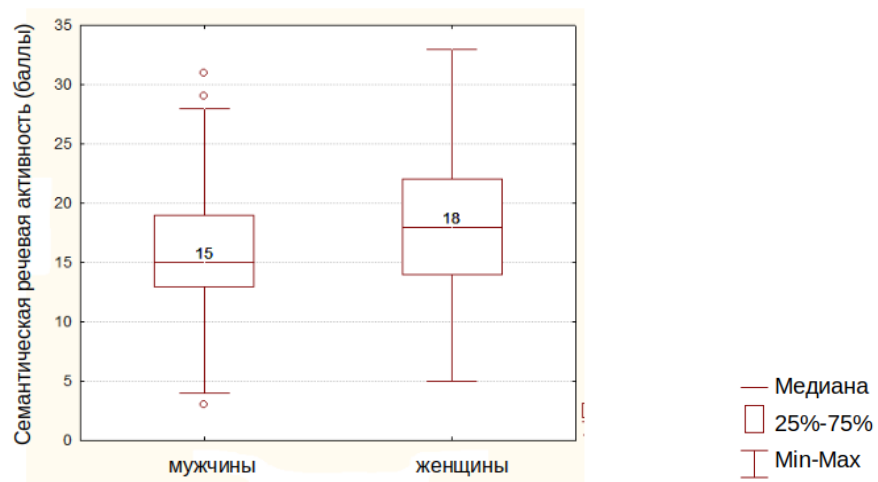


Рисунок 3.5 — Сравнение семантической речевой активности в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Кроме того, при сравнении пациентов с левосторонней манифестацией БП в тесте на запоминание 5 слов также получены более низкие баллы у мужчин. Аналогично, при сравнении пациентов с I стадией БП по шкале Хен и Яра более низкие баллы в тесте на запоминание 12 картинок выявлены у мужчин. Также у мужчин с БП выявлено меньшее значение СРК (рисунок 3.6).

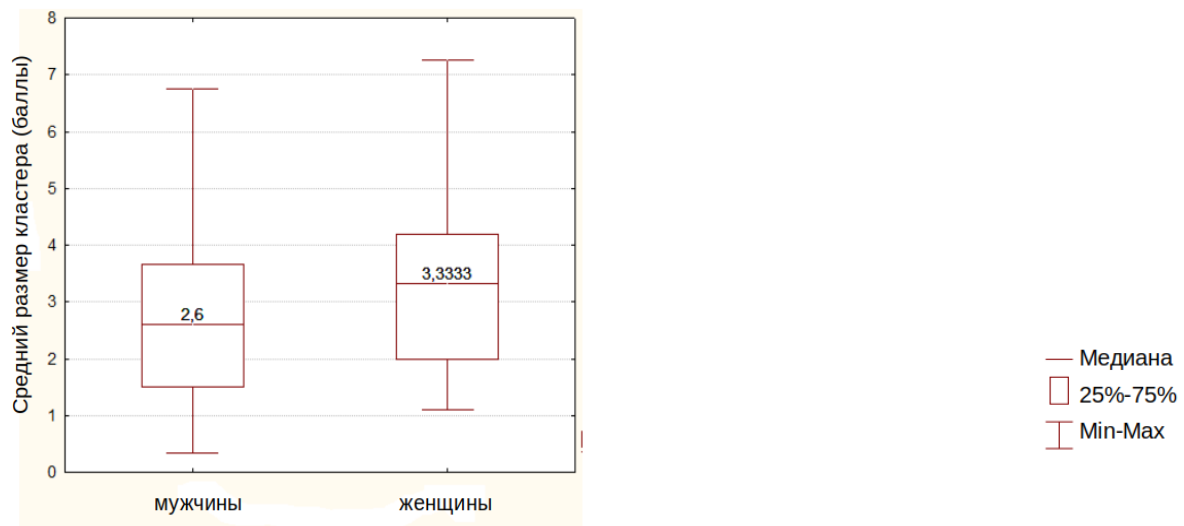


Рисунок 3.6 — Сравнение среднего размера кластера в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Таким образом, более выраженные когнитивные нарушения выявлены у мужчин с БП.

3.4. Вегетативные нарушения

Вегетативные нарушения оценивались по шкале для оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП. Для оценки отдельных вегетативных симптомов были подсчитаны баллы по следующим пунктам шкалы: 1.1-1.5 — сердечно-сосудистые нарушения, 3.1 — нарушение потенции, 3.2 — нарушение опорожнения моче. Кроме того, был подсчитан балл по шкале MDS-UPDRS 1.10 — нарушения мочеиспускания. Результаты оценки вегетативных нарушений в целом и сердечно-сосудистых нарушений представлены в таблице 3.6.

Так, в группе мужчин были выявлены более выраженные вегетативные нарушения. Функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы между исследуемыми группами не различались.

Таблица 3.6 — Вегетативные нарушения и сердечно-сосудистые нарушения в исследуемых группах мужчин и женщин с БП, баллы

Параметр		Пол	Ме(25%;75%)*	Минимум	Максимум	Значение р
Шкала вегетативных нарушений*	в общей группе	м	8 (5;10)*	0	18	0,07
		ж	7 (4;9)	0	14	
	при левостороннем дебюте БП	м	7,5 (6;10)	1	18	0,044
		ж	5 (3;8)	1	12	
	при правостороннем дебюте БП	м	8 (5; 10)	0	15	0,5
		ж	7 (4; 9,5)	0	14	
	у пациентов в возрасте до 59 лет	м	4,5 (2; 6,5)	0	16	0,87
		ж	5 (2; 8)	0	12	
	у пациентов в возрасте 60-69 лет	м	8 (5;11)	1	15	0,015
		ж	6 (4;8)	1	14	
	у пациентов в возрасте от 70 лет	м	8 (6; 10)	2	18	0,47
		ж	8 (5; 9,5)	3	12	
Сердечно-сосудистые нарушения*		м	2 (1;3)	0	6	0,49
		ж	2 (1;3)	0	6	

* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль); Ме - медиана, (25%; 75%) - интерквартильный размах; м — мужчины; ж — женщины.

В группе мужчин выявлены более выраженные нарушения функций половой системы ($p=0,00005$, рисунок 3.7).

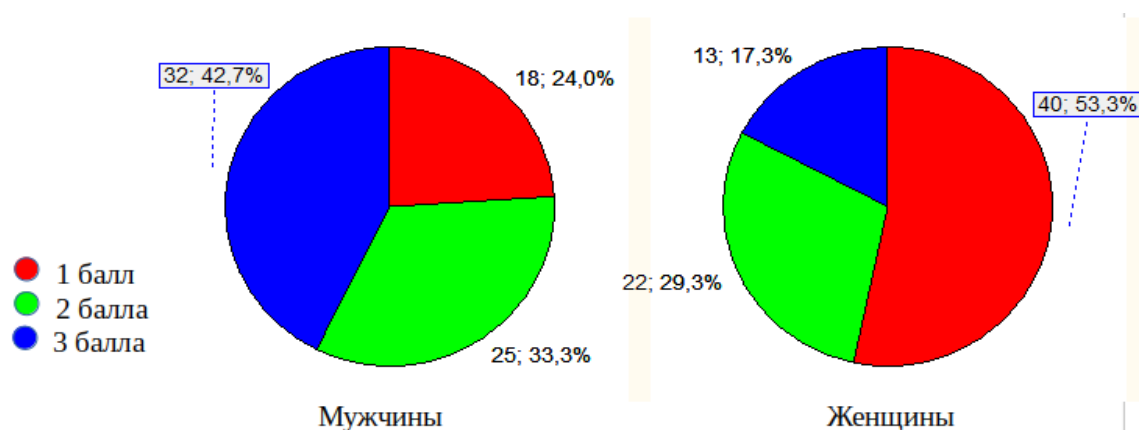


Рисунок 3.7 — Сравнение степени нарушения потенции в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

Результаты оценки нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлены в таблице 3.7. В группе мужчин выявлены более выраженные нарушения функций ЖКТ. В частности, у мужчин отмечалась большая выраженность запоров (рисунок 3.8).

Таблица 3.7 — Нарушение функций ЖКТ в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Нарушение функций ЖКТ, балл*	в общей группе	1 (1;2)*	1 (1;2)	0,83
	при акинетико-ригидной форме	2 (1;2,5)	1 (0;1,5)	0,0499
	при дрожательной форме	1 (1; 1)	1 (0; 1)	0,64
	при сочетанной форме	1 (1; 2)	2 (1; 3)	0,22
Наличие запоров, n (%)**		49 (65,3%)**	58 (77,3%)	0,1
1/2/3/4 балла в пункте 1.11 (запоры) шкалы MDS-UPDRS , n (%)**		18/ 14/ 16/ 1 (37%/29%/33%/2%)	36/ 10/ 10/ 2 (62%/17%/17%/3%)	0,017
* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль);				
** - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.				

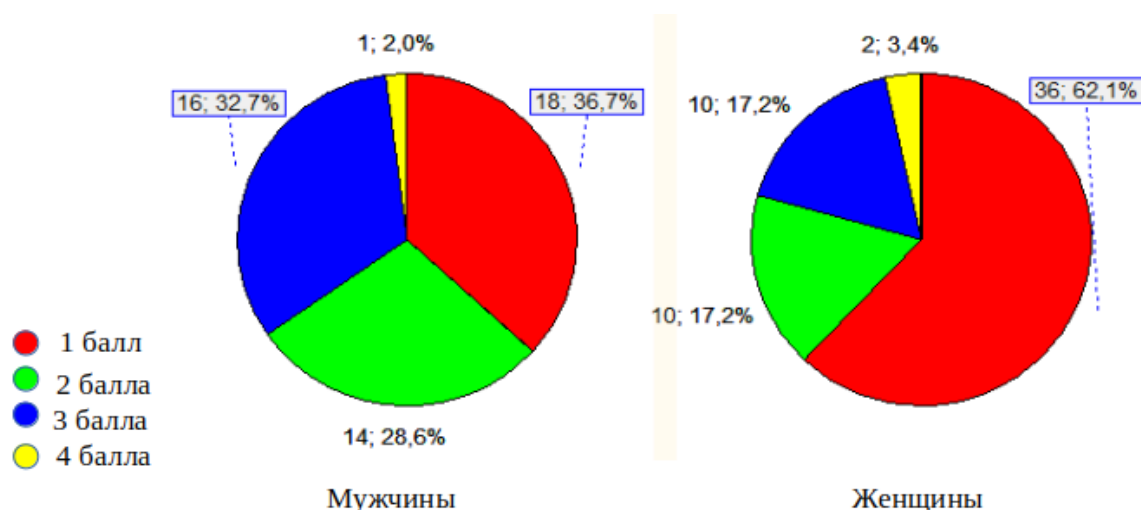


Рисунок 3.8 — Сравнение выраженности запоров в исследуемых группах мужчин и женщин с БП
Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

Для уточнения возможного влияния на нарушение функций мочеиспускания у мужчин такого распространенного заболевания, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), было проведено сравнение нарушений мочеиспускания у мужчин с ДГПЖ (n=8) и не имеющих ДГПЖ (n=67, рисунок 3.9). У мужчин, имеющих ДГПЖ, выявлены более выраженные нарушения функций мочевыделительной системы ($p=0,033$). Поэтому при оценке нарушений мочеиспускания из исследуемой выборки пациентов с БП были исключены восемь мужчин, имеющих ДГПЖ.

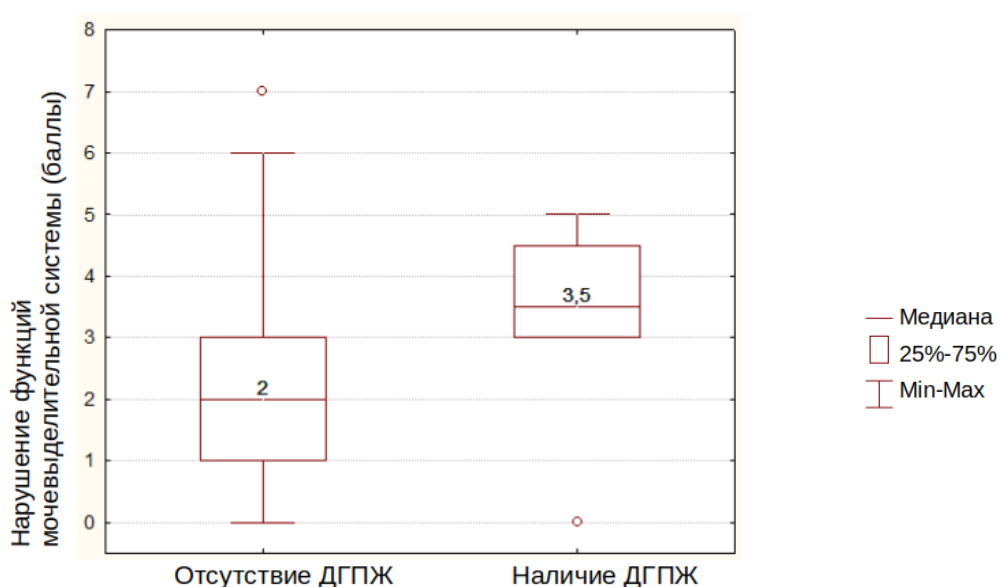


Рисунок 3.9 — Сравнение тяжести нарушений функций мочевыделительной системы у мужчин с ДГПЖ и не имеющих ДГПЖ

Результаты оценки нарушения функции мочевыделительной системы представлены в таблице 3.8. В группе мужчин выявлены более выраженные нарушения функций мочевыделительной системы, включая функции опорожнения и накопления мочи. В частности, у мужчин акинетико-ригидной формой БП отмечались более выраженные нарушения опорожнения мочи, по сравнению с женщинами (рисунок 3.10).

Таблица 3.8 — Нарушение функций мочевыделительной системы в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение р
0/1/2/3 балла в пункте 3.2 (нарушение опорожнения мочи) шкалы вегетативных нарушений, n (%)*	в общей группе	44/ 10/ 11/ 2 (66%/15%/16%/3%)	46/ 14/ 14/ 1 (61%/19%/19%/1%)	0,69
	при сочетанной форме БП	39/ 8/ 6/ 1 (72%/15%/11%/2%)	33/ 10/ 13/ 1 (58%/18%/23%/2%)	0,097
	при акинетико-ригидной форме БП	2/ 2/ 3/ 1 (25%/25%/38%/13%)	6/ 2/ 0/ 0 (75%/25%/0%/0%)	0,023
	при дрожательной форме БП	3/ 0/ 2/ 0 (60%/0%/40%/0%)	7/ 2/ 1/ 0 (70%/20%/10%/0%)	0,51
Нарушение функций мочевыделительной системы, балл**	в общей группе	2 (1;3) **	2 (1;3)	0,79
	при левостороннем дебюте БП	2 (1;4)	1 (1;3)	0,041
	при правостороннем дебюте БП	2 (1; 3)	2,5 (1; 3)	0,051
Нарушения мочеиспускания по шкале MDS-UPDRS, балл**	в общей группе	1 (1;2)	1 (1;2)	0,97
	при правостороннем дебюте БП	1 (0; 2)	2 (1; 3)	0,097
	при левостороннем дебюте БП	2 (1;3)	1 (1;2)	0,019

* - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %;

** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й проценты).

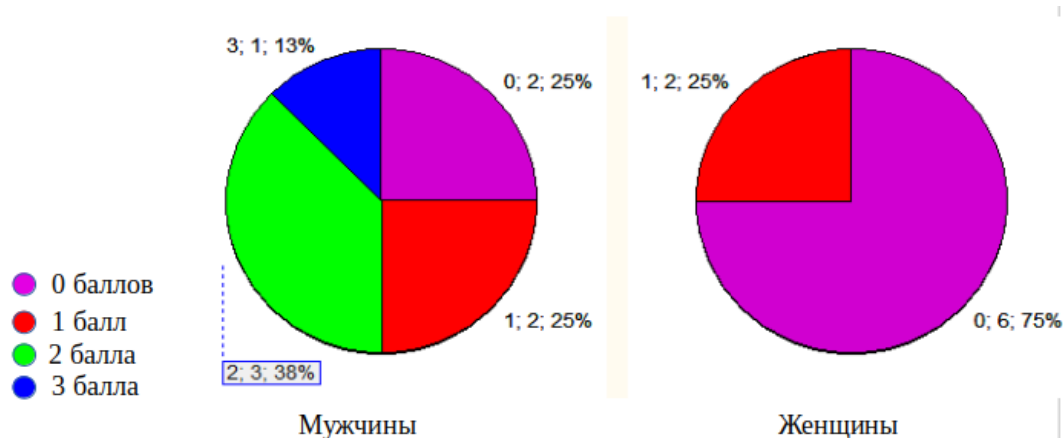


Рисунок 3.10 – Сравнение нарушения опорожнения мочи у мужчин и женщин с акинетико-ригидной формой БП

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

3.5. Аффективные нарушения

Выраженность тревоги и депрессии оценивалась по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (HADS). Результаты оценки представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 — Выраженность тревоги и депрессии по шкале HADS в исследуемых группах мужчин и женщин с БП, баллы

Параметр	Пол	Me (25%;75%)*	Минимум	Максимум	Значение p
Субшкала тревоги	мужчины	5 (3;7)*	0	14	0,007
	женщины	7 (4;9)	0	17	
Субшкала депрессии	мужчины	6 (4;9)	0	21	0,66
	женщины	6 (3;10)	0	20	

* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль)

Как видно из таблицы 3.9, у женщин с БП отмечается более выраженная тревога, тогда как по выраженности депрессии различий между группами получено не было. Однако у мужчин депрессия как изолированный синдром выявлялась чаще, чем у женщин, тогда как депрессия в сочетании с тревогой чаще выявлялась у женщин, чем у мужчин ($p=0,04$) (рисунок 3.11).

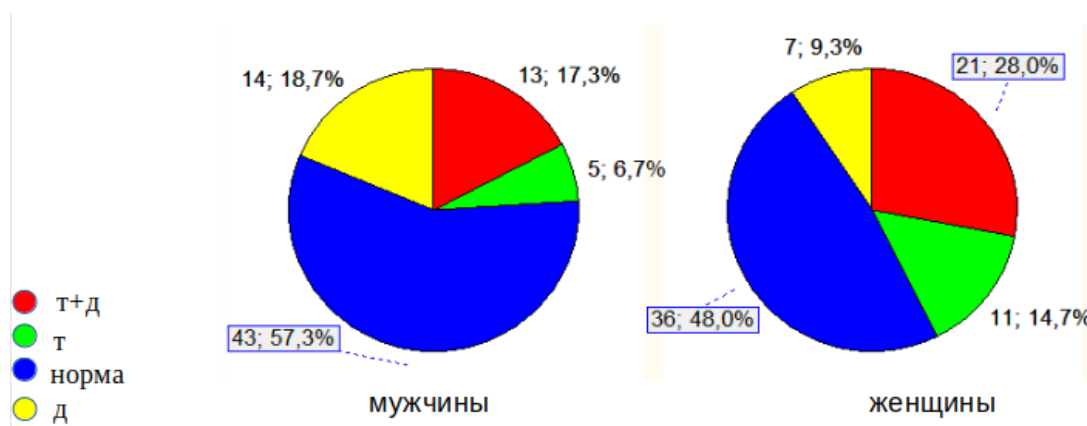


Рисунок 3.11 – Варианты аффективных нарушений в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества; т – изолированная тревога, д – изолированная депрессия, т+д – сочетание тревоги с депрессией.

Для оценки выраженности усталости у мужчин и женщин с БП были подсчитаны баллы по шкале MDS-UPDRS: 1.13 – усталость. У женщин с БП была выявлена большая выраженность усталости (таблица 3.10, рисунок 3.12).

Таблица 3.10 — Выраженность усталости в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Пол	Количество баллов				Значение р
			1	2	3	4	
1/2/3/4 балла в пункте 1.13 (усталость) шкалы MDS-UPDRS, n (%)*	в общей группе	мужчины	29(42%)*	26(38%)	11(16%)	3(4%)	0,51
		женщины	24(36%)	22(33%)	18(27%)	3(4%)	
	при I стадии БП по Хен и Яру	мужчины	5(50%)	3(30%)	2(20%)	0(0%)	0,26
		женщины	10(71,4%)	3(21,4%)	1(7,1%)	0(0%)	
	при II стадии БП по Хен и Яру	мужчины	19(63%)	9(30%)	2(7%)	0(0%)	0,024
		женщины	9(32%)	14(50%)	4(14%)	1(4%)	
	при III-IV стадиях БП по Хен и Яру	мужчины	5(17%)	14(48%)	7(24%)	3(10%)	0,29
		женщины	5(20%)	5(20%)	13(52%)	2(8%)	

* - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества.

* - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества.

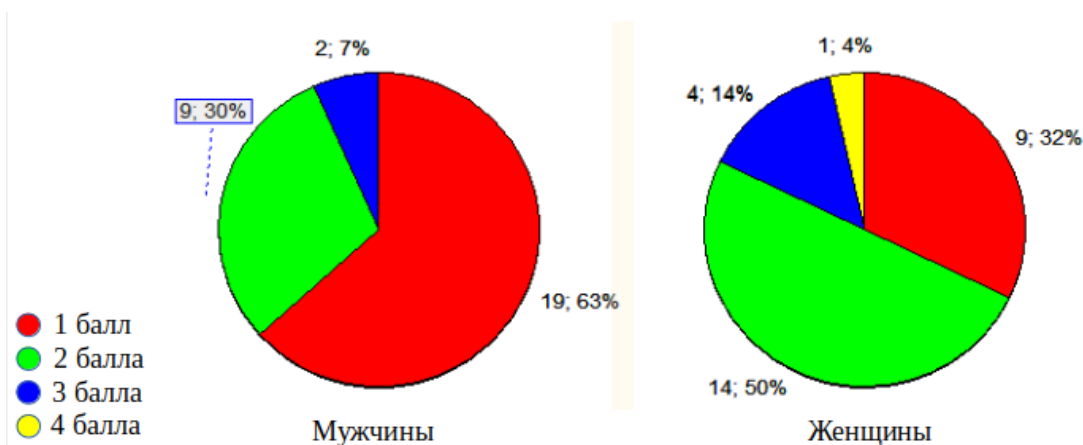


Рисунок 3.12 – Сравнение выраженности усталости у мужчин и женщин со II стадией БП по шкале Хен и Яра

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

Для оценки выраженности апатии у мужчин и женщин с БП были подсчитаны балл 1.5 (апатия) по шкале MDS-UPDRS. У мужчин выявлена более выраженная апатия (таблица 3.11, рисунок 3.13, рисунок 3.14).

Таблица 3.11 — Выраженность апатии в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Пол	Количество баллов			Значение р
			0	1	2	
0/1/2 балла в пункте 1.5 (апатия) шкалы MDS-UPDRS, n (%)*	в общей группе	мужчины	31(43%)*	25(33,3%)	19(25,3%)	0,23
		женщины	40(53,3%)	19(25,3%)	16(21,3%)	
	при сочетанной форме БП	мужчины	27(44,3%)	22(36,1%)	12(19,7%)	0,98
		женщины	27(47,4%)	16(28,1%)	14(24,6%)	
	при акинетико-ригидной форме БП	мужчины	1(12,5%)	2(25%)	5(62,5%)	0,038
		женщины	6(75%)	0(0%)	2(25%)	
	при дрожательной форме БП	мужчины	3(50%)	1(16,7%)	2(33,3%)	0,26
		женщины	7(70%)	3(30%)	0(0%)	
	при I стадии БП по шкале Хен и Яра	мужчины	3(21,4%)	9(64,3%)	2(13,3%)	0,0009
		женщины	15(78,9%)	4(21,1%)	0(0%)	
	при II стадии БП по шкале Хен и Яра	мужчины	21(67,7%)	8(25,8%)	2(6,5%)	0,33
		женщины	17(56,7%)	9(30%)	4(13,3%)	
	при III-IV стадиях БП по шкале Хен и Яра	мужчины	7(23,3%)	8(26,7%)	15(50%)	0,64
		женщины	8(30,8%)	6(23,1%)	12(46,2%)	

* - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества.

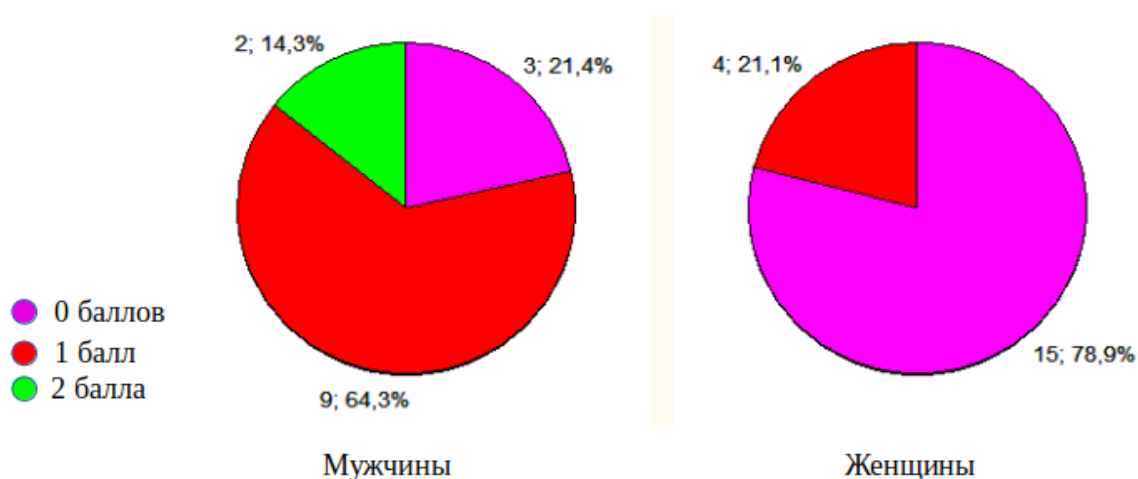


Рисунок 3.13 – Сравнение выраженности апатии у мужчин и женщин с I стадией БП по шкале Хен и Яра

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

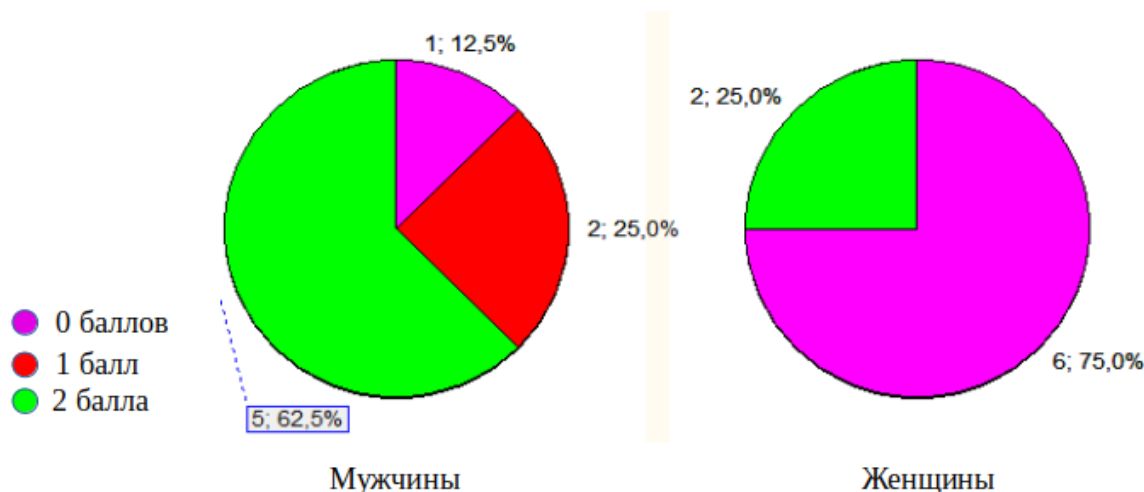


Рисунок 3.14 – Сравнение выраженности апатии у мужчин и женщин с акинетико-ригидной формой БП

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

3.6. Импульсивно-компульсивные, психотические и диссомнические нарушения

ИКН оценивались с помощью краткого опросника для выявления импульсивно-компульсивного синдрома – QUIP-Short. Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) оценивалось с помощью скринингового вопроса для выявления РПБДГ (RBD-1Q). Кроме того, были подсчитаны баллы по шкале MDS-UPDRS: 1.2 – галлюцинации, 1.7 — нарушения сна, 1.8 — дневная сонливость. Результаты приведены в таблице 3.12. Так, у женщин с БП выявлена большая частота психотических нарушений и нарушений сна. По частоте и выраженности ИКН, частоте РПБДГ, а также по частоте и степени выраженности дневной сонливости группы мужчин и женщин с БП не отличались.

Таблица 3.12 — Импульсивно-компульсивные, психотические и диссомнические нарушения в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение р
Наличие ИКН по шкале QUIP-Short, n (%)*	22 (27,4%)*	25 (32,4%)	0,64
Балл по шкале QUIP-Short у пациентов, имеющих ИКН**	1 (1;2)**	1 (1;2)	0,47
Наличие психотических нарушений, n (%)*	20 (26,7%)	32 (42,7%)	0,04
Наличие нарушений сна, n (%)*	37 (49,3%)	51 (68%)	0,02
Наличие дневной сонливости, n (%)*	44 (59%)	45 (60%)	0,87
Дневная сонливость, балл**	2 (1;2)	2 (1;2)	0,6
Наличие РПБДГ, n(%)*	34 (46%)	26 (34,9%)	0,18

* - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %;
 ** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).

Кроме того, при оценке психотических нарушений у женщин с БП выявлена большая частота экстракампильного феномена ($p=0,022$), по сравнению с мужчинами с БП (рисунок 3.15).

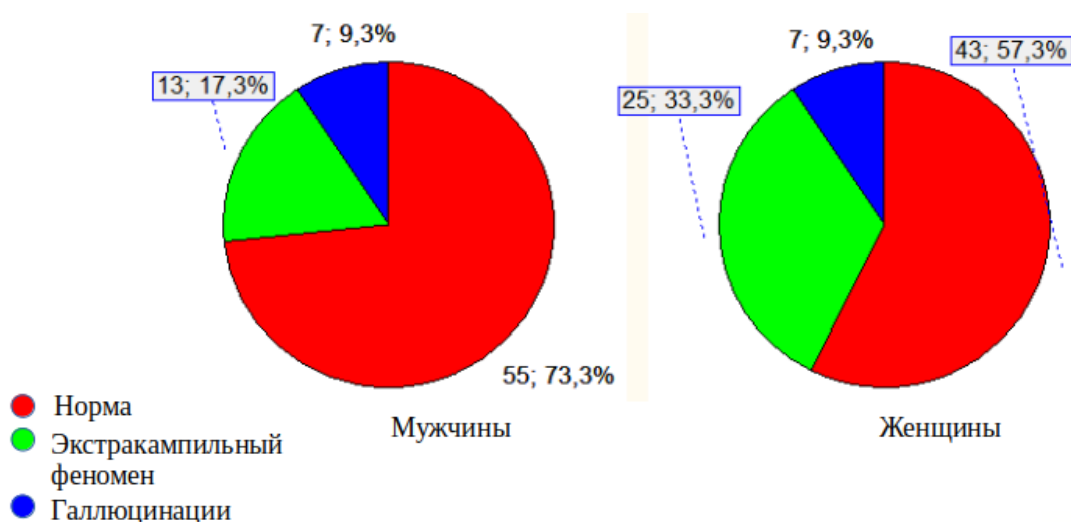


Рисунок 3.15 — Структура психотических нарушений в исследуемых группах пациентов с БП

Примечание. Данные представлены в виде n (%), n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

Результаты балльной оценки нарушений сна по шкале MDS-UPDRS представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 — Нарушения сна в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Пол*	Количество баллов**					Значение р
			0	1	2	3	4	
Нарушения сна (пункт 1.7 шкалы MDS-UPDRS), n (%)**	в общей группе	м	13(17%)**	25(33%)	14(19%)	15(20%)	8(11%)	0,1
		ж	5(7%)	19(25%)	25(33%)	21(28%)	5(7%)	
	при сочетанной форме БП	м	12(20%)	21(34%)	12(20%)	10(16%)	6(10%)	0,03
		ж	2(4%)	17(30%)	18(32%)	16(28%)	4(7%)	
	при акинетико-ригидной форме БП	м	1(13%)	3(38%)	1(13%)	2(25%)	1(13%)	0,91
		ж	1(13%)	1(13%)	4(50%)	2(25%)	0(0%)	
	при дрожательной форме БП	м	0(0%)	1(17%)	1(17%)	3(50%)	1(17%)	0,31
		ж	2(20%)	1(10%)	3(30%)	3(30%)	1(10%)	
	при I стадии БП по Хен и Яру	м	2(14%)	7(50%)	1(7%)	4(29%)	0(0%)	0,92
		ж	3(16%)	8(42%)	3(16%)	5(26%)	0(0%)	
	при II стадии БП по Хен и Яру	м	5(16%)	14(45%)	7(23%)	3(10%)	2(6%)	0,0034
		ж	1(3%)	5(17%)	14(47%)	6(20%)	4(13%)	
	при III и IV стадиях БП по Хен и Яру	м	6(20%)	4(13%)	6(20%)	8(27%)	6(20%)	0,89
		ж	1(4%)	6(23%)	8(31%)	10(38%)	1(4%)	
	в возрасте до 59 лет	м	4(25%)	2(13%)	4(25%)	5(31%)	1(6%)	0,37
		ж	1(10%)	6(60%)	2(20%)	0(0%)	1(10%)	
	в возрасте 60-69 лет	м	5(22%)	6(26%)	3(13%)	6(26%)	3(13%)	0,5
		ж	3(8%)	6(16%)	16(43%)	10(27%)	2(5%)	
	у пациентов старше 70 лет	м	4 (11%)	17(42%)	7(19%)	4(11%)	4(11%)	0,029
		ж	1(4%)	7(25%)	7(25%)	11(39%)	2(7%)	

*- м — мужчины; ж — женщины;

**- n — число пациентов; в скобках — доля пациентов от общего количества.

Как видно из таблицы 3.13, у женщин отмечаются более выраженные нарушения сна при сочетанной форме БП (рисунок 3.16), на II стадии БП по шкале Хен и Яра (рисунок 3.17), а также в возрасте старше 70 лет (рисунок 3.18), по сравнению с мужчинами с БП.

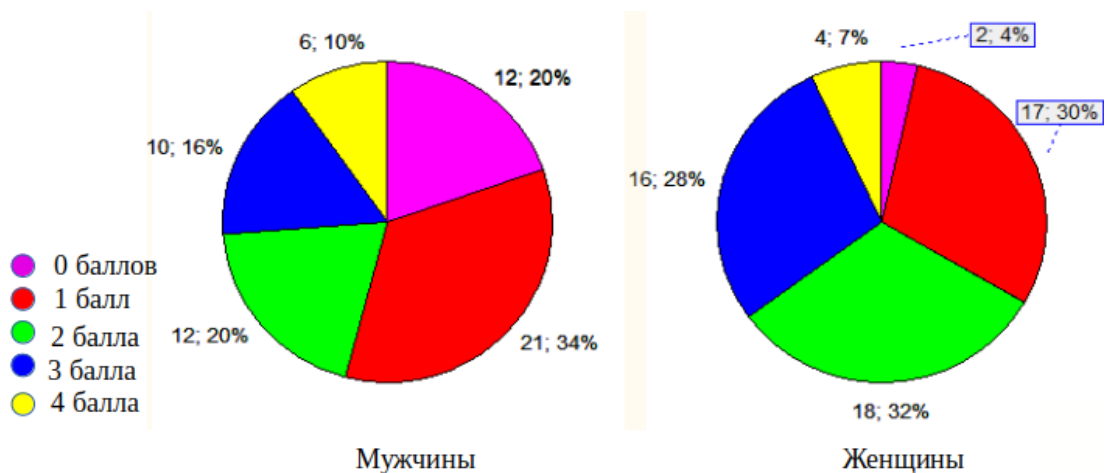


Рисунок 3.16 – Сравнение выраженности нарушений сна у мужчин и женщин с сочетанной формой БП

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

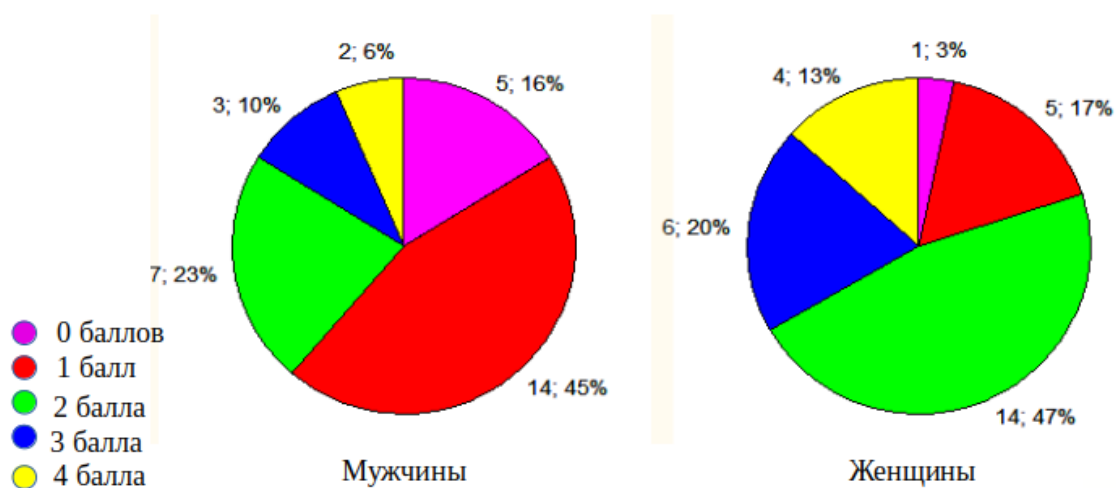


Рисунок 3.17 – Сравнение выраженности нарушений сна у мужчин и женщин со II стадией БП по шкале Хен и Яра

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

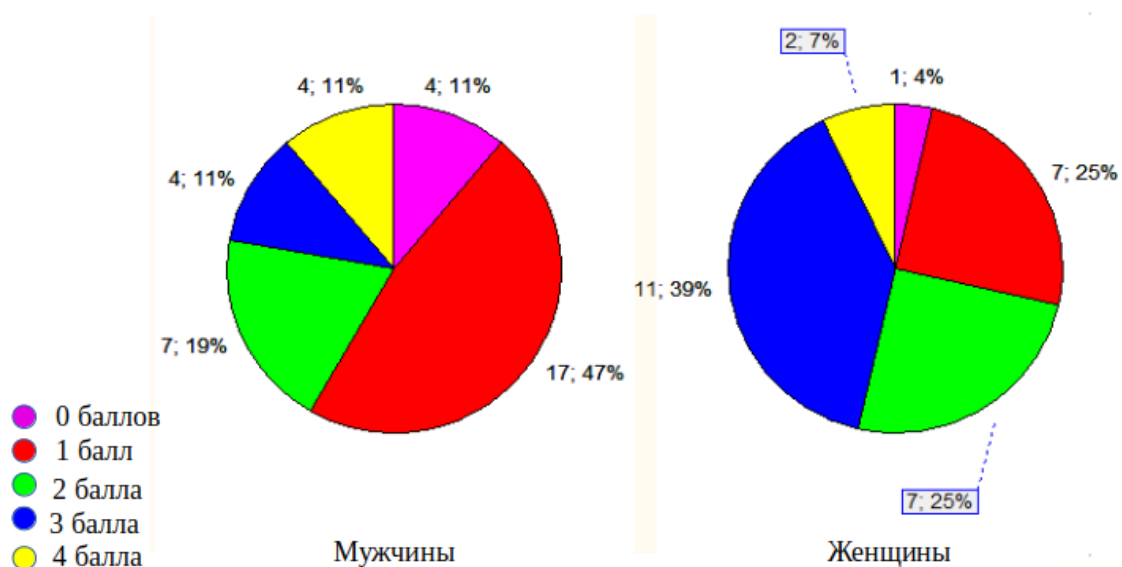


Рисунок 3.18 – Сравнение выраженности нарушений сна у мужчин и женщин с БП в возрасте старше 70 лет

Примечание. Данные представлены в виде n; %, n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

3.7. Темп прогрессирования немоторных симптомов

У пациентов с длительностью БП до пяти лет оценивался темп прогрессирования немоторных симптомов в первые пять лет заболевания. В таблице 3.14 представлены результаты оценки немоторных симптомов, которые статистически значимо отличалась между группами мужчин и женщин с длительностью БП до пяти лет.

Так, при сравнении пациентов с длительностью БП до пяти лет у мужчин выявлены более выраженные когнитивные нарушения, апатия и вегетативные нарушения, включая нарушения мочеиспускания, запоры, нарушение потенции и сердечно-сосудистые нарушения.

Таблица 3.14 – Выраженность немоторных симптомов в первые пять лет БП в исследуемых группах мужчин и женщин

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Тест на запоминание 12 картинок, балл*	5 (4; 6)*	6 (5; 7)	0,018
Фонетическая речевая активность, балл*	7 (5; 12)	11 (9; 13)	0,0015
Семантическая речевая активность, балл*	15 (13; 19)	20 (15; 23)	0,0065
СРК, балл*	2,7 (1,5; 3,8)	3,4 (2,3; 4,7)	0,021
0/1/2 балла в пункте 3.1 (нарушение потенции) шкалы вегетативных нарушений, n (%)**	14/ 14/ 22 (28%/ 28%/ 44%)**	29/ 12/ 6 (62%/ 26%/13%)	0,00037
Сердечно-сосудистые нарушения, баллы*	2 (1; 3)	1 (0; 2)	0,0039
Вегетативная шкала, баллы*	7 (5; 10)	4 (3; 8)	0,013
0/1/2 балла в пункте 1.5 (апатия) шкалы MDS-UPDRS, n (%)**	23/ 17/ 10 (46%/ 34%/ 20%)	31/ 12/ 4 (66%/ 26%/ 9%)	0,035
Нарушения мочеиспускания, балл*	2 (1,5; 3)	2 (1; 2)	0,043
Запоры, балл*	2 (1; 3)	1 (1; 2)	0,015
* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль);			
** - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.			

Кроме того, была выявлена большая частота РПБДГ у мужчин ($p=0,0049$) с длительностью БП до пяти лет (рисунок 3.19).

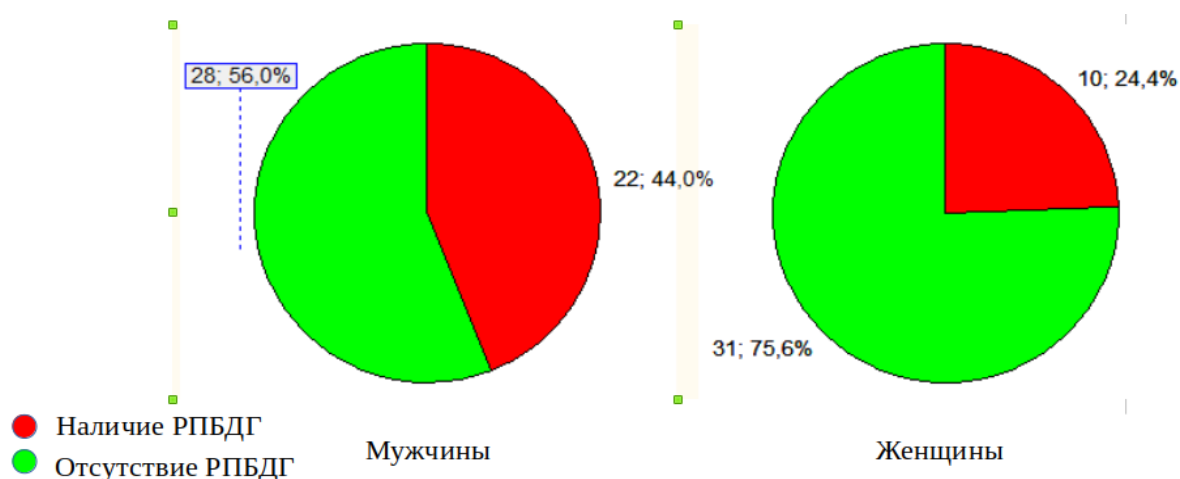


Рисунок 3.19 — РПБДГ в исследуемых группах пациентов с длительностью БП до пяти лет
Примечание. Данные представлены в виде n (%), n – число пациентов; % - доля пациентов от общего количества.

По степени выраженности других аффективных нарушений, импульсивно-компульсивных и психотических нарушений в первые пять лет заболевания исследуемые группы мужчин и женщин с БП не отличались ($p>0,05$).

3.8. Повседневная активность и качество жизни

Повседневная активность количественно оценивалась по шкале Шваба-Ингланда. Полученные результаты представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 — Повседневная активность в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Пол*	Me(25%;75%)**	Минимум	Максимум	Значение p
Шкала Шваба-Ингланда, %**	в общей группе	м	90 (80;95)**	40	95	0,07
		ж	90 (85;95)	60	100	
	при сочетанной форме БП	м	90(80;93)	70	95	0,21
		ж	90(80;95)	60	95	
	при дрожательной форме БП	м	95 (90;95)	55	95	0,3
		ж	90(85; 95)	85	95	
	при акинетико-ригидной форме БП	м	80 (57,5;87,5)	40	90	0,049
		ж	92,5(82,5;95)	70	100	
	при правостороннем дебюте БП	м	90(80;95)	40	95	0,69
		ж	90(82,5;95)	65	95	
	при левостороннем дебюте БП	м	87,5 (80;90)	50	95	0,012
		ж	95 (90;95)	60	100	
	при дебюте БП до 59 лет	м	90(80;95)	40	95	0,99
		ж	90(82,5;95)	65	95	
	при дебюте БП в 60-69 лет	м	85(77,5;90)	50	95	0,021
		ж	90(85; 95)	60	95	
	при дебюте БП после 70 лет	м	87,5(80;95)	65	95	0,47
		ж	90(85;95)	65	100	
	при длительности БП ≤ 5 лет	м	90 (85; 95)	70	95	0,036
		ж	95 (90; 95)	65	100	

*- м — мужчины; ж — женщины;

** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й проценты).

Как видно из таблицы 3.15, более выраженное снижение повседневной активности выявлено у мужчин с БП, включая пациентов с длительностью БП до пяти лет. То есть темп снижения повседневной активности в первые пять лет болезни больше у мужчин.

Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника состояния качества жизни больных БП (PDQ-39). Полученные результаты представлены в таблицах 3.16 и 3.17.

Таблица 3.16 — Качество жизни в сферах социальной поддержки, когнитивных функций, общения и общий индекс БП в группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Пол*	Ме(25%;75%)**	Ми- нимум	Мак- симум	Значе- ние p
Общий индекс БП, баллы**		м	21,8 (14,8;32,7)**	3,6	52,5	0,51
		ж	27,1 (14;36)	1,6	76	
Качество жизни в сфере социальной поддержки (27-29 пункты PDQ-39), баллы**		м	0 (0;16,7)	0	66,7	0,14
		ж	0 (0;25)	0	66,7	
Качество жизни в сфере когнитивных функций (30-33 пункты PDQ-39), баллы*	в общей группе	м	25 (18,8;37,5)	0	68,8	0,27
		ж	25 (12,5;37,5)	0	87,5	
	при длительности БП ≤ 5 лет	м	25 (18,8; 37,5)	0	68,8	0,012
		ж	12,5 (12,5; 31,3)	0	62,5	
	в общей группе	м	8,3 (0;25)	0	66,7	0,12
		ж	8,3 (0;25)	0	83,3	
Качество жизни в сфере общения (34-36 пункты опросника PDQ-39), баллы**	при сочетанной форме БП	м	8,33(0;25)	0	66,7	0,5
		ж	8,33(0;25)	0	83,3	
	при дрожательной форме БП	м	0(0;8,33)	0	33,3	0,84
		ж	0(0;8,33)	0	33,3	
	при акинетико-ригидной форме БП	м	25 (12,5;50)	8,3	58,3	0,0499
		ж	8,3 (0;20,8)	0	33,3	
	при длительности БП ≤ 5 лет	м	8,3 (0; 25)	0	66,7	0,009
		ж	0 (0; 8,3)	0	41,5	

* - м — мужчины; ж — женщины; ** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).

Таблица 3.17 — Качество жизни в сфере двигательной и повседневной активности, стигматизации, физического дискомфорта и эмоциональной сфере в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Пол*	Me(25%;75%)**	Ми- нимум	Мак- симум	Значе- ние p
Качество жизни в сфере двигательной активности (1-10 пункты опросника PDQ-39), баллы**	в общей группе	м	20 (7,5;47,5)	0	92,5	0,62
		ж	30 (10;47,5)	0	97,5	
	на I стадии БП по Хен и Яру	м	8,75(5;25)	0	47,5	0,67
		ж	7,5(0;17,5)	0	45	
	на II стадии БП по Хен и Яру	м	15 (7,5;25)	0	65	0,014
		ж	35 (12,5;42,5)	0	72,5	
	на III-IV стадиях БП по Хен и Яру	м	48,75(27,5;62,5)	2,5	92,5	0,99
		ж	47,5(30;75)	7,5	97,5	
Качество жизни в сфере повседневной активности (11-16 пункты опросника PDQ-39), баллы**		м	25 (16,7;41,7)	0	95,8	0,41
		ж	20,8 (8,3;41,7)	0	87,5	
Качество жизни в эмоциональной сфере (17-22 пункты опросника PDQ-39), баллы**	в общей группе	м	16,7 (8,3;43,3)	0	62,5	0,06
		ж	25 (12,5;37,5)	0	83,3	
	при сочетанной форме БП	м	16,7 (8,3;33,3)	0	58,3	0,03
		ж	25 (12,5;41,7)	0	83,3	
	при акинетико-ригидной форме БП	м	29,17(12,5;41,67)	0	62,5	0,56
		ж	20,83(10,42;35,42)	8,3	37,5	
	при дрожательной форме БП	м	12,5(4,17;20,83)	0	33,3	0,48
		ж	18,75(4,17;33,33)	0	66,7	
	у пациентов в возрасте до 59 лет	м	20,83(4,17;37,5)	0	58,3	0,94
		ж	18,75(4,17;33,33)	0	83,3	
	у пациентов в возрасте 60-69 лет	м	16,7 (8,3;41,7)	0	50	0,52
		ж	29,2 (8,3;37,5)	0	79,2	
	у пациентов в возрасте старше 70 лет	м	16,67(6,25;29,17)	0	62,5	0,044
		ж	25(16,67;39,58)	4,2	75	
Качество жизни в сфере стигматизации (23-26 пункты PDQ-39), баллы**		м	25 (6,3;50)	0	81,3	0,18
		ж	31,3 (12,5;56,3)	0	100	
Качество жизни в сфере физического дискомфорта (37-39 пункты PDQ-39), баллы**		м	33,3 (16,7;50)	0	91,7	0,04
		ж	41,7 (25;66,7)	0	100	

* - м — мужчины; ж — женщины;** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).

Как видно из таблицы 3.16, у мужчин с БП выявлено более низкое качество жизни в сфере общения. Кроме того, при сравнении качества жизни у пациентов с длительностью БП до пяти лет у мужчин выявлено худшее качество жизни в сфере когнитивных функций и в сфере общения. Как видно из таблицы 3.17, у женщин с БП выявлено более низкое качество жизни в сфере двигательной активности, эмоциональной сфере, а также в сфере физического дискомфорта. По общему индексу БП, качеству жизни в сферах повседневной активности, стигматизации и социальной поддержки различий между группами получено не было.

3.9. Противопаркинсоническая терапия

Суммарная доза дофаминергических препаратов вычислялась через показатель ЛЭД. Результаты оценки противопаркинсонической терапии и терапии леводопой представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Противопаркинсоническая терапия и терапия леводопой в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Количество получающих терапию пациентов, n (%)*	62 (82,7%)*	62 (82,7%)	-
Количество принимаемых препаратов **	2 (1;2)**	2 (1;2)	0,42
Длительность терапии БП, лет**	3 (2;7)	3 (1;7)	0,44
Длительность терапии леводопой, лет**	3 (1;5)	4 (1;8)	0,11
Количество принимающих леводопу пациентов, n (%)*	49 (66,2%)	42 (56%)	0,24
Количество принимающих амантадин пациентов, n (%)*	28 (37,3%)	23 (30,7%)	0,39
Количество пациентов, принимающих АДР, n (%)*	34 (45,3%)	40 (53,3%)	0,33
Суточная доза леводопы, мг**	425 (300;600)	450 (300;600)	0,42
Доза леводопы на 1 кг массы тела, мг/кг**	0,49 (0,34; 0,73)	0,68(0,44;0,92)	0,008
Общая ЛЭД препаратов на 1 кг веса, мг/кг**	6,2 (3,6; 9,6)	6,4 (4,3; 10,7)	0,35
* - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %; ** - данные указаны в виде медианы, в скобках - интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).			

Как видно из таблицы 3.18, группы не отличались между собой по количеству принимаемых препаратов, по числу принимающих препараты пациентов. По суммарной дозе принимаемых препаратов группы женщин (500 (300;700) мг) и мужчин с БП (575 (300;800) мг) также не отличались ($p=0,31$). Однако доза леводопы, приходящаяся на 1 кг массы тела, была больше у женщин с БП.

Эффективность ранее начатой противопаркинсонической терапии оценивалась с помощью шкалы оценки стабильности эффекта леводопы, шкалы оценки степени лечебного эффекта препаратов леводопы и индекса эффективности дозы леводопы. Кроме того, были подсчитаны баллы по шкале MDS-UPDRS: 4.1 — продолжительность дискинезий, 4.3 — продолжительность состояний выключения. Результаты оценки эффективности терапии и осложнений терапии представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Эффективность терапии и осложнения терапии в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Степень лечебного эффекта леводопы, балл*	1 (1;2)*	1 (1;2)	0,6
Индекс эффективности дозы леводопы, балл*	3,3 (2;5)	3 (2;3,5)	0,37
Стабильность лечебного эффекта, балл*	2 (1;3)	2 (1;3)	0,9
IV часть шкалы MDS-UPDRS: наличие моторных осложнений терапии БП у принимающих леводопу пациентов, n (%)**	11 (22,4%)*	12 (28,6%)	0,5
IV часть шкалы MDS-UPDRS: баллы у пациентов, имеющих моторные осложнения терапии БП*	5 (5; 8)	4,5 (3,5; 5,5)	0,21
Наличие дискинезий, n (%)**	4 (8,2%)	5 (11,9%)	0,55
Наличие флуктуаций, n (%)**	8 (16,3%)	8 (19%)	0,73
Продолжительность дискинезий, балл*	2,5 (1,5; 3,5)	2 (2;3)	0,9
Продолжительность состояний выключения, балл*	2 (1;2)	1,5 (1; 2,5)	0,82
* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль);			
** - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.			

Как видно из таблицы 3.19, статистически значимых отличий между группами мужчин и женщин в стабильности, степени лечебного эффекта и индексе эффективности леводопы не выявлено. То есть группы мужчин и женщин не отличались по эффективности принимаемых препаратов леводопы. Кроме того, сравниваемые группы не отличались по частоте и тяжести флуктуаций и дискинезий. Однако только в группе женщин с БП, в отличие от мужчин, была выявлена связь массы тела с тяжестью дискинезий и флуктуаций (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Связь массы тела, дозы леводопы и ЛЭД принимаемых препаратов на 1 кг массы тела с тяжестью дискинезий и флуктуаций у женщин с БП

Показатель	Коэффициент корреляции r_s		
	IV часть шкалы MDS-UPDRS, баллы	Тяжесть дискинезий (4.1-4.2 пункты шкалы MDS-UPDRS)	Тяжесть флуктуаций (4.3-4.6 пункты шкалы MDS-UPDRS)
Масса тела (кг)	-	-0,95, $p=0,014$	-
Доза леводопы на 1 кг массы тела, мг/кг	-	-	0,88, $p=0,004$
ЛЭД препаратов на 1 кг массы тела, мг/кг	0,72, $p=0,0081$	-	-

Как видно из таблицы 3.20, у женщин с БП выявлены прямые корреляционные связи тяжести дискинезий и флуктуаций с ЛЭД противопаркинсонических препаратов в пересчете на 1 кг массы тела, а также обратная корреляционная связь с массой тела. Таким образом, у женщин с меньшей массой тела тяжесть дискинезий и флуктуаций больше.

Результаты оценки терапии амантадином и АДР в исследуемых группах пациентов с БП представлены в таблице 3.21. Так, мужчины с БП принимали амантадин и АДР в более высоких дозах, чем женщины с БП.

Таблица 3.21 – Терапия амантадином и АДР в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр		Пол*	Ме (25%;75%)**	Ми- нимум	Мак- симум	Значе- ние р
Суточная доза амантадина, мг**	в общей группе	м	200 (200;300)**	100	300	0,08
		ж	200 (100;300)	100	300	
	у пациентов со II стадией по шкале Хен и Яра	м	300 (200; 300)	200	300	0,022
		ж	200 (150; 250)	100	300	
	у пациентов с III-IV стадиями по шкале Хен и Яра	м	200 (200; 300)	100	300	0,81
		ж	300 (100; 300)	100	300	
	у пациентов с сочетанной формой БП	м	250 (200; 300)	100	300	0,02
		ж	200 (100; 300)	100	300	
	у пациентов с акинетико- ригидной формой БП	м	200 (100; 300)	100	300	0,54
		ж	250 (200; 300)	200	300	
	Доза амантадина на 1 кг массы тела, мг/кг**	м	2,5 (2,2; 3,4)	1,11	3,85	0,61
		ж	2,8 (2; 4,1)	1,06	4,69	
Суточная доза АДР (в ЛЭД), мг**	в общей группе	м	250 (150;300)	40	320	0,17
		ж	150 (100;300)	40	320	
	при дебюте БП до 59 лет	м	300 (160; 300)	50	320	0,024
		ж	150 (100; 300)	40	300	
	при дебюте БП в 60-69 лет	м	150 (50; 300)	40	320	0,3
		ж	150 (150; 300)	100	320	
	при дебюте БП после 70 лет	м	150 (100; 150)	100	300	0,039
		ж	62,5 (50; 75)	50	75	
ЛЭД АДР на 1 кг веса, мг/кг**		м	2,6 (1,7; 3,5)	0,47	3,85	0,39
		ж	2,3 (1,6; 3,9)	0,53	5,77	

* - м — мужчины; ж — женщины;

** - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).

3.10. Уровень основных половых гормонов у мужчин

У 45 мужчин с БП был определен уровень основных половых гормонов в сыворотке крови (ФСГ, ЛГ, тестостерон и пролактин). Результаты анализов представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Уровень основных половых гормонов в исследуемой группе мужчин с БП

Половой гормон	Медиана (25%; 75%)*	Минимум	Максимум	Диапазон референтных значений
ФСГ, мМЕд/мл*	6,9 (4,8; 10,5)*	1,6	16,3	1,27-19,26
ЛГ, мМЕд/мл*	4,6 (3,1; 6,4)	0,8	16,1	1,24-8,62
Тестостерон, нмоль/л*	13,9 (10,4; 19,9)	4,3	48,7	6,07-27,1
Пролактин, мкг/л*	8,7 (6,2; 9,7)	0,4	13,0	3,48-19,38

* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й проценты).

По результатам анализов, уровень ФСГ у мужчин с БП не выходил за пределы диапазона референтных значений (рисунок 3.20).

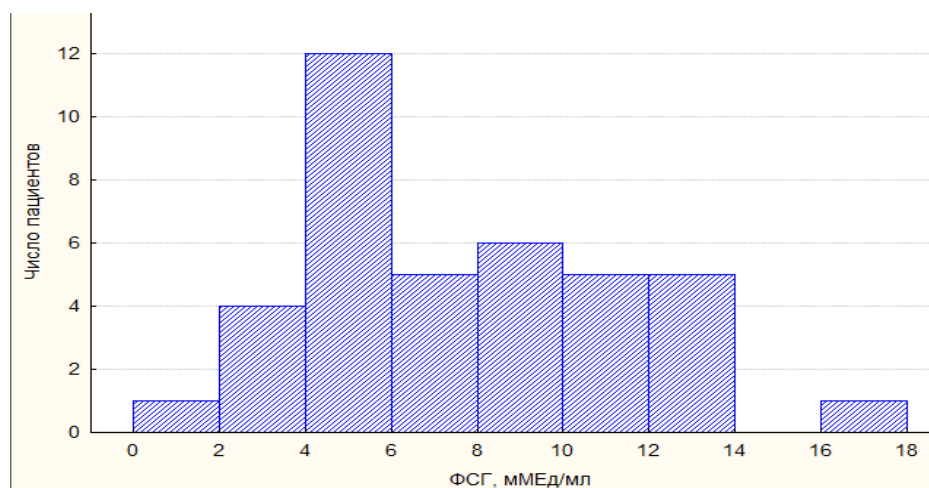


Рисунок 3.20 — Уровень ФСГ у мужчин с БП

У 15,9% мужчин уровень ЛГ был выше референтных значений (рисунок 3.21). Уровень ЛГ в группе мужчин с БП положительно коррелировал с уровнем ФСГ (коэффициент корреляции 0,44, $p=0,0047$) и уровнем тестостерона (коэффициент корреляции 0,44, $p=0,0041$).

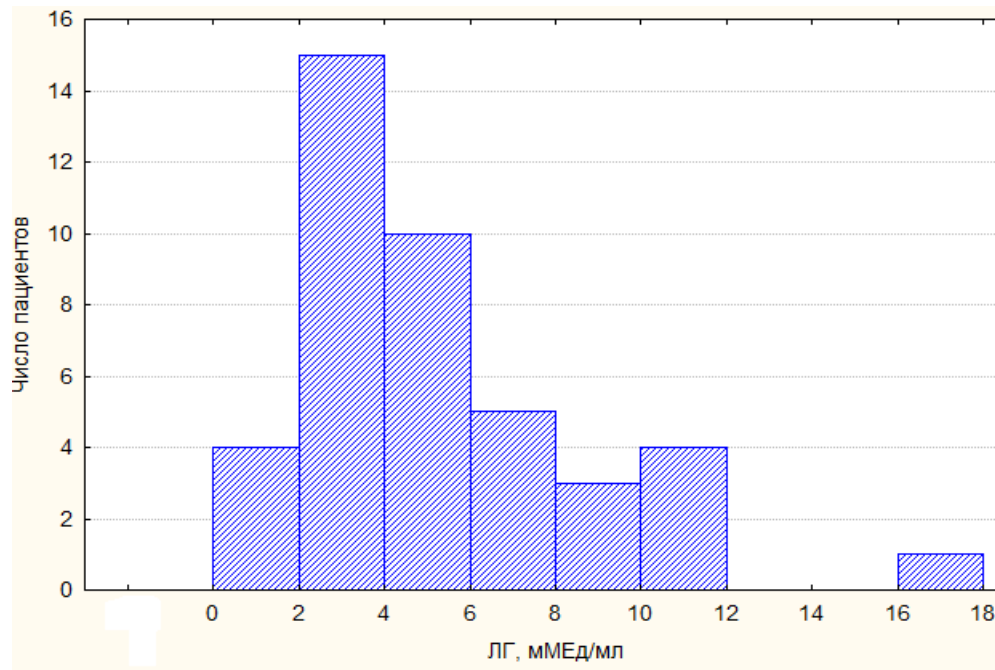


Рисунок 3.21 — Уровень ЛГ у мужчин с БП

У 4,4% мужчин уровень тестостерона был ниже референтных значений, и еще у 4,4% мужчин уровень тестостерона был выше референтных значений (рисунок 3.22).

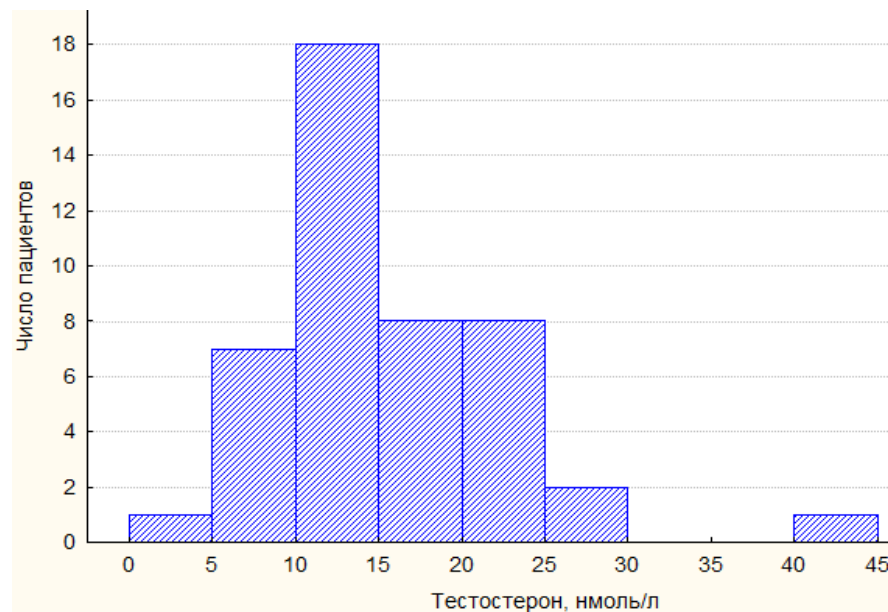


Рисунок 3.22 — Уровень тестостерона у мужчин с БП

У 8,3% мужчин уровень пролактина был ниже референтных значений (рисунок 3.23).

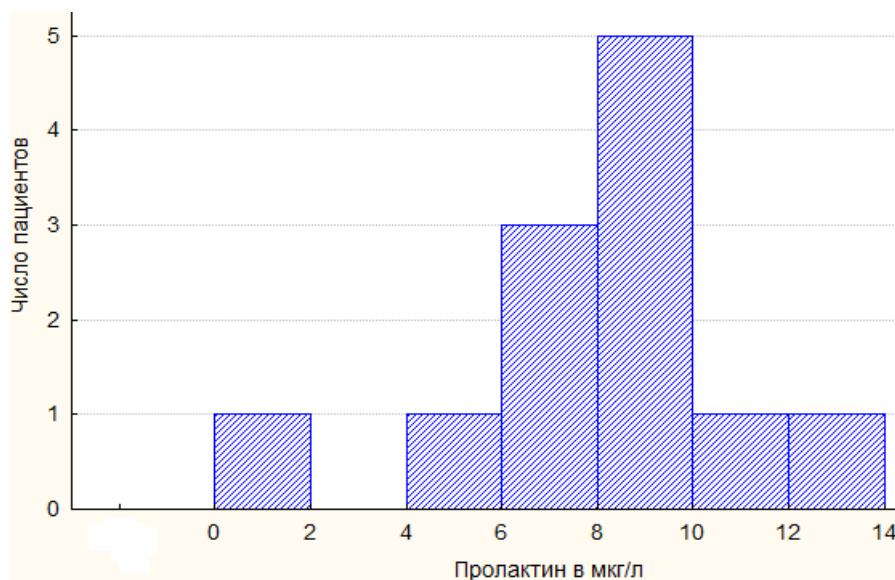


Рисунок 3.23 — Уровень пролактина у мужчин с БП

Мужчины с БП были поделены на подгруппы в зависимости от возраста, от возраста дебюта, длительности заболевания, стороны начала, формы заболевания и стадии БП по шкале Хен и Яра. Однако различий в уровне основных половых гормонов между подгруппами мужчин выявлено не было ($p > 0,05$). Поэтому поиск корреляционных связей уровня основных половых гормонов с клиническими показателями проводился для всей группы мужчин, а не для отдельных подгрупп.

В группе мужчин с БП был выявлен ряд корреляционных связей уровня половых гормонов с различными показателями. Результаты представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 — Корреляционные связи уровня половых гормонов с клиническими показателями у мужчин

Показатель	Коэффициент корреляции r_s			
	ФСГ	ЛГ	Тестостерон	Про-лактин
Шкала MDS-UPDRS (баллы)	-0,9,p=0,037	-	-0,33,p=0,029	-
I часть шкалы MDS-UPDRS (баллы)	-	-	-0,32,p=0,03	0,88, p=0,009
II часть шкалы MDS-UPDRS (баллы)	-0,56,p=0,038	-	-0,71,p=0,034	0,8, p=0,031
III часть шкалы MDS-UPDRS (баллы)	-	-	-0,67,p=0,049	-
Аксиальные нарушения (баллы)	-	-0,77,p=0,041	-	-
Ригидность (баллы)	-	-0,48,p=0,031	-	-
Гипокинезия (баллы)	-	-	-0,97,p=0,0048	-
Тремор (баллы)	-	-0,62,p=0,018	-	-
Постуральный и кинетический тремор (баллы)	-0,64,p=0,014	-	-0,5,p=0,03	-
Тремор покоя (баллы)	-	-0,54,p=0,045	-	-
Фонетическая речевая активность (баллы)	0,5,p=0,033	-	-	-
Семантическая речевая активность (баллы)	-	-	0,56,p=0,025	-
ЧПС (баллы)	-	-	0,39,p=0,024	-
Тест часов (баллы)	-	-	0,69,p=0,003	-
Шкала вегетативных нарушений (баллы)	-0,41,p=0,04	-	-	-
Нарушение опорожнения мочи (пункт 3.2 шкалы вегетативных нарушений), баллы	-	-	-0,41,p=0,012	-
Нарушение потенции (пункт 3.1 шкалы вегетативных нарушений), баллы	-	-	-	0,8, p=0,032
Нарушения функций ЖКТ (баллы)	-0,59,p=0,045	-0,56,p=0,045	-	-
Ортостатическая гипотензия (баллы)	-0,52,p=0,027	-	-	-
Субшкала депрессии (баллы)	-0,34,p=0,037	-0,82,p=0,023	-	-
Субшкала тревоги (баллы)	-	-	-0,54,p=0,029	-
Апатия (1.5 пункт MDS-UPDRS), баллы	-	-	-0,3,p=0,049	-
Усталость (1.13 пункт шкалы MDS-UPDRS), баллы	-0,55,p=0,043	-	-0,34,p=0,022	0,6, p=0,04
Нарушения сна (1.7 пункт шкалы MDS-UPDRS), баллы	-0,93, p=0,0021	-0,67,p=0,009	-	0,77, p=0,042
Шкала QUIP-short (баллы)	-	-	-0,57,p=0,014	-

Как видно из таблицы 3.23, уровень ФСГ у мужчин имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести состояния, тяжести моторных, вегетативных, аффективных и диссомнических нарушений и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений. Таким образом, более низкий уровень ФСГ связан с большей тяжестью состояния и с большей тяжестью моторных и немоторных нарушений.

Уровень ЛГ у мужчин имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести моторных, вегетативных, аффективных и диссомнических нарушений. Таким образом, более низкий уровень ЛГ связан с большей тяжестью моторных и немоторных симптомов.

Уровень пролактина у мужчин имеет прямые корреляционные связи с показателями тяжести состояния, тяжести вегетативных, аффективных и диссомнических нарушений. Таким образом, более высокий уровень пролактина связан с большей тяжестью состояния и с большей тяжестью немоторных нарушений.

Уровень тестостерона у мужчин имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести моторных, вегетативных, аффективных нарушений и ИКН и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений. Таким образом, более низкий уровень тестостерона связан с большей тяжестью состояния, большей тяжестью моторных и немоторных симптомов.

Кроме того, уровень тестостерона у мужчин имеет умеренную обратную корреляционную связь с показателем тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS.

С помощью линейного множественного регрессионного анализа нами была построена модель зависимости тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS от уровня тестостерона и других показателей у мужчин исследуемой группы (n=45). Данные регрессионного анализа представлены в таблицах 3.24 и 3.25.

Таблица 3.24 — Корреляционные связи зависимой и независимых переменных регрессионного уравнения

Переменная	MDS-UPDRS (баллы)	Длительность БП, лет	HADS-депрессия (баллы)	Тестостерон (нмоль/л)
MDS-UPDRS (баллы)	-	0,46, $p=0,000039$	0,54, $p<0,00001$	-0,33, $p=0,029$
Длительность БП, лет	0,46, $p=0,000039$	-	0,14, $p=0,25$	0,028, $p=0,86$
Тестостерон (нмоль/л)	-0,33, $p=0,029$	0,028, $p=0,86$	-0,13, $p=0,39$	-
<i>Примечание: данные указаны в виде r_s, p; r_s – коэффициент корреляции, p – вероятность нулевой гипотезы для каждого коэффициента корреляции</i>				

Таблица 3.25 — Характеристики независимых переменных регрессионного уравнения

Переменная	Стандартизованный коэффициент уравнения beta	Стандартная ошибка коэффициента beta	Нестандартизованный коэффициент уравнения регрессии b	Стандартная ошибка коэффициента b	Значение p
Длительность БП, лет	0,5	0,1	4,01	0,81	0,000014
HADS-депрессия (баллы)	0,38	0,1	2,04	0,55	0,00067
Тестостерон (нмоль/л)	-0,25	0,099	-0,84	0,33	0,014

Уравнение регрессии: MDS-UPDRS (баллы) = 52,11 + 4,01*длительность БП (лет) + 2,04*HADS-депрессия (баллы) – 0,84*тестостерон (нмоль/л), то есть:

- длительность БП и выраженность депрессии оказывают прямое, а уровень тестостерона – обратное влияние на тяжесть состояния у мужчин;
- увеличение длительности БП на 1 год у мужчин соответствует увеличению тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS на 4,01 балла;
- увеличение выраженности депрессии по шкале HADS на 1 балл у мужчин соответствует увеличению тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS на 2,04 балла;
- увеличение уровня тестостерона на 1 нмоль/л у мужчин соответствует уменьшению тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS на 0,84 балла.

Коэффициент множественной детерминации R^2 составил 0,6122. Таким образом, вклад длительности БП, выраженности депрессии и уровня тестостерона в изменение тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS у мужчин составляет 61,22%.

3.11. Уровень основных половых гормонов у женщин

У 40 женщин с БП в периоде постменопаузы был определен уровень основных половых гормонов в сыворотке крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиол и пролактин). Результаты анализов представлены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 — Уровень основных половых гормонов в исследуемой группе женщин с БП

Половой гормон	Медиана (25%; 75%)*	Минимум	Максимум	Диапазон референсных значений
ФСГ, мМЕд/мл*	62,9 (46,8; 81,8)*	8,3	118,8	23-116,3
ЛГ, мМЕд/мл*	25,8 (21; 32,5)	3,6	65,2	15,9-54
Эстрадиол, пмоль/л*	58 (36,7; 84,4)	0,8	205,6	0-118
Пролактин, мкг/л*	3,1 (0,7; 4,9)	0,2	7,7	2,1-17,7
* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).				

По результатам анализов, у 9,5% женщин с БП уровень ФСГ был ниже, а у 2,4% - выше референсных значений (рисунок 3.24). Уровень ФСГ в группе женщин с БП положительно коррелировал с уровнем ЛГ (коэффициент корреляции 0,6, $p=0,000054$) и уровнем пролактина (коэффициент корреляции 0,66, $p=0,038$).

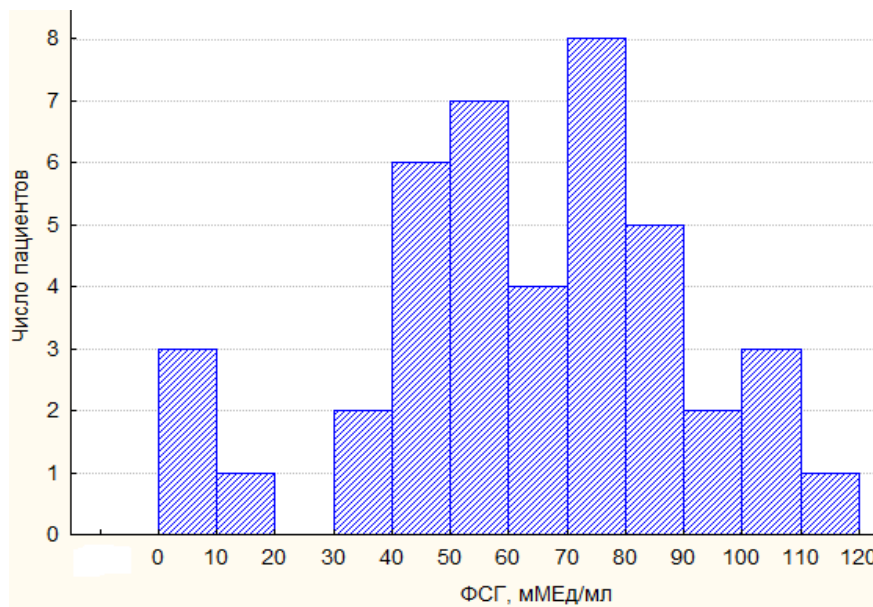


Рисунок 3.24 — Уровень ФСГ у женщин с БП

У 16,7% женщин уровень ЛГ был ниже, а у 4,8% - выше референтных значений (рисунок 3.25).

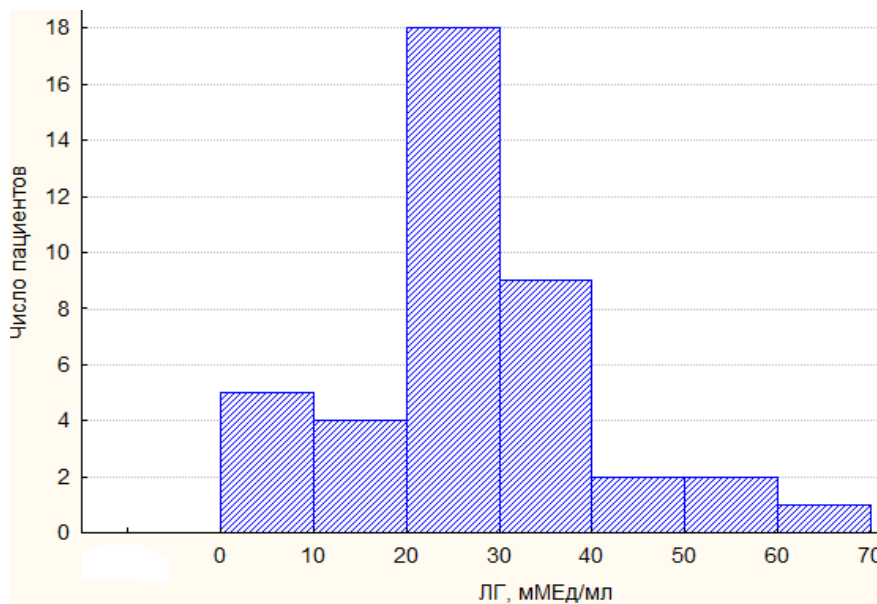


Рисунок 3.25 — Уровень ЛГ у женщин с БП

У 9,5% женщин уровень эстрадиола был выше референтных значений (рисунок 3.26).

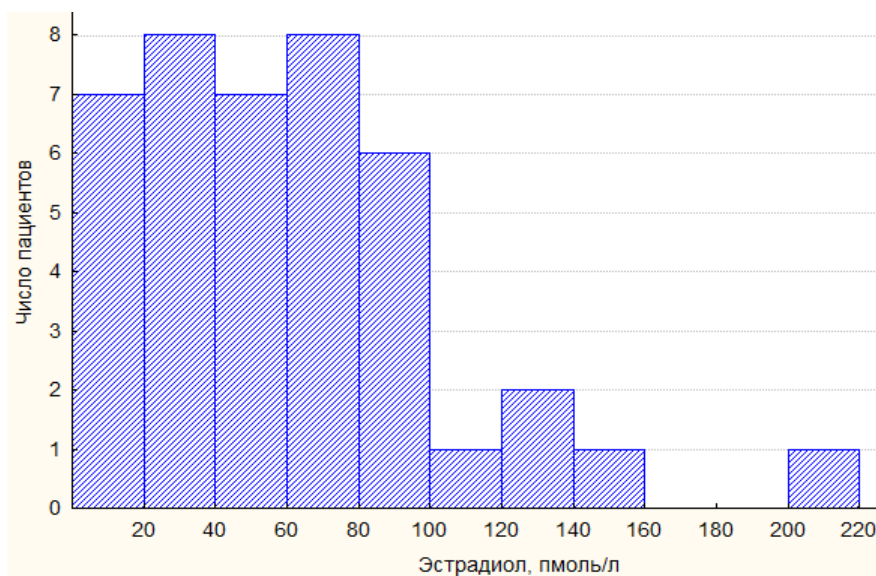


Рисунок 3.26 — Уровень эстрадиола у женщин с БП

У 57,1% женщин уровень пролактина был ниже референтных значений (рисунок 3.27).

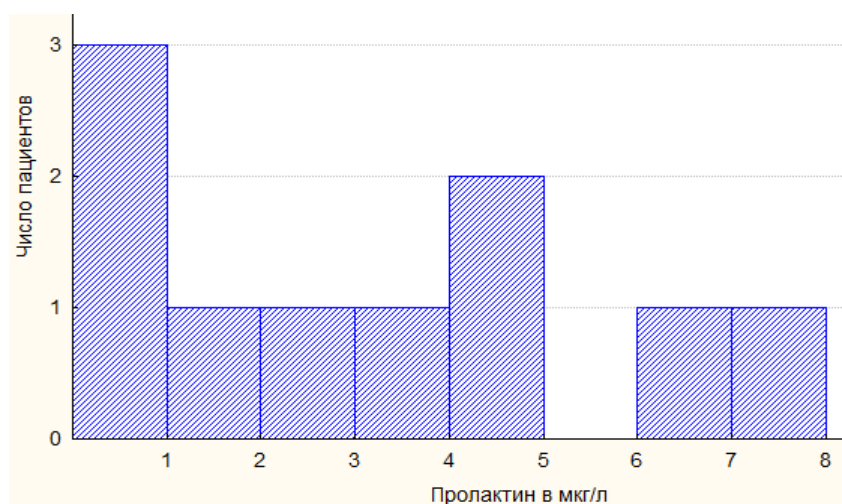


Рисунок 3.27 — Уровень пролактина у женщин с БП

Женщины с БП были поделены на подгруппы в зависимости от возраста, от возраста дебюта, длительности заболевания, стороны начала, формы заболевания и стадии БП по шкале Хен и Яра. Однако различий в уровне основных половых гормонов между подгруппами женщин выявлено не было ($p > 0,05$). Поэтому поиск

корреляционных связей уровня основных половых гормонов с клиническими показателями проводился для всей группы женщин, а не для отдельных подгрупп.

В группе женщин с БП был выявлен ряд корреляционных связей уровня половых гормонов с различными показателями. Результаты представлены в таблице 3.27.

Таблица 3.27 — Корреляционные связи уровня половых гормонов с клиническими показателями у женщин

Показатель	Коэффициент корреляции r_s			
	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол	Пролактин
Аксиальные нарушения (баллы)	-	0,66, $p=0,016$	-	-
Ригидность (баллы)	-	0,55, $p=0,043$	-	-
Постуральная неустойчивость (баллы)	-	-	-0,31, $p=0,047$	-
Постуральный и кинетический тремор (баллы)	-	0,81, $p=0,049$	-	-
Тремор покоя (баллы)	-	-	-0,56, $p=0,018$	-
Фонетическая речевая активность (баллы)	0,49, $p=0,035$	-	-	0,89, $p=0,041$
Семантическая речевая активность (баллы)	-	-	0,49, $p=0,029$	0,72, $p=0,02$
ЧПС (баллы)	-	-	0,64, $p=0,018$	-
Тест 5 слов (баллы)	-	-	0,39, $p=0,023$	-
Нарушение опорожнения мочи (3.2 пункт шкалы вегетативных нарушений), баллы	-	0,58, $p=0,011$	0,61, $p=0,041$	-
Нарушение функций ЖКТ (баллы)	-0,35, $p=0,043$	-	0,73, $p=0,0016$	-0,67, $p=0,035$
Нарушение функций CCC (баллы)	-0,49, $p=0,042$	-	0,36, $p=0,036$	-
Апатия (1.5 пункт шкалы MDS-UPDRS), баллы	-	-	0,62, $p=0,0037$	-
Субшкала тревоги (баллы)	-	-	-0,55, $p=0,0013$	-
Субшкала депрессии (баллы)	-	-	-0,71, $p=0,0014$	-
Галлюцинации (1.2 пункт шкалы MDS-UPDRS), баллы	-	0,59, $p=0,027$	0,7, $p=0,025$	-
Дневная сонливость (баллы)	-0,31, $p=0,042$	-	-	-
Шкала QUIP-short (баллы)	-	-	0,83, $p=0,044$	-

Как видно из таблицы 3.27, уровень ФСГ у женщин с БП имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести вегетативных и диссомнических нарушений и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений. Таким образом, более низкий уровень ФСГ у женщин с БП ассоциирован с большей тяжестью когнитивных, вегетативных и диссомнических нарушений.

Уровень ЛГ у женщин с БП имеет прямые корреляционные связи с показателями тяжести моторных, вегетативных нарушений и степенью выраженности галлюцинаций. Таким образом, более низкий уровень ЛГ у женщин с БП ассоциирован с меньшей тяжестью моторных, вегетативных нарушений и с меньшей выраженностью галлюцинаций.

Уровень эстрадиола у женщин с БП имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести моторных нарушений, тревоги и депрессии и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений. С другой стороны, уровень эстрадиола у женщин имеет прямые корреляционные связи с показателями тяжести вегетативных нарушений, апатии, галлюцинаций и ИКН. Таким образом, более низкий уровень эстрадиола связан с большей тяжестью моторных, когнитивных нарушений, с более выраженной тревогой и депрессией и, в то же время, с меньшей тяжестью вегетативных нарушений, меньшей выраженностью апатии, галлюцинаций и ИКН.

Уровень пролактина у женщин с БП имеет обратную корреляционную связь с показателями тяжести вегетативных нарушений и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений. Таким образом, более низкий уровень пролактина ассоциирован с большей тяжестью когнитивных и вегетативных нарушений.

В группе женщин с БП также была проведена оценка возраста менопаузы и длительности репродуктивного периода – показателей, коррелирующих с

длительностью действия женских половых гормонов. Длительность репродуктивного периода оценивалась как разность между возрастом менопаузы и возрастом менархе. Результаты оценки представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Возраст менопаузы и длительность репродуктивного периода у женщин с БП

Параметр	Медиана (25%; 75%)*	Минимум	Максимум
Возраст менопаузы, лет*	50 (48; 53)*	36	60
Длительность репродуктивного периода, лет*	37 (34; 40)	22	50
* - данные указаны в виде медианы, в скобках приведен интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль).			

Однако корреляционных связей возраста менопаузы и длительности репродуктивного периода с клиническими показателями БП у женщин выявлено не было. Кроме того, каких-либо различий клинических показателей БП между женщинами с экстирпацией матки в анамнезе и без нее также получено не было. Таким образом, длительность действия эстрадиола в репродуктивном периоде, судя по полученным данным, не оказывает влияния на течение БП у женщин.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Гендерный фактор играет важную роль в развитии БП. В различных исследованиях описаны гендерные особенности моторных и немоторных симптомов БП, качества жизни и повседневной активности при БП, а также половые различия в эффективности, и переносимости противопаркинсонических лекарственных средств. Однако зависимость многих клинических аспектов БП от гендерного фактора, по данным различных исследований, составляет предмет дискуссии. Кроме того, в литературе имеется крайне мало данных о зависимости клинических характеристик БП от гормонального фона. Результаты, полученные в нашем исследовании, были сопоставимы с ранее опубликованными данными и, кроме того, позволили выявить другие клинические особенностей БП и оценить влияние уровня половых гормонов на течение БП у мужчин и женщин.

Возраст дебюта БП

Данные о гендерных особенностях возраста дебюта БП противоречивы. Так, Наахта С.А. и соавт. [75] и Катунина Е.А. и соавт. [6] выявили более ранний возраст дебюта БП у мужчин, что авторы объясняют более высоким уровнем дофамина в стриатуме на момент манифестации заболевания у женщин по сравнению с мужчинами, по данным ПЭТ. В то же время, по данным Страчунской Е.Я., у женщин заболевание манифестирует раньше, в среднем, в возрасте 50-59 лет, тогда как у мужчин — в 60-69 лет [21].

Однако большинство авторов, в частности Baba Y. и соавт. [33], Augustine E.F. и соавт. [31], Kovacs M. и соавт. [97], Быканова М. А. и соавт. [1], Жукова И. А. и

соавт. [4] а также Сапронова М.Р. и соавт. [19] указывают на отсутствие отличий в возрасте дебюта БП у мужчин и женщин. В нашей работе группы мужчин и женщин с БП также не отличались по возрасту дебюта заболевания. Однако в нашей работе дополнительно было проведено сравнение пациентов по отдельным возрастным подгруппам. При сравнении пациентов с дебютом заболевания до 59 лет у мужчин был выявлен меньший возраст дебюта БП. При сравнении же пациентов с дебютом заболевания от 60 лет меньший возраст дебюта БП был выявлен у женщин.

Кроме того, в нашей работе были получены различия между группами мужчин и женщин в структуре возраста дебюта БП. Так, в возрасте от 60 до 69 лет БП чаще манифестировала у женщин, тогда как после 70 лет БП чаще манифестировала у мужчин. В возрасте до 59 лет заболевание дебютировало у равного количества мужчин и женщин.

С учетом полученных в нашем исследовании результатов, возможно предположить, что неоднозначность данных различных авторов о возрасте дебюта у мужчин и женщин объясняется слишком широким диапазоном возраста пациентов исследуемых выборок. При сравнении же пациентов по отдельным возрастным группам в большинстве исследований, включая наше, выявлена большая частота дебюта БП у мужчин после 70 лет, по сравнению с женщинами, тогда как у женщин заболевание чаще, чем у мужчин, манифестирует в 60-69 лет.

Тяжесть состояния и моторные симптомы

В литературе имеются неоднозначные данные о тяжести состояния и степени моторных нарушений у мужчин и женщин с БП. Так, по данным Lubomski M. и соавт., у мужчин отмечаются более высокие баллы по шкале UPDRS-III [109]. Ну

Т. и соавт. также выявили более выраженные моторные нарушения у мужчин с БП по шкале UPDRS-III и шкале Хен и Яра [81]. Кроме того, Iwaki H. и соавт. выявили у мужчин с БП более выраженные нарушения по шкалам UPDRS и UPDRS-III [84]. Аналогично, Lyons K.E. и соавт. выявили более выраженные моторные проявления заболевания у мужчин [112]. С другой стороны, Baba Y. и соавт. [33] не получили отличий в балльной оценке по шкале UPDRS у мужчин и женщин с БП. Аналогично, Kovacs M. и соавт. не получили различий между мужчинами и женщинами по шкале MDS-UPDRS, а также по II и III ее частям [97]. Хегай О.В. и соавт. [22] также не выявили различий в тяжести моторных нарушений у мужчин и женщин с БП по II и III частям шкалы UPDRS. Кроме того, Хегай О.В. и соавт. [22], Уоп J.-Е. и соавт. [183], Быканова М. А. и соавт. [1] а также Страчунская Е.Я. [21] не выявили гендерных особенностей по шкале UPDRS и шкале Хен и Яра. Аналогично, Сапронова М.Р. и соавт. [19], а также Жукова И. А. и соавт. [4] не получили отличий у мужчин и женщин с БП по шкале Хен и Яра.

В нашей работе в группе мужчин была выявлена большая тяжесть состояния по шкале MDS-UPDRS, а также большая тяжесть моторных симптомов болезни согласно II и III частям шкалы MDS-UPDRS. Аналогично предыдущим исследованиям, нами не было выявлено различий между группами мужчин и женщин в степени моторных нарушений по шкале Хен и Яра.

Данные различных исследований о гендерных особенностях проявления моторных симптомов БП также противоречивы. Так, Gao L. и соавт. выявили преобладание тремора у женщин с БП [67]. Садеков Р.А. и соавт. также выявили у женщин большую выраженность и частоту встречаемости тремора, а у мужчин — ригидности. Авторы также отмечают преобладание правосторонней симптоматики у мужчин, а левосторонней у женщин [17]. Согласно данным Baba Y. и соавт. [33], а также Szewczyk-Krolkowski K. и соавт. [166], у женщин чаще отмечаются поструральные нарушения, а у мужчин — ригидность. Kovacs M. и соавт. выявили у женщин более выраженные поструральные нарушения и нарушения ходьбы [97]. С

другой стороны, Augustine E.F. и соавт. не выявили отличий в выраженности нарушений ходьбы у мужчин и женщин с БП [31].

В нашей работе из моторных симптомов у мужчин были выявлены более выраженные ригидность, нарушения ходьбы и аксиальные и постуральные нарушения. Различий между группами мужчин и женщин в структуре заболевания по стороне начала БП, а также выраженности тремора нами выявлено не было.

Учитывая данные других исследователей и наши результаты, возможно предположить, что, в целом, тяжесть течения БП по шкале MDS-UPDRS и выраженность моторных симптомов у мужчин больше, чем у женщин. Как правило, в клинической картине из моторных симптомов у мужчин более выражена ригидность.

Темп прогрессирования БП

Оценке темпа прогрессирования БП у мужчин и женщин посвящены лишь единичные публикации. Так, Liu R. и соавт. [108], а также Iwaki H. и соавт. [84] выявили более быстрый темп прогрессирования БП у мужчин, по сравнению с женщинами. Аналогично, в работе Наахта С.А. и соавт. у мужчин отмечался более быстрый темп прогрессирования моторных симптомов [75]. С другой стороны, Abraham D.S. и соавт. [25], а также Жукова И. А. и соавт. [4] не получили различий в темпе прогрессирования БП у мужчин и женщин. Кроме того, Song Y. и соавт. [165] не выявили различий в темпе прогрессирования моторных симптомов у мужчин и женщин в первые годы течения БП. Неоднозначность результатов различных исследований можно объяснить применением разных методов оценки темпа прогрессирования БП в разных работах.

В нашей работе темп прогрессирования БП оценивался по времени достижения III стадии заболевания по шкале Хен и Яра. При этом различий между группами мужчин и женщин получено не было. Однако при сравнении пациентов с длительностью БП до десяти лет у мужчин выявлена большая тяжесть моторных нарушений по III части шкалы MDS-UPDRS, включая большие аксиальные нарушения и ригидность в конечностях. То есть, по нашим данным, темп прогрессирования моторных симптомов в первые десять лет заболевания больше у мужчин, по сравнению с женщинами.

Учитывая результаты, полученные в нашем исследовании, а также данные большинства других исследователей, возможно предположить, что для мужчин с БП, как правило, характерен более быстрый темп прогрессирования БП, в том числе более быстрый темп прогрессирования моторных симптомов.

Кроме того, в нашем исследовании у большинства (70%) мужчин с длительностью БП от шести до десяти лет выявлялась III стадия БП, а у 25% - II стадия БП по шкале Хен и Яра. В то же время, у большинства (50%) женщин с длительностью БП от шести до десяти лет выявлялась II стадия БП, а у 35% - III стадия БП по шкале Хен и Яра. То есть, по нашим данным, за первое десятилетие болезни у мужчин чаще, чем у женщин, развивается третья стадия БП по шкале Хен и Яра, что отражает более быстрый темп прогрессирования заболевания в первые десять лет у мужчин, по сравнению с женщинами.

В нашем исследовании также была проведена оценка темпа прогрессирования немоторных симптомов в первые пять лет заболевания. При этом у мужчин с длительностью БП до пяти лет были выявлены более выраженные когнитивные нарушения, апатия, РПБДГ и вегетативные нарушения, включая нарушения мочеиспускания, запоры, нарушение потенции и сердечно-сосудистые нарушения. По степени выраженности других аффективных нарушений, других диссомнических нарушений импульсивно-компульсивных и психотических

нарушений в первые пять лет заболевания исследуемые группы мужчин и женщин с БП не отличались.

Данные литературы о темпе прогрессирования немоторных симптомов БП немногочисленны. Так, Iwaki H. и соавт. [84], Szewczyk-Krolikowski K. и соавт. [166], Cholerton B. и соавт. [51] выявили более быстрый темп прогрессирования когнитивных симптомов у мужчин, что согласуется с результатами нашего исследования.

Из вегетативных симптомов Picillo M. и соавт. [133] и Liu R. и соавт. [108] выявили более выраженные нарушения потенции у мужчин в первые годы БП, что согласуется с результатами нашего исследования. Liu R. и соавт. [108] выявили большую выраженность запоров в первые годы заболевания у женщин, тогда как в нашем исследовании более выраженные запоры в первые пять лет заболевания были выявлены у мужчин.

Из аффективных симптомов Song Y. и соавт. [165] выявили более выраженную депрессию, а Liu R. и соавт. [108] – тревогу у женщин в первые годы течения БП, что отличается от результатов нашего исследования. Аналогично результатам нашего исследования, Pedersen K.F. и соавт. [129] выявили большую выраженность апатии у мужчин в первые годы течения БП.

Szewczyk-Krolikowski K. и соавт. [166], Liu R. и соавт. [108] выявили большую частоту РПБДГ у мужчин в первые годы заболевания, что согласуется с результатами нашего исследования.

Немоторные симптомы. Когнитивные симптомы

По данным различных исследований, гендерные особенности отмечаются и со стороны немоторных проявлений БП. Так, Василенко А.Ф. отмечает преобладание

общей частоты немоторных симптомов у мужчин (по данным шкалы MDS-UPDRS) [2]. С другой стороны, Kovacs M. и соавт. (2016) выявили более выраженные немоторные проявления БП у женщин по I части шкалы MDS-UPDRS [97]. В нашей работе при сравнении пациентов, имеющих II стадию БП по шкале Хен и Яра, у женщин была выявлена большая тяжесть немоторных симптомов болезни согласно части I шкалы MDS-UPDRS.

Данные литературы по гендерным особенностям когнитивных симптомов противоречивы. Так, Liu R. и соавт. выявили более выраженные когнитивные нарушения у мужчин с БП, особенно со стороны функции памяти [108]. Аналогично, Szewczyk-Krolkowski K. и соавт. выявили более выраженные когнитивные нарушения у мужчин с БП, в том числе в тестах семантической и фонетической речевой активности [166]. Кроме того, Bayram E. и соавт. выявили худшие результаты у мужчин с БП в тестах запоминания слов и речевой активности [37]. Аналогично, Dahodwala N. и соавт. обнаружили худшие результаты у мужчин с БП в тесте запоминания 5 слов [58]. Iwaki H. и соавт. также выявили более выраженные когнитивные нарушения у мужчин с БП [84].

Напротив, Song Y. и соавт. [165], а также Gao L. и соавт. [67] выявили более выраженные когнитивные нарушения у женщин с БП. Кроме того, Riedel O. и соавт. отмечают, что женщины набирают более низкие баллы в тесте рисования часов [148]. Аналогично, Gao L. и соавт. [67], Liu R. и соавт. [108], а также Bayram E. и соавт. [37] выявили более выраженные нарушения зрительно-пространственных функций у женщин. С другой стороны, в работе Cronin-Golomb A. и соавт. не было получено различий в дефиците зрительно-пространственных функций у женщин и мужчин с БП [57].

В нашей работе была выявлена более низкая фонетическая и семантическая речевая активность, а также меньшее значение СРК у мужчин с БП. Кроме того, у мужчин были получены более низкие баллы в тестах на запоминание 5 слов и 12

картинок. Таким образом, в нашей работе были выявлены более выраженные когнитивные нарушения у мужчин с БП.

Несмотря на неоднозначность данных о гендерных особенностях когнитивных симптомов, возможно предположить, что у мужчин и женщин в разной степени нарушаются различные когнитивные функции. Так, у мужчин отмечаются более выраженные нарушения регуляторных функций, тогда как у женщин чаще нарушаются зрительно-пространственные функции. Неоднозначность результатов при оценке когнитивных функций в целом можно объяснить наличием у пациентов ряда других симптомов, влияющих на когнитивные функции. Так, наличие у пациентов депрессии, которая, по данным большинства авторов, чаще присутствует у женщин с БП, негативно влияет на когнитивные функции, что может проявляться более низкими результатами в когнитивных тестах. В то же время, наличие двигательного дефицита, который, как правило, более выражен у мужчин с БП, также может создавать дополнительные неудобства у пациентов при выполнении когнитивных тестов и негативно сказываться на их результатах. Возможно предположить, что для выявления более однозначных результатов необходимо проводить сравнение мужчин и женщин в группах, сопоставимых по тяжести моторных нарушений, степени выраженности депрессии и другим симптомам, потенциально влияющим на когнитивные функции.

Вегетативные нарушения

Согласно данным Хегай О. В. и соавт. [22], более выраженные вегетативные нарушения отмечаются у мужчин с БП, что согласуется с нашими данными.

По данным подавляющего большинства исследований, у мужчин отмечается более выраженное нарушение половой функции [17, 74, 97, 108, 116, 133, 163], что согласуется с полученными нами результатами.

Nicoletti A. и соавт. [121] отмечают более выраженные нарушения функций ЖКТ у женщин с БП, тогда как в нашем исследовании более выраженные гастроэнтерологические нарушения были выявлены у мужчин, включая более выраженные запоры. Садеков Р.А. и соавт. также выявили преобладание запоров у мужчин с БП [17]. С другой стороны, Liu R. и соавт. [108], а также Martinez-Martin P. и соавт. [116] выявили преобладание запоров у женщин с БП.

Тяжесть симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, по данным Solla P. и соавт., а также Kovacs M. и соавт., выше у женщин с БП [97, 163]. Кроме того, Kovacs M. и соавт. выявили преобладание ортостатической гипотензии у женщин [97]. С другой стороны, Садеков Р.А. и соавт. [17], а также Хегай и соавт. [22] выявили более выраженные сердечно-сосудистые нарушения у мужчин [22]. В нашем исследовании функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы между группами мужчин и женщин с БП не отличались.

Противоречивы также данные литературы по частоте встречаемости дизурических симптомов. Так, по данным Guo X. и соавт. [74], Hu T. и соавт. [81], а также Садекова Р.А. и соавт. [17], нарушение мочеиспускания чаще выявляется у мужчин, а по данным Nicoletti A. и соавт. — у женщин [121]. В нашем исследовании при оценке нарушения функций мочеиспускания из группы мужчин были исключены пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (n=8), так как данное заболевание может оказывать влияние на нарушение функций мочеиспускания у мужчин. Тем не менее, более выраженные нарушения со стороны мочевыделительной системы, включая нарушения накопления и опорожнения мочи, были выявлены в группе мужчин с БП, по сравнению с женщинами.

Аффективные симптомы

По данным большинства авторов, депрессия [18, 33, 64, 67, 81, 97, 121, 130, 163, 165] и усталость [74, 81, 116, 163] более характерны для женщин с БП. Однако van der Hoek Т.С. и соавт. [174], а также Жукова И. А. и соавт. [4] не выявили различий в частоте встречаемости депрессии у женщин и мужчин с БП. В свою очередь, Kovacs М. и соавт. не выявили гендерных особенностей в частоте и тяжести усталости при БП [97]. Более того, Хегай О. В. и соавт. [22] выявили большую выраженность депрессии у мужчин с БП.

По частоте встречаемости апатии у мужчин и женщин данные литературы также противоречивы. Так, Martinez-Martin Р. и соавт., а также Guo Х. и соавт. отмечают преобладание этого симптома у женщин [74, 163]. С другой стороны, Kovacs М. и соавт., а также Pedersen К.Ф. и соавт. выявили большую выраженность апатии у мужчин с БП [97, 129]. Следует отметить, что по данным литературы среди здорового населения депрессия [84, 130, 133] и апатия чаще выявляются у женщин, по сравнению с мужчинами [133], что ставит под вопрос преобладание этих симптомов у женщин как особенность БП.

Как и в большинстве других исследований [4, 18, 25, 67, 97, 108, 116, 158, 163] в нашем исследовании у женщин с БП была выявлена более выраженная тревога. Однако, согласно литературным данным, среди здорового населения тревога также чаще выявляется у женщин, по сравнению с мужчинами [133]. Таким образом, более выраженная тревога у женщин с БП, вероятнее всего, является частным случаем большей выраженности этого симптома у женщин в общей популяции.

Кроме того, в нашем исследовании у женщин выявлена более выраженная усталость, тогда как у мужчин отмечалась большая выраженность апатии. По выраженности депрессии различий между группами получено не было. Однако у мужчин депрессия как изолированный синдром выявлялась чаще, чем у женщин,

тогда как депрессия в сочетании с тревогой чаще выявлялась у женщин, чем у мужчин.

Импульсивно-компульсивные, психотические и диссомнические нарушения

Данные литературы по гендерным особенностям ИКН и психотических симптомов немногочисленны. Так, по результатам исследований большинства авторов, для мужчин с БП более характерна гиперсексуальность [97, 116, 134, 163], а для женщин — компульсивные покупки [97, 134], переедание [178]. В свою очередь, Василенко А.Ф. отмечает большую частоту галлюцинаций и психотических нарушений у женщин с БП [2].

В нашем исследовании у женщин с БП выявлена большая частота галлюцинаций и экстракампильного феномена. По частоте и выраженности ИКН группы мужчин и женщин с БП не отличались.

Данные литературы по гендерным особенностям диссомнических симптомов противоречивы. Так, по результатам исследований большинства авторов, дневная сонливость и РПБДГ чаще встречаются у мужчин [2, 84, 108, 116, 133, 166]. Однако Nicoletti A. и соавт. не выявили различий в частоте диссомнических симптомов у женщин и мужчин с БП [121]. Аналогично, Bjornara K.A. и соавт. [40], а также Ляшенко Е.А. [14] не получили различий в частоте встречаемости РПБДГ у мужчин и женщин.

С другой стороны, Solla P. и соавт. [163], а также Guo X. и соавт. [74] выявили большую частоту и тяжесть диссомнических симптомов у женщин. Кроме того, Mahale R. и соавт. отмечают большую частоту и выраженность нарушений сна и дневной сонливости у женщин с БП [113].

В нашем исследовании была выявлена большая частота и выраженность нарушения сна у женщин с БП. По степени выраженности дневной сонливости группы мужчин и женщин с БП не отличались. Кроме того, в группе мужчин с длительностью БП до пяти лет была выявлена большая частота РПБДГ. Стоит отметить, что среди здорового населения РПБДГ также чаще выявляется у мужчин, что ставит под вопрос большую частоту РПБДГ у мужчин как особенность БП [84].

Повседневная активность и качество жизни

Исследования повседневной активности при БП в зависимости от пола немногочисленны. Так, Gao L. и соавт. выявили большую степень ограничения повседневной активности у женщин с БП [67]. С другой стороны, Iwaki H. и соавт. выявили большее снижение и более быстрый темп снижения повседневной активности у мужчин с БП [84]. В нашем исследовании более выраженное снижение повседневной активности, в том числе в первые пять лет заболевания, также было выявлено у мужчин с БП. То есть темп снижения повседневной активности в первые пять лет болезни больше у мужчин. Более выраженное снижение повседневной активности у мужчин в нашем исследовании может быть связано со многими факторами, включая большую тяжесть состояния по шкале MDS-UPDRS, более выраженные когнитивные, вегетативные нарушения и более выраженную апатию.

Данные о качестве жизни пациентов с БП в зависимости от пола противоречивы. Так, при оценке общего индекса БП по опроснику PDQ-39 Lubomski M. и соавт. выявили худшее качество жизни у мужчин с БП [109]. С другой стороны, Colombo D. и соавт. [54], Abraham D.S. и соавт. [25], Yoon J.-E. и соавт. [183], Balash Y. и соавт. [34], а также Kovacs M. и соавт. [97] выявили худшее

качество жизни у женщин. Причем, согласно данным Fullard M.E. и соавт. (2017), худшее качество жизни у женщин выявлялось даже несмотря на меньшую тяжесть состояния и на менее выраженные моторные нарушения [66]. С другой стороны, Быканова М. А. и соавт. [1] не выявили различий между мужчинами и женщинами с БП в качестве жизни по общему индексу БП опросника PDQ-39.

В нашем исследовании также не было получено различий в качестве жизни мужчин и женщин по общему индексу БП опросника PDQ-39 а также в сферах повседневной активности, стигматизации и социальной поддержки.

Однако в остальных сферах качества жизни в нашем исследовании были выявлены гендерные особенности. Так, у женщин с БП было выявлено более низкое качество жизни в сфере двигательной активности, эмоциональной сфере, а также в сфере физического дискомфорта, что согласуется с данными Balash Y. и соавт. [34], отмечающих худшее качество жизни у женщин в эмоциональной сфере и сфере физического дискомфорта. У мужчин более низкое качество жизни выявлено в сфере качества общения и сфере когнитивных функций, что согласуется с данными Lubomski M. и соавт. [109] и Balash Y. и соавт. [34]. Кроме того, Lubomski M. и соавт. выявили худшее качество жизни у мужчин в сфере повседневной активности [109].

Таким образом, моторные и немоторные нарушения БП у мужчин и женщин влияют на разные сферы качества жизни. У мужчин, прежде всего, БП влияет на сферу общения, на их общественное признание, что также подтверждается исследованием Solimeo S., указывающей, что моторные проявления БП у мужчин способствуют нежеланию поддержания социальных контактов и участия в мероприятиях за пределами домашней сферы [162]. У женщин БП влияет, прежде всего, на качество жизни в сфере двигательной активности и в сфере физического дискомфорта. Как отмечает Solimeo S., у женщин БП оказывает влияние на более личные отношения внутри семьи, а также на выполнение домашних обязанностей [162]. Таким образом, мужчины с БП больше переживают из-за утраты своей

социальной роли в обществе, а женщины – из-за неспособности справиться с домашними обязанностями.

Кроме того, БП у женщин оказывает большее влияние на эмоциональную сферу качества жизни, что также подтверждается исследованием Hemmesch A. R. и соавт., указывающих, что маскообразное лицо создает проблемы для пациентов с БП во взаимодействии с окружающими людьми, особенно для женщин. Маскообразное лицо ограничивает выражение эмоций. В результате гипомимии выражение лица имитирует безразличие при деменции или уплощение эмоций при депрессии, что создает у собеседников ошибочное, часто негативное представление о пациенте, особенно о женщине. Причиной гендерных различий в социальной адаптации пациентов с БП является то, что на лице женщин ожидается больше экспрессии, а снижение выражения эмоций на их лице в большей степени не вписывается в социальные нормы, чем у мужчин, особенно при близких взаимоотношениях [79].

Противопаркинсоническая терапия

В различных исследованиях были выявлены неоднозначные данные о гендерных особенностях эффективности, переносимости и фармакокинетике лекарственных средств, применяемых при БП. Так, Nyholm D. и соавт. [123] выявили большую суточную дозу леводопы у мужчин с БП. В то же время, Umeh C.C. и соавт. [172], Scott B. и соавт. [158] не получили различий в суточной дозе леводопы у мужчин и женщин с БП. Аналогично, Nicoletti A. и соавт. не получили различий в ЛЭД у мужчин и женщин с БП [121]. По результатам нашего исследования, группы мужчин и женщин не отличались между собой по суммарной ЛЭД принимаемых противопаркинсонических препаратов и по суточной дозе леводопы. Однако на 1 кг массы тела у женщин с БП приходилась большая доза

леводопы. Кроме того, в нашей работе было проведено сравнение эффективности ранее начатой противопаркинсонической терапии. Однако отличий между группами мужчин и женщин в стабильности, степени лечебного эффекта и индексе эффективности леводопы выявлено не было. То есть группы мужчин и женщин не отличались по эффективности принимаемых препаратов леводопы.

Кроме того, в нашем исследовании было выявлено, что мужчины с БП принимают амантадин и АДР в более высоких дозах, чем женщины с БП. Однако частота экстракампильного феномена, который может являться побочным эффектом этих групп препаратов, была выше у женщин. Кроме того, по частоте и тяжести импульсивно-компульсивных нарушений — возможных побочных эффектов АДР и амантадина, — исследуемые группы мужчин и женщин не отличались. На основании полученных нами данных возможно предположить, что при равности дозы принимаемых АДР риск развития таких побочных эффектов, как экстракампильный феномен и ИКН, выше у женщин с БП. Эти выявленные особенности следует учитывать и дополнительно контролировать при назначении АДР и амантадина женщинам с БП. С другой стороны, по данным Joutsa J. и соавт., при приеме АДР риск развития такого побочного эффекта, как ИКН, выше у мужчин с БП [90].

Неоднозначны и данные литературы о гендерных особенностях таких моторных осложнений лекарственной терапии БП, как дискинезии и флуктуации. Согласно данным Colombo D. и соавт. [54], Lyons K.E. [112], Iwaki H. и соавт. [84], а также Baba Y. и соавт. [33], лекарственные дискинезии, вызванные леводопой, чаще встречаются у женщин. Аналогично, Kovacs M. и соавт. (2016) выявили более выраженные проявления дискинезии у женщин, несмотря на меньшие суточные дозы дофаминергических препаратов [97]. Феномен «истощения» конца дозы, по данным Colombo D. и соавт., также чаще встречается у женщин [54]. Возможным объяснением большей частоты и тяжести моторных осложнений лекарственной

терапии у женщин является более низкая масса тела и большая доза леводопы на 1 кг массы тела у женщин с БП.

С другой стороны, в работе Schrag A. и соавт. не получено значимых различий в частоте встречаемости моторных флуктуаций и дискинезий у женщин и мужчин с БП [156]. Iwaki H. и соавт. также не получили различий в частоте встречаемости и темпе прогрессирования флуктуаций у мужчин и женщин с БП [84]. Nyholm D. и соавт. [123] также не получили различий в частоте дискинезий у мужчин и женщин с БП, даже несмотря на большую суточную дозу леводопы у мужчин. Кроме того, Хегай О.В. и соавт. [22] не выявили различий в тяжести моторных осложнений противопаркинсонической терапии согласно IV части шкалы UPDRS. Аналогично, в нашей работе сравниваемые группы не отличались по частоте и тяжести флуктуаций и дискинезий. Однако только в группе женщин с БП, в отличие от мужчин, была выявлена связь массы тела с тяжестью дискинезий и флуктуаций. У женщин с БП выявлены прямые корреляционные связи тяжести дискинезий и флуктуаций с ЛЭД противопаркинсонических препаратов в пересчете на 1 кг массы тела, а также обратная корреляционная связь с массой тела. Таким образом, у женщин с меньшей массой тела тяжесть дискинезий и флуктуаций больше.

Уровень основных половых гормонов

Данные литературы о гормональном фоне у мужчин и женщин с БП немногочисленны. Поиску взаимосвязей уровня половых гормонов с клиническими проявлениями БП у мужчин и женщин посвящены лишь единичные публикации.

В нашем исследовании уровень основных половых гормонов не выходил за пределы референсных значений у большинства мужчин и женщин с БП, за исключением уровня пролактина у женщин. Последний у подавляющего

большинства обследованных женщин с БП был ниже референсных значений, что согласуется с данными Petraglia F. и соавт., выявивших пониженный уровень пролактина в плазме крови у женщин с БП [132]. Тем не менее, данные исследований уровня пролактина у пациентов с БП противоречивы. Так, Schaefer S. и соавт. [155], Kirkpatrick B. и соавт. [94], а также Winkler A.S. и соавт. [180], выявили низкие значения пролактина у пациентов с БП. В то же время, Rastembegovic A. и соавт. выявили нормальный уровень пролактина у пациентов с БП [144]. С другой стороны, Nitkowska M. и соавт. отмечают, что уровень пролактина статистически значимо выше у мужчин с БП, по сравнению с группой контроля [122].

Аналогично данным нашего исследования, Lundberg P.O. [110], Нуурпа М.Т. и соавт. [83], а также Conte-Devolx B. и соавт. [55] не выявили отклонения уровней ЛГ и ФСГ у пациентов с БП от нормы. Как и в нашей работе, в работе Bonusscelli U. и соавт. не было получено отличий в уровне ФСГ и эстрадиола у женщин с БП, по сравнению с группой контроля. Однако, в отличие от наших данных, авторы выявили более низкий уровень ЛГ у женщин с БП в постменопаузе, в сравнении со здоровыми женщинами в постменопаузе, что позволило им сделать вывод о резком снижении уровня секреции ГнРГ у женщин с БП [42].

В нашей работе впервые был проведен анализ корреляционных связей уровня ФСГ, ЛГ и пролактина у мужчин с БП с клиническими показателями. Так, согласно полученным данным, у мужчин с БП более низкий уровень ФСГ связан с большей тяжестью состояния и с большей тяжестью моторных, вегетативных, аффективных, когнитивных и диссомнических нарушений. Более низкий уровень ЛГ у мужчин с БП связан с большей тяжестью моторных, вегетативных, аффективных и диссомнических нарушений. Более высокий уровень пролактина у мужчин с БП связан с большей тяжестью состояния и большей тяжестью вегетативных, аффективных и диссомнических нарушений. Исходя из полученных результатов, можно

предположить, что уровень ФСГ, ЛГ и пролактина может быть прогностическим фактором течения БП у мужчин.

Поиску корреляционных связей уровня тестостерона у мужчин с клиническими показателями БП посвящены единичные публикации. В частности, по данным Nitkowska M. и соавт., у мужчин с БП уровень тестостерона обратно коррелирует с балльной оценкой по шкале Хен и Яра, а также с темпом прогрессирования БП. Авторы выявили положительную корреляционную связь уровня тестостерона у мужчин, имеющих БП, с балльной оценкой по шкале депрессии Бека [122]. Однако Ready R. и соавт. не выявили корреляционных связей уровня тестостерона с тяжестью депрессии, что согласуется с нашими результатами. В то же время, авторы обнаружили обратную корреляционную связь уровня тестостерона и тяжести апатии у мужчин с БП, что также согласуется с нашими результатами [147]. С другой стороны, Kenangil G. и соавт. не выявили корреляционных связей уровня тестостерона со степенью выраженности апатии и усталости у мужчин с БП [92]. Однако в нашем исследовании была выявлена обратная корреляционная связь уровня тестостерона и усталости. Кроме того, в нашем исследовании уровень тестостерона у мужчин с БП был связан с большей тяжестью состояния, большей тяжестью моторных, вегетативных, аффективных, когнитивных и импульсивно-компульсивных нарушений.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что уровень тестостерона может быть прогностическим фактором течения БП у мужчин.

Для показателя тяжести состояния у мужчин с БП в нашей работе была выявлена зависимость от уровня тестостерона, а именно: увеличение уровня тестостерона на 1 нмоль/л у мужчин соответствует уменьшению тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS на 0,84 балла. Таким образом, судя по полученным данным, можно предположить, что применение препаратов тестостерона может потенциально улучшить течение заболевания у мужчин. В самом деле, в настоящее время активно изучается возможность терапевтического применения тестостерона при БП. Так, Okun

M.S. и соавт. проводили терапию тестостероном мужчинам с БП, имеющим дефицит тестостерона, однако улучшения со стороны моторных и немоторных симптомов БП авторам выявить не удалось [124]. В то же время, Mithell E. и соавт. проводили терапию тестостероном мужчине с БП с дефицитом тестостерона и выявляли улучшение тяжести состояния пациента по шкале UPDRS, улучшение качества жизни, снижение дневной сонливости и повышение либидо спустя неделю после каждой инъекции [119]. Несмотря на потенциальный положительный эффект препаратов тестостерона на течение БП, следует учитывать возможные побочные эффекты данной терапии, включая развитие рака предстательной железы [36], рака грудной железы [89] и сердечно-сосудистые осложнения вследствие повышения числа эритроцитов [76].

Поиску корреляционных связей уровня ФСГ, ЛГ, пролактина и эстрадиола у женщин с БП с клиническими показателями посвящены единичные публикации.

Так, Bonusselli U. и соавт. выявили обратную корреляционную связь уровня ЛГ с длительностью БП и тяжестью течения БП по шкале UPDRS [42], хотя в нашем исследовании данных связей выявить не удалось. Согласно нашим данным, более низкий уровень ЛГ у женщин с БП связан с меньшей тяжестью моторных, вегетативных нарушений и с меньшей выраженностью галлюцинаций.

В нашей работе впервые был проведен анализ корреляционных связей уровня ФСГ и пролактина у женщин с БП с клиническими показателями. Так, согласно полученным данным, у женщин с БП более низкий уровень ФСГ связан с большей тяжестью когнитивных, вегетативных и диссомнических нарушений. Более низкий уровень пролактина у женщин с БП связан с большей тяжестью когнитивных и вегетативных нарушений.

Поиску корреляционных связей уровня эстрадиола у женщин с клиническими показателями БП посвящены единичные публикации. В исследовании Kompolitiki K. и соавт. не было выявлено корреляционных связей между уровнем эстрадиола и тяжестью моторных нарушений по второй и третьей части шкалы UPDRS, а также

тяжестью немоторных нарушений по первой части шкалы UPDRS [95], хотя в нашем исследовании были выявлены прямые корреляционные связи уровня эстрадиола с отдельными показателями тяжести моторных нарушений по третьей части шкалы MDS-UPDRS, а также обратные корреляционные связи с показателями тяжести апатии и галлюцинаций по первой части шкалы MDS-UPDRS. Кроме того, в нашем исследовании более низкий уровень эстрадиола был связан с большей тяжестью когнитивных нарушений, с более выраженной тревогой и депрессией и, в то же время, с меньшей тяжестью вегетативных нарушений и меньшей выраженностью ИКН. Таким образом, в нашем исследовании уровень основных половых гормонов у женщин неоднозначно отражал тяжесть клинических нарушений при БП, а именно: при одном и том же уровне половых гормонов отмечалась меньшая выраженность одних симптомов и большая выраженность других.

Учитывая возможный нейропротективный эффект эстрогена у женщин, подтвержденный в различных исследованиях, в нашей работе была проведена оценка возраста менопаузы и длительности репродуктивного периода у женщин с БП – показателей, коррелирующих с длительностью действия женских половых гормонов. Однако корреляционных связей возраста менопаузы и репродуктивного периода с клиническими показателями БП у женщин выявлено не было, что согласуется с данными Simon K.C. и соавт. [160]. Аналогично, Rugbjerg K. и соавт. не выявили связи между длительностью репродуктивного периода и риском развития БП у женщин [151].

С другой стороны, Наахта С.А. и соавт. выявили прямую корреляционную связь возраста манифестации БП у женщин с длительностью репродуктивного периода [75]. В свою очередь, Ragonese P. и соавт. выявили связь между факторами, способствующими снижению синтеза эстрогенов (короткий репродуктивный период (менее 36 лет), раннее наступление менопаузы), и развитием БП [143]. Кроме того, Yadav R. и соавт. получили прямую корреляционную связь между возрастом

манифестации БП и возрастом менопаузы, а также длительностью репродуктивного периода [182].

Более того, в некоторых исследованиях показан положительный эффект препаратов эстрогенов на течение БП. В частности, по данным Saunders-Pullman R., препараты эстрогенов уменьшают тяжесть моторных проявлений БП [154]. В исследовании Blanchet P.J. и соавт. было показано, что при применении препаратов эстрогенов у женщин с БП в постменопаузе возможно снижение суточной дозы леводопы [41]. Кроме того, по данным Marder K. и соавт., терапия эстрогенами в период постменопаузы у женщин с БП снижает риск развития деменции [114] и, по данным Tsang K.L. и соавт., оказывает модулирующий эффект на лекарственные дискинезии и моторные флуктуации [171].

Однако терапия препаратами эстрогенов имеет ряд побочных эффектов и рисков, включая рак молочной железы [127], тромбоэмболии [149], развитие желчнокаменной болезни [142], нарушение толерантности к глюкозе [153]. Учитывая результаты исследований, в том числе наше исследование, где не было выявлено влияния эстрадиола на течение БП у женщин, применение препаратов эстрогенов у женщин с БП представляется нецелесообразным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен анализ клинической значимости гендерных факторов на течение болезни Паркинсона. Выявлены большая тяжесть состояния и более выраженные моторные нарушения у мужчин с БП. Полученные данные указывают, что в возрасте 60-69 лет БП чаще дебютирует у женщин, чем у мужчин, тогда как после 70 лет БП чаще дебютирует у мужчин, чем у женщин.

По результатам исследования определено, что мужчины с БП имеют более выраженные когнитивные и вегетативные нарушения, более выраженную апатию. У мужчин депрессия присутствует чаще как изолированный синдром, чем в сочетании с тревогой. Установлено, что для женщин с БП характерны более выраженные нарушения сна, большая выраженность тревоги, усталости и галлюцинаций. У женщин депрессия чаще сочетается с тревогой, чем присутствует как изолированный синдром.

В проведенном исследовании выявлено, что у мужчин с БП в большей степени снижена повседневная активность. Показано, что мужчины с БП имеют более низкое качество жизни в сфере общения и сфере когнитивных функций. Женщины с БП имеют более низкое качество жизни в сфере двигательной активности, эмоциональной сфере и в сфере физического дискомфорта.

Выявленные гендерные особенности БП помогут не только разработать более индивидуализированный план лечения пациентов с БП, но и повысить качество жизни пациентов с БП. Таким образом, имеется ряд клинических особенностей течения БП у мужчин и женщин. Дальнейшие исследования пациентов с БП должны быть направлены на разработку более дифференцированной терапии с учетом гендерных аспектов заболевания.

Полученные данные указывают, что у мужчин уровень основных половых гормонов может быть прогностическим фактором течения БП. Более низкий

уровень тестостерона, ФСГ и ЛГ, а также более высокий уровень пролактина связаны с большей тяжестью состояния, большей тяжестью моторных и ряда немоторных симптомов, а также с меньшей повседневной активностью и худшим качеством жизни у мужчин с БП.

Построена модель зависимости тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS от уровня тестостерона и других показателей у мужчин с БП, согласно которой длительность БП и выраженность депрессии оказывают прямое, а уровень тестостерона – обратное влияние на тяжесть состояния у мужчин. Согласно построенной модели зависимости, увеличение уровня тестостерона на 1 нмоль/л у мужчин уменьшает тяжесть состояния по шкале MDS-UPDRS на 0,84 балла, что может иметь дальнейшие перспективы в разработке дополнительной терапевтической точки приложения в лечении БП у мужчин. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейших исследований, направленных на изучение возможности применения препаратов тестостерона в качестве дополнительного терапевтического лекарственного средства с целью уменьшения тяжести состояния мужчин с БП.

По результатам исследования определено, что у женщин уровень основных половых гормонов неоднозначно отражает тяжесть клинических нарушений при БП. Более низкий уровень эстрадиола ассоциирован с более выраженными моторными, когнитивными нарушениями, с более выраженной тревогой и депрессией и, в то же время, с меньшей тяжестью вегетативных нарушений, меньшей выраженностью апатии, галлюцинаций и ИКН. Таким образом, исследование гормонального фона у женщин с БП требует дальнейших разработок, возможно, на большей выборке пациентов.

Установлено, что доза леводопы, приходящаяся на 1 кг массы тела, выше у женщин с БП. Суточная доза амантадина и АДР выше у мужчин с БП. У женщин с БП тяжесть дискинезий и флуктуаций позитивно коррелирует с ЛЭД противопаркинсонических препаратов в пересчете на 1 кг массы тела. По

эффективности противопаркинсонической терапии различий между мужчинами и женщинами с БП не выявлено.

Полученные результаты имеют практическую и теоретическую значимость для более индивидуализированного ведения пациентов с БП, оценки прогрессирования заболевания, и оптимизации терапии моторных и немоторных нарушений на различных стадиях БП.

Результаты работы предложены и внедрены в практическую, консультативную и лечебную работу с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России на её клинической базе: неврологических отделениях ГКБ им. С.П. Боткина и в Центре экстрапирамидных заболеваний. Материалы диссертации применяются на циклах повышения квалификации, а также при подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре по направлению «Неврология» на кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, что подтверждается актами о внедрении.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с БП отмечается более высокая оценка по шкале MDS-UPDRS и III моторной части шкалы MDS-UPDRS, чем у женщин того же возраста и с той же длительностью заболевания. В возрасте 60-69 лет БП чаще дебютирует у женщин, тогда как после 70 лет БП чаще дебютирует у мужчин. За первое десятилетие болезни у мужчин (70%) чаще, чем у женщин (35%), развивается третья стадия БП по шкале Хен и Яра, что отражает более быстрый темп прогрессирования моторных симптомов, как минимум, в первые десять лет заболевания у мужчин, по сравнению с женщинами.

2. У мужчин с БП отмечаются более выраженные когнитивные и вегетативные нарушения; в структуре аффективных нарушений преобладают депрессия и апатия. У мужчин в первые пять лет БП выше темп прогрессирования когнитивных нарушений, апатии и вегетативных нарушений, включая нарушения мочеиспускания, запоры, нарушение потенции и сердечно-сосудистые нарушения. У женщин с БП отмечаются более выраженные нарушения сна, большая выраженность усталости и психотических нарушений; в структуре аффективных нарушений преобладает тревожно-депрессивный синдром.

3. У мужчин заболевание в большей степени влияет на повседневную активность, чем у женщин. У мужчин выявлено более низкое качество жизни в сфере общения и сфере когнитивных функций, тогда как у женщин более низкое качество жизни в сфере двигательной активности, эмоциональной сфере и в сфере физического дискомфорта по данным опросника PDQ-39.

4. Низкий уровень тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, а также более высокий уровень пролактина у мужчин с БП коррелируют с балльной оценкой по шкале MDS-UPDRS, что отражает большую тяжесть моторных и немоторных симптомов. Увеличение уровня

тестостерона на 1 нмоль/л у мужчин соответствует уменьшению тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS на 0,84 балла. Низкий уровень эстрадиола у женщин с БП негативно коррелирует с выраженностью моторных и когнитивных нарушений, тревоги и депрессии. В то же время выявлены прямые корреляции уровня эстрадиола с тяжестью вегетативных нарушений, выраженностью апатии, галлюцинаций и импульсивно-компульсивных нарушений.

5. По эффективности противопаркинсонической терапии статистически значимых отличий между мужчинами и женщинами с БП не выявлено, но при примерно одинаковой величине суточной дозы леводопы, доза леводопы в пересчете на 1 кг массы тела выше у женщин с БП (0,68 (0,44;0,92) мг/кг), по сравнению с мужчинами (0,49 (0,34;0,73) мг/кг). Суточная доза агонистов дофаминовых рецепторов и амантадина выше у мужчин с БП. У женщин с БП тяжесть дискинезий и флуктуаций позитивно коррелирует с левадопа-эквивалентной дозой противопаркинсонических препаратов в пересчете на 1 кг массы тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении мужчин с БП, помимо моторных нарушений, особое внимание следует уделять выявлению и коррекции когнитивных нарушений и вегетативных нарушений, в том числе со стороны мочевыделительной системы, половой системы и желудочно-кишечного тракта. Для улучшения качества жизни мужчинам с БП необходима реабилитация в сфере общения и сфере когнитивных функций.

2. При ведении женщин с БП, помимо моторных нарушений, особое внимание следует уделять выявлению и коррекции нарушений сна, галлюцинаций и тревоги. Для улучшения качества жизни женщинам с БП необходима реабилитация в сфере двигательной активности, эмоциональной сфере и в сфере физического дискомфорта.

3. Для прогнозирования течения заболевания мужчинам с БП следует определять профиль основных половых гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерона и пролактина). Низкий уровень тестостерона, ФСГ и ЛГ, а также высокий уровень пролактина у мужчин с БП связаны с большей тяжестью состояния по шкале MDS-UPDRS, большей тяжестью моторных и ряда немоторных симптомов.

4. Женщинам с БП целесообразно назначать терапию леводопой в более низких дозах, по сравнению с мужчинами. При назначении женщинам агонистов дофаминовых рецепторов или амантадина следует своевременно выявлять такие побочные эффекты терапии, как экстракампильный феномен и импульсивно-компульсивные нарушения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

БП – болезнь Паркинсона

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДОФА – диоксифенилаланин

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИКН – импульсивно-компульсивные нарушения

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛЭД – леводопа-эквивалентная доза

МФТП – N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропирид

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РПБДГ – расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз

СРА – семантическая речевая активность

СРК – средний размер кластера

ССС – сердечно-сосудистая система

Тест 3-КТ – три когнитивных нейропсихологических теста

ФРА – фонетическая речевая активность

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЧПС – число переключений между субкатегориями

ЭР – эстрогеновый рецептор

HADS – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии

IL – интерлейкин

MDS-UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона
Международного Общества Расстройств Движений

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MoCA — Монреальская когнитивная шкала

PDQ-39 – опросник состояния качества жизни больных БП

QUIP-Short — краткий опросник для выявления импульсивно-компульсивного синдрома

SRY — область Y-хромосомы, ответственная за определение пола

UPDRS — унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быканова М. А., Зарубина Н. В., Пизова Н. В. Моторные и немоторные флуктуации у мужчин и женщин с болезнью Паркинсона //Доктор. Ру. – 2017. – №. 1. – С. 20-24.
2. Василенко А.Ф. Клинические подтипы болезни Паркинсона: моторно-немоторные сопоставления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11/ Василенко Андрей Федорович – Пермь, 2015. – 46 С.
3. Докадина Л.В. Паркинсонизм: клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на регионарном уровне: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13/ Докадина Лариса Валерьевна – М., 2004. – 28 С.
4. Жукова И. А., Жукова Н. Г., Алифирова В. М. Немоторные проявления болезни Паркинсона //Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8. – №. 1-2.
5. Калашникова О. С. и др. Эпидемиология паркинсонизма в Республике Татарстан // Практическая медицина. – 2011. – №. 55. – С. 210-211.
6. Катунина Е. А., Бездольный Ю. Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма: методические рекомендации //Российский государственный медицинский университет им. НИ Пирогова Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета. 2010г. – 48 С.
7. Левин, О.С. Клинико-магнитно-резонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13/ Левин Олег Семенович. – М., 1996. – 424 с.
8. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11/ Левин Олег Семенович. – М., 2003. – 412 С.
9. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике/ О.С.Левин//– М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.

10. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2012. – 352 С.
11. Левин О. С. Резистентность к лечению леводопой больных паркинсонизмом: причины, методология оценки и возможности преодоления //Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – №3. – С. 33-39.
12. Левин О. С. и др. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению //Практическая медицина. – 2017. – Т. 1. – №. 1 (102) — С. 45-51.
13. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студентов вузов по направлению и спец. Психологии/ А. Р Лурия //М.: Академия. – 2002. – 381 С.
14. Ляшенко Е.А. Клиническая значимость расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Ляшенко Елена Александровна. – М., 2016. – 106 С.
15. Похабов Д. В., Абрамов В. Г., Нестерова Ю. В. Эпидемиология паркинсонизма (по материалам регистра в Красноярском крае) //Болезнь Паркинсона и расстройства движений. – 2008. – С. 20-27.
16. Раздорская В.В. Распространенность болезни Паркинсона и возможности улучшения диагностики на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания специализированной помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.11/ Раздорская Вера Владимировна – Саратов, 2013. – 28 С.
17. Садеков Р. А., Вендерова М. И., Данилов А. Б. Половой диморфизм при болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103. – №. 12. – С. 10-14.
18. Сапронова М. Р., Шнайдер Н. А. Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика болезни Паркинсона (на примере Железногорска) //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №. 4. – С. 59-64.
19. Сапронова М. Р., Шнайдер Н. А., Похабов Д. В. Гендерная характеристика болезни Паркинсона в закрытом административно-территориальном объединении Железногорск //Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8. – №. 2. – С. 46-51.

20. Саютина С. Б. и др. Проблемы диагностики и лечения болезни Паркинсона в Иркутской области //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90. – №. 7. – С. 173-175.
21. Страчунская Е.Я. Паркинсонизм: оптимизация терапии на основе многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.13/ Страчунская Елена Яковлевна – Смоленск, 2008. – 46 С.
22. Хегай О. В., Селянина Н. В. Сравнительная характеристика немоторных проявлений болезни Паркинсона у мужчин и женщин //Медицинский альманах. – 2018. – №. 5 (56).
23. Яковлева О.В. Дневная сонливость при болезни Паркинсона: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11/ Яковлева Ольга Викторовна. – М., 2019. – 109 с.
24. Aarsland D. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis //Neurology. – 2010. – Т. 75. – №. 12. – С. 1062-1069.
25. Abraham D. S. et al. Sex differences in Parkinson's disease presentation and progression //Parkinsonism & related disorders. – 2019. – Т. 69. – С. 48-54.
26. 109. Adams C., Kumar R. The effect of estrogen in a man with Parkinson's disease and a review of its therapeutic potential //International Journal of Neuroscience. – 2013. – Т. 123. – №. 10. – С. 741-742.
27. Allam M. F., Del Castillo A. S., Navajas R. F. Parkinson's disease, smoking, and gender //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2007. – Т. 22. – №. 12. – С. 1829-1836.
28. Al Sweidi S. et al. Oestrogen receptors and signalling pathways: implications for neuroprotective effects of sex steroids in Parkinson's disease //Journal of neuroendocrinology. – 2012. – Т. 24. – №. 1. – С. 48-61.
29. Ascherio A. et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women //Annals of Neurology: Official Journal of the American

- Neurological Association and the Child Neurology Society. – 2001. – T. 50. – №. 1. – C. 56-63.
30. Athanasoulia-Kaspar A. P., Popp K. H., Stalla G. K. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist //Endocrine connections. – 2018. – T. 7. – №. 2. – C. 88-94.
31. Augustine E. F. et al. Sex differences in clinical features of early, treated Parkinson's disease //PloS one. – 2015. – T. 10. – №. 7. – C. 1-11.
32. Aziz N. A. et al. Diurnal secretion profiles of growth hormone, thyrotrophin and prolactin in Parkinson's disease //Journal of neuroendocrinology. – 2011. – T. 23. – №. 6. – C. 519-524.
33. Baba Y. et al. Gender and the Parkinson's disease phenotype //Journal of neurology. – 2005. – T. 252. – №. 10. – C. 1201-1205.
34. Balash Y. et al. Quality of life in Parkinson's disease: A gender specific perspective //Acta Neurologica Scandinavica. – 2019. – T. 140. – №. 1. – C. 17-22.
35. Baraka A. M. et al. The possible role of estrogen and selective estrogen receptor modulators in a rat model of Parkinson's disease //Life sciences. – 2011. – T. 88. – №. 19-20. – C. 879-885.
36. Bassil N., Alkaade S., Morley J. E. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review //Therapeutics and clinical risk management. – 2009. – T. 5. – C. 427.
37. Bayram E. et al. Sex Differences in Cognitive Changes in De Novo Parkinson's Disease //Journal of the International Neuropsychological Society. – 2020. – T. 26. – №. 2. – C. 241-249.
38. Bellomo G. et al. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease //Journal of neurology. – 1991. – T. 238. – №. 1. – C. 19-22.
39. Benedetti M. D. et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case control study //Movement disorders. – 2001. – T. 16. – №. 5. – C. 830-837.

40. Bjørnara K. A., Dietrichs E., Toft M. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease—Is there a gender difference? //Parkinsonism & related disorders. – 2013. – T. 19. – №. 1. – C. 120-122.
41. Blanchet P. J. et al. Short-term effects of high-dose 17 β -estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study //Neurology. – 1999. – T. 53. – №. 1. – C. 91-95.
42. Bonuccelli U. et al. Reduced luteinizing hormone secretion in women with Parkinson's disease //Journal of Neural Transmission-Parkinson's Disease and Dementia Section. – 1990. – T. 2. – №. 3. – C. 225-231.
43. Bourque M., Dluzen D. E., Di Paolo T. Neuroprotective actions of sex steroids in Parkinson's disease //Frontiers in neuroendocrinology. – 2009. – T. 30. – №. 2. – C. 142-157.
44. Bourque M., Dluzen D. E., Di Paolo T. Signaling pathways mediating the neuroprotective effects of sex steroids and SERMs in Parkinson's disease //Frontiers in neuroendocrinology. – 2012. – T. 33. – №. 2. – C. 169-178.
45. Bras J. M., Singleton A. Genetic susceptibility in Parkinson's disease //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2009. – T. 1792. – №. 7. – C. 597-603.
46. Burnham V. L., Thornton J. E. Luteinizing hormone as a key player in the cognitive decline of Alzheimer's disease //Hormones and Behavior. – 2015. – T. 76. – C. 48-56.
47. Cabrera-Reyes E. A. et al. Prolactin function and putative expression in the brain //Endocrine. – 2017. – T. 57. – №. 2. – C. 199-213.
48. Cagnacci A. et al. Altered neuroendocrine regulation of luteinizing hormone secretion in postmenopausal women with Parkinson's disease //Neuroendocrinology. – 1991. – T. 53. – №. 6. – C. 549-555.
49. Cereda E. et al. Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor? //Parkinsonism & related disorders. – 2016. – T. 26. – C. 67-72.
50. Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? //Journal of Parkinson's disease. – 2019. – T. 9. – №. 3. – C. 501-515.

51. Cholerton B. et al. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2018. – T. 50. – C. 29-36.
52. Chou K. L. et al. Testosterone not associated with violent dreams or REM sleep behavior disorder in men with Parkinson's //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2007. – T. 22. – №. 3. – C. 411-414.
53. Clark U. S., Neargarder S., Cronin-Golomb A. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease //Neuropsychologia. – 2008. – T. 46. – №. 9. – C. 2300-2309.
54. Colombo D. et al. The “gender factor” in wearing-off among patients with Parkinson’s disease: a post hoc analysis of DEEP study //The Scientific World Journal. – 2015. – №. 16. – C. 1-10.
55. Conte-Devolx B. et al. La fonction endocrine anté-hypophysaire dans la maladie de Parkinson //La Presse médicale (1983). – 1987. – T. 16. – №. 12. – C. 566-568.
56. Cordellini M. F. et al. Effect of different doses of estrogen on the nigrostriatal dopaminergic system in two 6-hydroxydopamine-induced lesion models of Parkinson’s disease //Neurochemical Research. – 2011. – T. 36. – №. 6. – C. 955-961.
57. Cronin-Golomb A., Braun A. E. Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease //Neuropsychology. – 1997. – T. 11. – №. 1. – C. 44-52.
58. Dahodwala N., Pei Q., Schmidt P. Sex differences in the clinical progression of Parkinson's disease //Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing. – 2016. – T. 45. – №. 5. – C. 749-756.
59. Dahodwala N. et al. Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease //Neurology. – 2018. – T. 90. – №. 1. – C. 48-54.
60. Davidsdottir S., Cronin-Golomb A., Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson’s disease //Vision research. – 2005. – T. 45. – №. 10. – C. 1285-1296.
61. Deutschländer A. et al. Occupancy of pramipexole (Sifrol) at cerebral dopamine D2/3 receptors in Parkinson's disease patients //NeuroImage: Clinical. – 2016. – T. 12. – C. 41-46.

62. Elbaz A. et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease //Journal of clinical epidemiology. – 2002. – T. 55. – №. 1. – C. 25-31.
63. Farzanfar D., Statucka M., Cohn M. Automated Indices of clustering and switching of semantic verbal fluency in Parkinson's disease //Journal of the International Neuropsychological Society. – 2018. – T. 24. – №. 10. – C. 1047-1056.
64. Fernandez H. H. et al. Gender differences in the frequency and treatment of behavior problems in Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2000. – T. 15. – №. 3. – C. 490-496.
65. Friedlander A. H. et al. Parkinson disease: systemic and orofacial manifestations, medical and dental management //The Journal of the American Dental Association. – 2009. – T. 140. – №. 6. – C. 658-669.
66. Fullard M. E. et al. Sex disparities in health and health care utilization after Parkinson diagnosis: rethinking PD associated disability //Parkinsonism & related disorders. – 2018. – T. 48. – C. 45-50.
67. Gao L. et al. Sex differences in cognition among Chinese people with Parkinson's disease //Journal of Clinical Neuroscience. – 2015. – T. 22. – №. 3. – C. 488-492.
68. Gao X. et al. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women //Neurology. – 2016. – T. 86. – №. 6. – C. 520-526.
69. Gillies G. E. et al. Sex differences in Parkinson's disease //Frontiers in neuroendocrinology. – 2014. – T. 35. – №. 3. – C. 370-384.
70. Gillies G. E., McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines //Pharmacological reviews. – 2010. – T. 62. – №. 2. – C. 155-198.
71. Goetz C. G. et al. Movement Disorder Society sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 15. – C. 29-70.

72. Greene N. et al. Reproductive factors and Parkinson's disease risk in Danish women //European Journal of Neurology. – 2014. – T. 21. – №. 9. – C. 1168-1177.
73. Growdon J. H. et al. Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients //Neurology. – 1998. – T. 50. – №. 5. – C. 1327-1331.
74. Guo X. et al. Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease—a study from Southwest China //Parkinsonism & Related Disorders. – 2013. – T. 19. – №. 11. – C. 961-965.
75. Haaxma C. A. et al. Gender differences in Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2007. – T. 78. – №. 8. – C. 819-824.
76. Haddad R. M. et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2007. – T. 82. – №. 1. – C. 29-39.
77. Håkansson A. et al. Interaction of polymorphisms in the genes encoding interleukin 6 and estrogen receptor beta on the susceptibility to Parkinson's disease //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2005. – T. 133. – №. 1. – C. 88-92.
78. Hassin-Baer S. et al. Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias //Journal of neurology. – 2011. – T. 258. – №. 11. – C. 2048-2053.
79. Hemmesch A. R., Tickle-Degnen L., Zebrowitz L. A. The influence of facial masking and sex on older adults' impressions of individuals with Parkinson's disease //Psychology and aging. – 2009. – T. 24. – №. 3. – C. 542-549.
80. Hoehn M. M., Yahr H. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality //Neurology. – 1967. – T. 17. – №. 5. – C. 427-442.
81. Hu T. et al. Gender and onset age related-differences of non-motor symptoms and quality of life in drug-naïve Parkinson's disease //Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2018. – T. 175. – C. 124-129.
82. Huisman E., Uylings H. B. M., Hoogland P. V. Gender related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients //Movement

disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 10. – C. 1407-1413.

83. Hyyppä M. T., Långvik V. A., Rinne U. K. Plasma pituitary hormones in patients with Parkinson's disease treated with bromocriptine //Journal of Neural Transmission. – 1978. – T. 42. – №. 2. – C. 151-157.

84. Iwaki H. et al. Differences in the Presentation and Progression of Parkinson's Disease by Sex // Movement Disorders. – 2020. – №. 9. – C. 1-12.

85. Janowsky J. S. The role of androgens in cognition and brain aging in men //Neuroscience. – 2006. – T. 138. – №. 3. – C. 1015-1020.

86. Jansen R. W. M. M., Lipsitz L. A. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management //Annals of internal medicine. – 1995. – T. 122. – №. 4. – C. 286-295.

87. Jennings P. J., Janowsky J. S., Orwoll E. Estrogen and sequential movement //Behavioral neuroscience. – 1998. – T. 112. – №. 1. – C. 154-159.

88. Jesus S. et al. Low serum uric acid concentration in Parkinson's disease in southern Spain //European journal of neurology. – 2013. – T. 20. – №. 1. – C. 208-210.

89. Johansen Taber K. A. et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management //Oncology reports. – 2010. – T. 24. – №. 5. – C. 1115-1120.

90. Joutsa J. et al. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2012. – T. 18. – №. 10. – C. 1079-1083.

91. Kaasinen V. et al. Effects of aging and gender on striatal and extrastriatal [123I] FP-CIT binding in Parkinson's disease //Neurobiology of aging. – 2015. – T. 36. – №. 4. – C. 1757-1763.

92. Kenangil G. et al. The relation of testosterone levels with fatigue and apathy in Parkinson's disease //Clinical neurology and neurosurgery. – 2009. – T. 111. – №. 5. – C. 412-414.

93. Kimura H. et al. Female preponderance of Parkinson's disease in Japan //Neuroepidemiology. – 2002. – T. 21. – №. 6. – C. 292-296.
94. Kirkpatrick B., Tamminga C. A. The endocrinology of extrapyramidal system disorders //Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 1988. – T. 17. – №. 1. – C. 159-172.
95. Kompoliti K. et al. Menstrual-related changes in motoric function in women with Parkinson's disease //Neurology. – 2000. – T. 55. – №. 10. – C. 1572-1575.
96. Kotagal V. et al. Gender differences in cholinergic and dopaminergic deficits in Parkinson disease //Journal of Neural Transmission. – 2013. – T. 120. – №. 10. – C. 1421-1424.
97. Kovács M. et al. Impact of sex on the nonmotor symptoms and the health-related quality of life in Parkinson's disease //Parkinson's Disease. – 2016. – T. 2016. – C. 1-12.
98. Kumagai T. et al. Sex differences in the pharmacokinetics of levodopa in elderly patients with Parkinson disease //Clinical neuropharmacology. – 2014. – T. 37. – №. 6. – C. 173-176.
99. Landry M., Lévesque D., Di Paolo T. Estrogenic properties of raloxifene, but not tamoxifen, on D2 and D3 dopamine receptors in the rat forebrain //Neuroendocrinology. – 2002. – T. 76. – №. 4. – C. 214-222.
100. Lee J. et al. Sex-specific neuroprotection by inhibition of the Y-chromosome gene, SRY, in experimental Parkinson's disease //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – T. 116. – №. 33. – C. 16577-16582.
101. Lee J. J. et al. Gender differences in age-related striatal dopamine depletion in Parkinson's disease //Journal of movement disorders. – 2015. – T. 8. – №. 3. – C. 130-135.
102. Lehfeld H., Erzigkeit H. The SKT-a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention //International Psychogeriatrics. – 1997. – T. 9. – №. 1. – C. 115-122.
103. Li X. L. et al. Does estrogen receptor gene polymorphism play a role in Parkinson's disease? //Biomedicine & pharmacotherapy. – 2009. – T. 63. – №. 8. – C. 599-602.

104. Lin T. K. et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease //Chang Gung Med J. – 2009. – T. 32. – №. 6. – C. 589-599.
105. Liu B., Dluzen D. E. Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration: animal models and clinical reports of Parkinson's disease //Clinical and experimental pharmacology & physiology. – 2007. – T. 34. – №. 7. – C. 555-565.
106. Liu R. et al. Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women //American journal of epidemiology. – 2012. – T. 175. – №. 11. – C. 1200-1207.
107. Liu R. et al. Female reproductive factors, menopausal hormone use, and Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2014. – T. 29. – №. 7. – C. 889-896.
108. Liu R. et al. Potential sex differences in nonmotor symptoms in early drug-naive Parkinson disease //Neurology. – 2015. – T. 84. – №. 21. – C. 2107-2115.
109. Lubomski M. et al. Sex differences in Parkinson's disease //Journal of Clinical Neuroscience. – 2014. – T. 21. – №. 9. – C. 1503-1506.
110. Lundberg P. O. Blood levels of FSH, LH, TSH, and GH in Parkinsonian patients before and during L dopa treatment //Acta Neurologica Scandinavica. – 1972. – T. 48. – №. 4. – C. 427-432.
111. Lundin J. I. et al. Formulations of hormone therapy and risk of Parkinson disease //Mov Disord. – 2014. – T. 29. – №. 13. – C. 1631-1636.
112. Lyons K. E. et al. Gender differences in Parkinson's disease //Clinical neuropharmacology. – 1998. – №. 21. – C. 118-121.
113. Mahale R., Yadav R., Pal P. K. Does gender differences have a role in determining sleep quality in Parkinson's disease? //Acta Neurologica Belgica. – 2020. – C. 1-7.
114. Marder K. et al. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia //Neurology. – 1998. – T. 50. – №. 4. – C. 1141-1143.
115. Martinez-Campos A. et al. Growth hormone and prolactin stimulation by Madopar in Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1981. – T. 44. – №. 12. – C. 1116-1123.

116. Martinez-Martin P. et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2012. – T. 259. – №. 8. – C. 1639-1647.
117. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain //Recent progress in hormone research. – 2002. – T. 57. – C. 357-384.
118. Meyer A. et al. Apathy in Parkinsons disease is related to executive function, gender and age but not to depression //Frontiers in aging neuroscience. – 2015. – T. 6. – C. 350-355.
119. Mitchell E., Thomas D., Burnet R. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease //Journal of clinical neuroscience. – 2006. – T. 13. – №. 1. – C. 133-136.
120. Morozova N., O'Reilly E. J., Ascherio A. Variations in gender ratios support the connection between smoking and Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 10. – C. 14-19.
121. Nicoletti A. et al. Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk? //Parkinsonism & related disorders. – 2017. – T. 35. – C. 69-74.
122. Nitkowska M. et al. Prolactin and sex hormones levels in males with Parkinson's disease //Acta Neurologica Scandinavica. – 2015. – T. 131. – №. 6. – C. 411-416.
123. Nyholm D. et al. Large differences in levodopa dose requirement in Parkinson's disease: men use higher doses than women //European Journal of Neurology. – 2010. – T. 17. – №. 2. – C. 260-266.
124. Okun M. S. et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study //Archives of neurology. – 2006. – T. 63. – №. 5. – C. 729-735.
125. Okun M. S. et al. Testosterone level and the effect of levodopa and agonists in early Parkinson disease: results from the INSPECT cohort //Journal of Clinical Movement Disorders. – 2014. – T. 1. – №. 1. – C. 1-5.
126. Okun M. S., McDonald W. M., DeLong M. R. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity //Archives of Neurology. – 2002. – T. 59. – №. 5. – C. 807-811.
127. Opatrny L. et al. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast

- cancer //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2008. – T. 115. – №. 2. – C. 169-175.
128. Palacios N. et al. Polymorphisms of caffeine metabolism and estrogen receptor genes and risk of Parkinson's disease in men and women //Parkinsonism & related disorders. – 2010. – T. 16. – №. 6. – C. 370-375.
129. Pedersen K. F. et al. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study //Journal of Neurology. – 2010. – T. 257. – №. 2. – C. 217-223.
130. Perrin A. J. et al. Gender differences in Parkinson's disease depression //Parkinsonism & related disorders. – 2017. – T. 36. – C. 93-97.
131. Peto V. et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease //Quality of life research. – 1995. – T. 4. – № 3. – C. 241-248.
132. Petraglia F. et al. Prolactin changes after administration of agonist and antagonist dopaminergic drugs in puerperal women //Gynecologic and obstetric investigation. – 1987. – T. 23. – №. 2. – C. 103-109.
133. Picillo M. et al. Gender differences in non-motor symptoms in early, drug naïve Parkinson's disease //Journal of Neurology. – 2013. – T. 260. – №. 11. – C. 2849-2855.
134. Picillo M., Fasano A. How much does sex matter in Parkinson disease? //Neurology. – 2015. – №. 84. – C. 2102-2104.
135. Pirkevi C. et al. From genes to proteins in mendelian Parkinson's disease: an overview //The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. – 2009. – T. 292. – №. 12. – C. 1893-1901.
136. Plaitakis A. et al. Gain-of-function variant in GLUD2 glutamate dehydrogenase modifies Parkinson's disease onset //European journal of human genetics. – 2010. – T. 18. – №. 3. – C. 336-341.

137. Polleri A. et al. Dose and sex related effects of aromatic aminoacids decarboxylase inhibitors on serum prolactin in humans //European Journal of Endocrinology. – 1980. – T. 93. – №. 1. – C. 7-12.
138. Popat R. A. et al. Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease //Neurology. – 2005. – №. 65. – C. 383-390.
139. Postuma R. B. et al. A single question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study //Movement Disorders. – 2012. – T. 27. – №. 7. – C. 913-916.
140. Postuma R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease //Movement disorders. – 2015. – T. 30. – №. 12. – C. 1591-1601.
141. Qiu C. et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study //Hypertension. – 2011. – T. 57. – №. 6. – C. 1094-1100.
142. Racine A. et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort //CMAJ. – 2013. – T. 185. – №. 7. – C. 555-561.
143. Ragonese P. et al. Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics //Neurology. – 2004. – T. 62. – №. 11. – C. 2010-2014.
144. Rastembegovic A., Sofic E., Wichart I. Serum prolactin, leptin, lipids and lipoproteins levels during antipsychotic treatment in Parkinson's disease and related psychosis //Med Arh. – 2006. – T. 60. – C. 211-212.
145. Rastrelli G., Corona G., Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2015. – T. 16. – №. 3. – C. 233-248.
146. Raza C. et al. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies //Life sciences. – 2019. – T. 226. – C. 77-90.
147. Ready R. E. et al. Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – T. 75. – №. 9. – C. 1323-1326.

148. Riedel O. et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2008. – T. 255. – №. 2. – C. 255-264.
149. Roach R. E. J. et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – T. 11. – №. 1. – C. 124-131.
150. Rocca W. A. et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause //Neurology. – 2008. – T. 70. – №. 3. – C. 200-209.
151. Rugbjerg K. et al. Exposure to estrogen and women's risk for Parkinson's disease: a prospective cohort study in Denmark //Parkinsonism & related disorders. – 2013. – T. 19. – №. 4. – C. 457-460.
152. Ruggieri S. et al. Prolactin response to acute administration of different L-dopa plus decarboxylase inhibitors in Parkinson's disease //Neuropsychobiology. – 1982. – T. 8. – №. 2. – C. 102-108.
153. Salpeter S. R. et al. Meta analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women //Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2006. – T. 8. – №. 5. – C. 538-554.
154. Saunders-Pullman R. et al. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease //Neurology. – 1999. – T. 52. – №. 7. – C. 1417-1421.
155. Schaefer S. et al. Pituitary function and the somatotrophic system in patients with idiopathic Parkinson's disease under chronic dopaminergic therapy //Journal of neuroendocrinology. – 2008. – T. 20. – №. 1. – C. 104-109.
156. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: A community-based study //Brain. – 2000. – T. 123. – №. 11. – C. 2297-2305.
157. Schwab R. S. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease //Third symposium on Parkinson's disease. – E&S Livingstone, 1969. – C. 152-157.
158. Scott B. et al. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile //Acta Neurologica Scandinavica. – 2000. – T. 102. – №. 1. – C. 37-43.

159. Simon K. C. et al. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease //Neurology. – 2007. – T. 69. – №. 17. – C. 1688-1695.
160. Simon K. C. et al. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2009. – T. 24. – №. 9. – C. 1359-1365.
161. Smith K. M., Dahodwala N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders //Experimental Neurology.– 2014. – №. 259. – C. 44-56.
162. Solimeo S. Sex and gender in older adults' experience of Parkinson's disease //The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences. – 2008. – T. 63. – №. 1. – C. 42-48.
163. Solla P. et al. Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease //Journal of the neurological sciences. – 2012. – T. 323. – №. 1-2. – C. 33-39.
164. Solla P. et al. Sex-related differences in olfactory function and evaluation of possible confounding factors among patients with Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2020. – T. 267. – №. 1. – C. 57-63.
165. Song Y. et al. Gender differences on motor and non-motor symptoms of de novo patients with early Parkinson's disease //Neurological Sciences. – 2014. – T. 35. – №. 12. – C. 1991-1996.
166. Szewczyk-Krolikowski K. et al. The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort //Parkinsonism & related disorders. – 2014. – T. 20. – №. 1. – C. 99-105.
167. Tannenbaum C. et al. Sex and gender analysis improves science and engineering //Nature. – 2019. – T. 575. – №. 7781. – C. 137-146.
168. Taylor K. S. M., Cook J. A., Counsell C. E. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2007. – T. 78. – №. 8. – C. 905-906.

169. Tomlinson C. L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2010. – T. 25. – №. 15. – C. 2649-2653.
170. Troyer A. K., Moscovitch M., Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults //neuropsychology. – 1997. – T. 11. – №. 1. – C. 138-146.
171. Tsang K. L., Ho S. L., Lo S. K. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations //Neurology. – 2000. – T. 54. – №. 12. – C. 2292-2298.
172. Umeh C. C. et al. No sex differences in use of dopaminergic medication in early Parkinson disease in the US and Canada-baseline findings of a multicenter trial //PLoS One. – 2014. – T. 9. – №. 12. – C. 1-11.
173. Van Den Eeden S. K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity //American journal of epidemiology. – 2003. – T. 157. – №. 11. – C. 1015-1022.
174. van der Hoek T. C. et al. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender //Journal of the neurological sciences. – 2011. – T. 310. – №. 1-2. – C. 220-224.
175. Velayati A., Yu W. H., Sidransky E. The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders //Current neurology and neuroscience reports. – 2010. – T. 10. – №. 3. – C. 190-198.
176. Vicchi F. L. et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis //Pharmacological research. – 2016. – T. 109. – C. 74-80.
177. Weintraub D. et al. Validation of the questionnaire for impulsive compulsive disorders in Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2009. – T. 24. – №. 10. – C. 1461-1467.
178. Weintraub D. et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2015. – T. 30. – №. 2. – C. 121-127.

179. Weintraub D., Comella C. L., Horn S. Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment //Am J Manag Care. – 2008. – T. 14. – №. 2 – C. 40-48.
180. Winkler A. S., Landau S., Chaudhuri K. R. Serum prolactin levels in Parkinson's disease and multiple system atrophy //Clinical Autonomic Research. – 2002. – T. 12. – №. 5. – C. 393-398.
181. Wooten G. F. et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – T. 75. – №. 4. – C. 637-639.
182. Yadav R. et al. A case control study of women with Parkinson's disease and their fertility characteristics //Journal of the neurological sciences. – 2012. – T. 319. – №. 1-2. – C. 135-138.
183. Yoon J. E. et al. Gender differences of nonmotor symptoms affecting quality of life in Parkinson disease //Neurodegenerative Diseases. – 2017. – T. 17. – №. 6. – C. 276-280.
184. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale //Acta psychiatrica scandinavica. – 1983. – T. 67. – № 6. – C. 361-370.