

На правах рукописи

Верюгина Надежда Игоревна

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

(14.01.11 – Нервные болезни)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021 г.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Научный руководитель:

Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Официальные оппоненты:

Табеева Гюзьяль Рафкатовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, профессор.

Богданов Ринат Равилевич, доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского» (МОНКИ), кафедра неврологии ФУВ, профессор.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «24» июня 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38, и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности нейродегенеративное заболевание с хроническим прогрессирующим течением, основными клиническими проявлениями которого являются моторные 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 (Liu R. et al., 2015). Причины повышенного риска БП у мужчин окончательно не известны.

Зависимость многих клинических аспектов БП от гендерного фактора составляет предмет дискуссии: не определены соотношение моторных, аффективных и диссомнических симптомов, частота галлюцинаций, вегетативных и когнитивных нарушений. Неоднозначны данные о гендерных особенностях возраста дебюта БП: в одних исследованиях более ранний возраст дебюта выявлен у мужчин (Катунина Е.А. и соавт., 2010), тогда как в других — у женщин (Страчунская Е.Я., 2008). Противоречивы результаты исследования качества жизни у пациентов разного пола: по данным одних исследований, худшее качество жизни у мужчин (Lubomski M. et al., 2014), по данным других — у женщин (Yoon J.-E. et al., 2017). Крайне мало данных о гендерных особенностях лекарственной терапии БП. Не определены эндокринологический фон у мужчин и женщин с БП и влияние половых гормонов на течение болезни. В имеющихся работах освещаются лишь отдельные аспекты БП, что ограничивает поиск возможных корреляционных связей, а также достоверных отличий между группами мужчин и женщин с БП.

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. Выявлены особенности частоты тревожно-депрессивного синдрома, а также экстракампиального феномена при БП в зависимости от пола. Проведено сравнение эффективности ранее начатой противопаркинсонической терапии в зависимости от гендерного признака. 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. Проведена оценка влияния уровня основных половых гормонов на когнитивные, вегетативные, психотические и диссомнические нарушения у женщин и мужчин с БП.

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 прогрессию 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.

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.

Внедрение результатов исследования в практику

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.

Соответствие диссертации требованиям, установленным п. 14

«Положения о присуждении ученых степеней»

В соответствии с Заключением об оригинальности № 150121-2, проведенного «Экспертно-аналитическим центром РАН», установлено, что «оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, составляет 88%, оставшимся 12% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Таким

образом, по результатам экспертного анализа на использование заимствования материала без ссылки на автора и источник заимствования, диссертация признана оригинальной (обладает высокой степенью оригинальности)».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.11 – «Нервные болезни. Медицинские науки», включающей проблемы изучения этиологии и патогенеза, разработки и применения методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в диссертационном исследовании выявлены гендерные особенности клинического течения БП со стороны моторных и широкого спектра немоторных симптомов заболевания, противопаркинсонической терапии, определено влияние уровня основных половых гормонов на течение заболевания. Результаты исследования позволяют разработать и внедрить алгоритм дифференцированного подхода к лечению женщин и мужчин с БП. Работа соответствует области исследования п. № 1 – «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы» паспорта специальности 14.01.11 – Нервные болезни. Медицинские науки.

Апробация диссертации

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.

Публикации и участие в научных конференциях

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

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

Объект исследования — пациенты с болезнью Паркинсона.

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, которые обратились на консультацию в Центр экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Диагноз БП устанавливался на основании Диагностических критериев болезни Паркинсона Международного общества изучения двигательных расстройств (Postuma R.V. et al., 2015). Критериями исключения являлись: наличие тяжелого соматического заболевания; операции на головном мозге в анамнезе.

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).

Всем пациентам, получающим противопаркинсоническую терапию (N=124), 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.

Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале MDS-UPDRS (Goetz C. et al., 2003). 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.

Степень моторных нарушений оценивалась по шкале Хен и Яра (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967).

Когнитивные нарушения оценивались с помощью теста 3-КТ (три когнитивных нейропсихологических теста, Левин О.С., 2010), включающего в себя тесты на запоминание 5 слов и 12 картинок, тест рисования часов, тесты на фонетическую (ФРА) и семантическую речевую активность (СРА) с подсчетом среднего размера кластера (СРК) и числа переключений между субкатегориями (Troyer A.K. et al., 1997). Вегетативные нарушения оценивались по шкале для оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП (Левин О.С., 2003). 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 мочи. Аффективные нарушения оценивались по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983). Импульсивно-компульсивные нарушения (ИКН) оценивались с помощью краткого опросника для выявления импульсивно-компульсивного синдрома (QUIP-Short, Weintraub D., 2009). Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) оценивалось с помощью скринингового вопроса для выявления РПБДГ (RBD-1Q, Postuma R.V., 2012).

Повседневная активность оценивалась по шкале Шваба-Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1969). Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника состояния качества жизни больных БП (PDQ-39, Peto V. et al., 1995). Темп прогрессирования БП оценивался по времени достижения третьей стадии по шкале Хен и Яра (Левин О.С., 2012).

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 (Левин О.С., 2012). Суммарная доза дофаминергических препаратов вычислялась через показатель ЛЭД (Tomlison S.L. et al., 2010).

Определение уровня основных половых гормонов в сыворотке крови (ФСГ, ЛГ и пролактин 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» методом иммунохемилюминисцентного анализа по стандартным методикам.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 8.0. Для определения достоверности различий между количественными данными двух групп применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух групп по качественному признаку применялся критерий Хи квадрат Пирсона. Для определения силы связи между количественными данными вычислялся коэффициент корреляции Спирмена. Различия между группами или корреляционная связь считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Для выявления зависимости и построения модели зависимости количественного параметра от нескольких количественных факторов применялся линейный множественный регрессионный анализ. Данные представлены в виде $Me (25\%;75\%)$, где Me — медиана, $(25\%;75\%)$ — интерквартильный размах между 25-м и 75-м перцентилями.

Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от формы заболевания пациенты были разделены на 6 групп: мужчины с сочетанной формой БП ($n=61$), женщины с сочетанной формой БП ($n=57$), мужчины с дрожательной формой БП ($n=6$), женщины с дрожательной формой БП ($n=10$), мужчины с акинетико-ригидной формой БП ($n=8$), женщины с акинетико-ригидной формой БП ($n=8$). 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: мужчины с I стадией БП по шкале Хен и Яра ($n=14$), женщины с I стадией БП по шкале Хен и Яра ($n=19$), мужчины со II стадией БП по шкале Хен и Яра ($n=31$), женщины со II стадией БП по шкале Хен и Яра ($n=30$), мужчины с III и IV стадиями по шкале Хен и Яра ($n=30$), женщины с III и IV стадиями по шкале Хен и Яра ($n=26$). Для оценки клинической значимости гендерных факторов на течение БП в зависимости от длительности заболевания пациенты были разделены на 6 групп: мужчины с длительностью БП до 5 лет ($n=50$), женщины с длительностью БП до 5 лет ($n=47$); мужчины с длительностью БП от 6 до 10 лет ($n=20$); женщины с длительностью БП от 6 до 10 лет ($n=20$); мужчины с длительностью БП от 11 лет ($n=5$); женщины с длительностью БП от 11 лет ($n=8$).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Группы мужчин и женщин с БП были сопоставимы по возрасту пациентов, возрасту дебюта заболевания, 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 (таблица 1). В группе мужчин масса тела была достоверно больше.

Таблица 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*	66 (55;70)	61 (57;68)	0,33
Длительность БП, лет*	3 (2;8)	3 (2;7)	0,8
Масса тела, кг*	86 (83;90)	70 (64;76)	<0,001
I / II / III-IV 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 — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль); ** - n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.			

Среди пациентов с дебютом заболевания до 59 лет меньший возраст дебюта БП выявлен у мужчин (51(49;55) лет), по сравнению с женщинами (57(52,5;58) лет, $p=0,025$). Среди же пациентов с дебютом заболевания от 60 лет меньший возраст дебюта БП выявлен у женщин (66(61;78) лет), по сравнению с мужчинами (68(61,5;76,5) лет, $p=0,0499$). Кроме того, выявлены различия

($p=0,0032$) в структуре возраста дебюта БП: заболевание дебютировало в возрасте до 59 лет у равного количества мужчин (33,3%) и женщин (37,3%); в возрасте от 60 до 69 лет БП чаще манифестировала у женщин (48%), чем у мужчин (37,3%), тогда как после 70 лет БП чаще манифестировала у мужчин (29,3%), чем у женщин (14,7%).

Тяжесть состояния, моторные симптомы и темп прогрессирования БП

У мужчин отмечается большая тяжесть состояния по шкале MDS-UPDRS, а также большая тяжесть моторных симптомов болезни согласно II и III частям шкалы MDS-UPDRS, а также большие ригидность и аксиальные нарушения, включая поструральные нарушения и нарушения ходьбы (таблица 2).

Таблица 2 – Тяжесть состояния и моторные симптомы в исследуемых группах мужчин и женщин с БП, баллы

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Шкала MDS-UPDRS (баллы)*	73,5(56;92,5)*	55(38,5;81)	0,025
I часть MDS-UPDRS (баллы)*	15 (11;20)	15 (11; 21)	0,54
II часть MDS-UPDRS (баллы)*	15(11,5;20,5)	10,5 (6; 15)	0,0063
III часть MDS-UPDRS (баллы)*	38(31; 49)	31,5(18;40,5)	0,04
Ригидность, баллы*	7 (5;10)	6 (4;8)	0,02
Аксиальные нарушения, баллы*	8 (5;12)	6 (3;9)	0,02
Постуральный и кинетический тремор, баллы*	2 (0;4)	2 (0;4)	0,24
Тремор покоя, баллы*	5 (0;7)	3 (0;7)	0,43
Тремор, баллы*	7 (2;11)	5 (2;11)	0,99

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

При оценке темпа прогрессирования БП по времени достижения III стадии заболевания по шкале Хен и Яра различий между группами получено не было (таблица 3). 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 пять 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 шкалы Хен и

Яра. Так, 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.

Таблица 3 – Темп прогрессирования БП и темп прогрессирования моторных симптомов в исследуемых группах мужчин и женщин

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Время достижения 3 стадии болезни по Хен-Яру, 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 Хен-Яру 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 Хен-Яру 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 Хен-Яру при длительности БП ≥ 11 лет, n (%)**	0/ 4/ 1 (0%/ 80%/ 20%)	1/ 6/ 1 (12,5%/ 75%/ 12,5%)	0,69
* - 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, %			

Вегетативные нарушения

В группе мужчин были выявлены более выраженные вегетативные нарушения, в том числе более выраженные нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), половой и мочевыделительной систем (таблица 4). Функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы между исследуемыми группами не отличались.

Таблица 4 — Вегетативные нарушения в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Шкала вегетативных нарушений, балл*	7,5 (6;10)*	5 (3;8)	0,044
Сердечно-сосудистые нарушения, балл*	2 (1;3)	2 (1;3)	0,49
0/1/2 балла в пункте 3.1 (нарушение потенции) шкалы вегетативных нарушений, n (%)**	18/ 25/ 32 (24%/33,3% /42,7%)**	40/22/ 13 (53,3%/29,3% /17,3%)	<0,001
Нарушение функций мочевыделительной системы, балл*	2 (1;4)	1 (1;3)	0,041
Нарушения мочеиспускания по шкале MDS-UPDRS, балл*	2 (1;3)	1 (1;2)	0,019
Нарушение функций ЖКТ, балл*	2 (1;2,5)	1 (0;1,5)	0,0499
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, %.			

Когнитивные нарушения

У мужчин с БП выявлены более низкие ФРА и СРА, меньший СРК и более низкие баллы в тестах на запоминание 5 слов и 12 картинок (таблица 5). Таким образом, у мужчин с БП выявлены более выраженные когнитивные нарушения.

Таблица 5 — Когнитивные нарушения в исследуемых группах мужчин и женщин с БП, баллы

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Тест на запоминание 5 слов*	2 (2;3)*	3 (2;4)	0,026
Тест на запоминание 12 картинок*	5 (4;7)	6 (5;8)	0,037
ФРА*	9 (6;12)	10 (9;12)	0,02
СРА*	15 (13;19)	18 (14;22)	0,007
СРК*	2,6 (1,5;3,7)	3,3 (2;4,2)	0,03

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

Аффективные нарушения

Большая выраженность тревоги по шкале HADS выявлена у женщин (7(4;9) баллов), по сравнению с мужчинами с БП (5(3;7) баллов, $p=0,007$). По выраженности депрессии различий между группами женщин (6 (3;10) баллов) и мужчин (6(4;9) баллов, $p=0,66$) получено не было. Однако у мужчин (18,7%) депрессия как изолированный синдром выявлялась чаще, чем у женщин (9,3%), тогда как депрессия в сочетании с тревогой чаще выявлялась у женщин (28%), чем у мужчин (17,3%).

Кроме того, большая выраженность апатии выявлена у мужчин с БП (таблица б).

Таблица 6 — Выраженность апатии в исследуемых группах мужчин и женщин с БП, n(%)*

Параметр	Пол	Количество баллов			Значение p	
		0	1	2		
0/1/2 балла в пункте 1.5 (апатия) шкалы MDS-UPDRS	в общей группе	м	31(43%)*	25(33,3%)	19(25,3%)	0,23
		ж	40(53,3%)	19(25,3%)	16(21,3%)	
	при акинетико-ригидной форме БП	м	1(12,5%)	2(25%)	5(62,5%)	0,038
		ж	6(75%)	0(0%)	2(25%)	
при I стадии БП по Хен и Яру	м	3(21,4%)	9(64,3%)	2(13,3%)	0,0009	
	ж	15(78,9%)	4(21,1%)	0(0%)		

* - данные указаны в виде n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.

С другой стороны, большая выраженность усталости выявлена у женщин с БП (таблица 7).

Таблица 7 — Выраженность усталости в исследуемых группах мужчин и женщин с БП, n(%)*

Параметр	Пол	Количество баллов				Значение p	
		1	2	3	4		
1/2/3/4 балла в пункте 1.13 (усталость) шкалы MDS-UPDRS	в общей группе	м	29(42%)*	26(38%)	11(16%)	3(4%)	0,51
		ж	24(36%)	22(33%)	18(27%)	3(4%)	
	при II стадии БП по Хен и Яру	м	19(63%)	9(30%)	2(7%)	0(0%)	0,024
		ж	9(32%)	14(50%)	4(14%)	1(4%)	

* - данные указаны в виде n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.

Импульсивно-компульсивные, психотические и диссомнические нарушения

У женщин выявлены большие частота и выраженность нарушений сна и большая частота экстракампильного феномена (таблица 8). 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 8 — Импульсивно-компульсивные, психотические и диссомнические нарушения в исследуемых группах мужчин и женщин с БП

Параметр	Мужчины с БП	Женщины с БП	Значение p
Наличие ИКН по шкале QUIP-Short, n (%)*	22(27,4%)*	25(32,4%)	0,64
Балл по шкале QUIP-Short у пациентов с ИКН**	1 (1;2)**	1 (1;2)	0,47
Наличие экстракампильного феномена, n (%)*	13(17,3%)	25(33,3%)	0,022
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).

У женщин с БП выявлены более выраженные нарушения сна (таблица 9).

Таблица 9 — Нарушения сна в исследуемых группах мужчин и женщин с БП, n(%)

Параметр	Пол	Количество баллов					Значение p
		0	1	2	3	4	
Нарушения сна (пункт 1.7 шкалы MDS-UPDRS) 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%)	
Нарушения сна (пункт 1.7 шкалы MDS-UPDRS) 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%)	

* - данные указаны в виде n – число пациентов; в скобках – доля пациентов от общего количества, %.

Повседневная активность и качество жизни

Более выраженное снижение повседневной активности выявлено у мужчин с БП (85(77,5;90)%), по сравнению с женщинами с БП (90(85;95)%, $p=0,049$). У мужчин с длительностью БП до пяти лет (90(85;95)%) также было выявлено более выраженное снижение повседневной активности, по сравнению с женщинами (95(90;95)%, $p=0,036$). То есть темп снижения повседневной активности в первые пять лет болезни больше у мужчин.

У женщин с БП выявлено более низкое качество жизни в сфере двигательной активности ($p=0,014$), эмоциональной сфере ($p=0,03$), а также в сфере физического дискомфорта ($p=0,04$). У мужчин более низкое качество жизни выявлено в сфере общения ($p=0,0499$). При сравнении качества жизни у пациентов с длительностью БП до пяти лет выявлено худшее качество жизни в сфере когнитивных функций ($p=0,012$) и в сфере общения ($p=0,009$) у мужчин. По общему индексу БП, качеству жизни в сферах повседневной активности, стигматизации и социальной поддержки различий между группами обнаружено не было.

Темп прогрессирования немоторных симптомов

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 10). Кроме того, была выявлена большая частота РПБДГ у мужчин (44%), по сравнению с женщинами (24,4%) с длительностью БП до пяти лет ($p=0,0049$). 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.

Таблица 10 – 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
ФРА, балл*	7 (5; 12)	11 (9; 13)	0,0015
СРА, 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%)	<0,001
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, %.			

Противопаркинсоническая терапия

Статистически значимых отличий между группами мужчин и женщин в стабильности, степени лечебного эффекта и индексе эффективности леводопы выявлено не было (таблица 11). То есть группы мужчин и женщин не отличались по эффективности принимаемых препаратов леводопы. Однако

выявлена большая доза леводопы, приходящаяся на 1 кг массы тела, у женщин с БП (0,68(0,44;0,92) мг/кг), по сравнению с мужчинами (0,49(0,34;0,73) мг/кг, $p=0,008$). По суммарной дозе принимаемых противопаркинсонических препаратов группы женщин (500(300;700) мг) и мужчин с БП (575(300;800) мг) не отличались ($p=0,31$).

Таблица 11 – 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
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, %.			

Мужчины с БП принимали амантадин (250(200;300) мг, $p=0,02$) и АДР (300(160;300) мг, $p=0,024$) в более высоких дозах, чем женщины (200(100;300) мг и 150(100;300) мг, соответственно). Однако частота экстракампиального феномена, который может являться побочным эффектом этих групп препаратов, была выше у женщин (33,3%), чем у мужчин с БП (17,3%, $p=0,022$). Кроме того, по частоте и тяжести импульсивно-компульсивных нарушений — возможных побочных эффектов АДР и амантадина, — исследуемые группы мужчин и женщин не отличались. Следовательно, риск развития таких побочных эффектов, как экстракампиальный феномен и ИКН, выше у женщин с БП.

Сравниваемые группы не отличались по частоте и тяжести флуктуаций и дискинезий. Однако только в группе женщин с БП, в отличие от мужчин, были выявлены прямые корреляционные связи тяжести моторных осложнений по IV части шкалы MDS-UPDRS с ЛЭД противопаркинсонических препаратов в

пересчете на 1 кг массы тела ($r=0,72$, $p=0,0081$), тяжести флуктуаций с дозой леводопы в пересчете на 1 кг массы тела ($r=0,88$, $p=0,004$), а также обратная корреляционная связь тяжести дискинезий с массой тела ($r=-0,95$, $p=0,014$). Таким образом, у женщин с меньшей массой тела тяжесть дискинезий и флуктуаций больше.

Уровень основных половых гормонов у мужчин

По результатам анализов, уровень ФСГ у мужчин с БП не выходил за пределы диапазона референтных значений; у 15,9% мужчин уровень ЛГ был выше референтных значений; 4,4% мужчин уровень тестостерона был ниже референтных значений, и еще у 4,4% мужчин уровень тестостерона был выше референтных значений; 8,3% мужчин уровень пролактина был ниже референтных значений.

Уровень ФСГ у мужчин имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести состояния ($r=-0,9$, $p=0,037$), тяжести моторных ($r=-0,56$, $p=0,038$), вегетативных ($r=-0,41$, $p=0,04$), аффективных ($r=-0,34$, $p=0,037$) и диссомнических ($r=-0,93$, $p=0,0021$) нарушений и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений ($r=0,5$, $p=0,033$). Уровень ЛГ у мужчин имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести моторных ($r=-0,77$, $p=0,041$), вегетативных ($r=-0,56$, $p=0,045$), аффективных ($r=-0,82$, $p=0,023$) и диссомнических ($r=-0,67$, $p=0,0086$) нарушений.

Уровень тестостерона у мужчин имеет умеренную обратную корреляционную связь с показателем тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS ($r=-0,33$, $p=0,029$). С помощью линейного множественного регрессионного анализа построена модель зависимости тяжести состояния по шкале MDS-UPDRS от уровня тестостерона и других показателей у мужчин исследуемой группы ($n=45$).

Уравнение регрессии: MDS-UPDRS (баллы) = $52,11 + 4,01 \cdot \text{длительность БП (лет)} + 2,04 \cdot \text{HADS-депрессия (баллы)} - 0,84 \cdot \text{тестостерон (нмоль/л)}$, 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%.

Кроме того, уровень тестостерона у мужчин имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести моторных ($r=-0,67$, $p=0,049$), вегетативных ($r=-0,41$, $p=0,012$), аффективных ($r=-0,54$, $p=0,029$) нарушений и ИКН ($r=-0,57$, $p=0,014$) и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений ($r=0,56$, $p=0,025$). Уровень пролактина у мужчин имеет прямые корреляционные связи с показателями тяжести состояния ($r=0,8$, $p=0,031$), тяжести вегетативных ($r=0,8$, $p=0,032$), аффективных ($r=0,6$, $p=0,04$) и диссомнических ($r=0,77$, $p=0,042$) нарушений.

Таким образом, у мужчин с 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. Следовательно, уровень половых гормонов у мужчин может быть прогностическим фактором течения БП.

Уровень основных половых гормонов у женщин

По результатам анализов, у 9,5% женщин с БП уровень ФСГ был ниже, а у 2,4% - выше референтных значений. У 16,7% женщин уровень ЛГ был ниже, а у 4,8% - выше референтных значений. У 9,5% женщин уровень эстрадиола был выше референтных значений. У 57,1% женщин уровень пролактина был ниже референтных значений.

Уровень ФСГ у женщин с БП имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести вегетативных ($r=-0,49$, $p=0,042$) и диссомнических ($r=-0,31$, $p=0,042$) нарушений и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений ($r=0,49$, $p=0,035$). Уровень ЛГ у женщин с БП имеет прямые корреляционные связи с показателями тяжести моторных ($r=0,66$, $p=0,016$), вегетативных ($r=0,58$, $p=0,011$) нарушений и степенью выраженности галлюцинаций ($r=0,59$, $p=0,027$). Уровень эстрадиола у женщин с БП имеет обратные корреляционные связи с показателями тяжести моторных нарушений ($r=-0,56$, $p=0,018$), тревоги ($r=-0,55$, $p=0,0013$) и депрессии ($r=-0,71$, $p=0,0014$) и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений ($r=0,49$, $p=0,029$). С другой стороны, уровень эстрадиола у женщин имеет прямые корреляционные связи с показателями тяжести вегетативных нарушений ($r=0,61$, $p=0,041$), апатии ($r=0,62$, $p=0,0037$), галлюцинаций ($r=0,7$, $p=0,025$) и ИКН ($r=0,83$, $p=0,044$). Уровень пролактина у женщин с БП имеет обратную корреляционную связь с показателями тяжести вегетативных нарушений ($r=-0,67$, $p=0,035$) и прямую корреляционную связь с показателями тяжести когнитивных нарушений ($r=0,72$, $p=0,02$).

Таким образом, у женщин с БП более низкий уровень ФСГ и пролактина связан с большей тяжестью вегетативных и когнитивных нарушений. Более высокий уровень ЛГ связан с большей выраженностью моторных, вегетативных нарушений и галлюцинаций. Низкий уровень эстрадиола у женщин с БП связан с более выраженными моторными и когнитивными нарушениями, тревогой и депрессией и, в то же время, выявлены прямые корреляции уровня эстрадиола с меньшей тяжестью вегетативных нарушений, меньшей выраженностью апатии, галлюцинаций и ИКН.

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 экстракампульный феномен и импульсивно-компульсивные нарушения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К 50-летию применения леводопы при болезни Паркинсона / Левин О.С., Датиева В.К., Верюгина Н.И. // Пожилой пациент. - 2015. - № 1(4). - С. 1-8.
2. **Верюгина Н.И. Метод когнитивных вызванных потенциалов при болезни Паркинсона / Верюгина Н.И., Глоzman Ж.М., Васенина Е.Е. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - Том 115, № 6-2. - С. 50-53. ИФ 0,811.**
3. Гендерные аспекты болезни Паркинсона / Верюгина Н.И. // [Сборник материалов VII конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра», том 1, г. Москва]. - 2016. - С. 78-80.
4. Гендерные аспекты болезни Паркинсона / Верюгина Н.И., Ляшенко Е.А., Левин О.С. // [В кн. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств (под ред. проф. О.С. Левина), г. Москва]. - 2018. - С. 88-109.
5. Гендерные особенности болезни Паркинсона: клинические и терапевтические аспекты/ Верюгина Н.И. // [Сборник материалов IX Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», том 1, г. Москва]. - 2018. - С. 89-90.
6. Гендерные особенности болезни Паркинсона: клинические и терапевтические аспекты/ Верюгина Н.И. // [Сборник материалов X Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», том 1, г. Москва]. - 2019. - С. 70-72.
7. **Верюгина Н.И. Эректильная дисфункция при болезни Паркинсона / Верюгина Н.И., Ляшенко Е.А., Ганькина О.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Том 119, № 9. - С. 51-55. ИФ 0,811**
8. Гендерные особенности болезни Паркинсона: клинические и терапевтические аспекты/ Верюгина Н.И. // [Сборник материалов XI Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», г. Москва]. - 2020. - С. 76-78.
9. **Верюгина Н.И. Нейроэндокринные и метаболические нарушения при болезни Паркинсона / Верюгина Н.И., Левин О.С., Ляшенко Е.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Том 120, № 10(2). - С. 69-75. ИФ 0,811.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

БП – болезнь Паркинсона

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИКН – импульсивно-компульсивные нарушения

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛЭД – леводопа-эквивалентная доза

РПБДГ – расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз

СРА – семантическая речевая активность

СРК – средний размер кластера

Тест 3-КТ – три когнитивных нейропсихологических теста

ФРА – фонетическая речевая активность

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

HADS – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии

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

Me — медиана

PDQ-39 – опросник состояния качества жизни больных БП

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

(25%;75%) — интерквартильный размах между 25-м и 75-м перцентилями