

## АННОТАЦИЯ

Диссертационной работы Абдраимовой Салтанат Орынбасаровны на тему **«Клинико-демографический анализ болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана»**, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D101141 «Медицина»

**Актуальность.** Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера (Tolosa et al, 2021). Заболевание затрагивает почти 2% населения старше 65 лет и 5% старше 85 лет, в 15% случаев БП дебютирует в возрасте до 45 лет, является неуклонно прогрессирующим и приводящим к снижению повседневной активности и снижению качества жизни (Riboldi et al, 2022).

По прогнозам Организации Объединенных Наций, в ближайшие десятилетия численность людей старше 65 лет удвоится — с 761 миллиона в 2021 году до 1,6 миллиарда в 2050-м, при этом количество людей старше 80 лет будет расти еще быстрее (<https://news.un.org/ru/>). Из этого следует, что количество пациентов с БП в последующие годы возрастёт как во всем мире, так и в Казахстане.

Уже доказано о влиянии внешних факторов в совокупности с генетической предрасположенностью на развитие БП (Elsworth J.D., 2020). Учитывая бурное развитие индустриализации и экономики во всём мире, в том числе в нашей стране с преобладанием промышленного производства, повсеместное применение пестицидов в сельском хозяйстве, общее загрязнение воздуха можно ожидать рост заболеваемости БП (Pandics et al, 2023). Согласно Программе ООН по окружающей среде (UNEP), которая является ведущей всемирной экологической организацией. В настоящее время 100 % (18 772 392 человека) населения Казахстана испытывают качество атмосферного воздуха, не соответствующее годовому нормативу Всемирной Организации Здравоохранения по содержанию мелких частиц ([www.unep.org/ru](http://www.unep.org/ru) 10.10.2024). Медицинская и социальная значимость проблемы обусловлена ростом заболеваемости и распространенности БП в мире и вследствие чего, высоким уровнем нетрудоспособности и инвалидности разных возрастных групп пациентов. Однако, диагностика БП на ранних стадиях сталкивается с рядом сложностей, так как симптомы на начальных этапах могут быть слабовыраженными, ограничиваться одной стороной тела и могут быть легко спутаны с признаками других заболеваний. Сами пациенты могут воспринимать их как результат усталости или возраста, а не как признак серьезного заболевания. Создание скрининговых форм поможет улучшить выявляемость заболевания на ранних стадиях (Sardar et al, 2023).

Очевидный рост числа больных с БП, связанное с увеличением продолжительности жизни населения, прогрессирующее течение заболевания, приводящее к тяжелым клиническим проявлениям, а в дальнейшем и к инвалидизации, трудности диагностики актуализировало проведения настоящего исследования в Южном регионе Казахстана.

В качестве стандартных инструментов для оценки степени тяжести и для динамического наблюдения течения заболевания, а также для оценки дискинезий, которые возникают после длительного приема (3 года и более) препарата леводопы, Обществом двигательных расстройств (Movement Disorder Society) были разработаны шкалы UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale) унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона и UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale) унифицированная рейтинговая шкала дискинезии. Во всем мире они являются действенным инструментом в научных исследованиях и в работе практического врача. И впервые в Казахстане в результате проведения культурной, языковой адаптации и валидации международных шкал MDS-UPDRS и MDS-UDysRS будет создана его казахскоязычная версия с внедрением в клиническую и исследовательскую практику (UPDRS: status and recommendations, 2003; Goetz et al, 2008).

**Цель исследования:** изучить клинико-демографические характеристики болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана с использованием измерительных шкал и оптимизировать диагностические подходы.

**Задачи исследования:**

1. Выявить распространенность болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана, оценить выраженность клинических проявлений заболевания с определением влияния внешних факторов на развитие болезни.
2. Создать и валидизировать (утвердить) казахскоязычную версию шкалы MDS-UPDRS.
3. Создать и валидизировать (утвердить) казахскоязычную версию шкалы MDS-UDysRS.
4. Разработать и внедрить опросник для выявления болезни Паркинсона на ранних стадиях и провести цифровизацию диагностического этапа.

**Объект исследования.** Пациенты с болезнью Паркинсона и с подозрением на болезнь Паркинсона, проживающие в Южном регионе Казахстана, включающий Туркестанскую область: г. Туркестан, г. Арысь, г. Кентау, Жетисайский район, Байдибекский район, Келесский район, Казыгуртский район, Мактааральский район, Ордабасынский район, Отрарский район, Сайрамский район, Сарыагашский район, Сузакский район, Тoleбийский район, Тулькубасский район, Шардаринский район с численностью населения старше 45 лет на начало 2021 года - 444 281 человек и г. Шымкент с численностью населения старше 45 лет на начало 2021 года – 233 329 человек.

**Критерии включения:** пациенты с диагнозом клинически возможной и клинически вероятной БП, установленным в соответствии с современными диагностическими критериями MDS (2015).

**Критерии исключения:** пациенты с вторичным синдромом паркинсонизма, пациенты с другими уточненными болезнями базальных ганглиев, пациенты с врожденными и наследственными гиперкинезами, пациенты с другими нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

## **Методы исследования:**

1. Кросс-секционное описательное исследование, направленное на сбор демографических и клинических данных.
2. Кросс-секционный обсервационный количественный анализ с использованием стандартизованных шкал для оценки заболевания
3. Создание и разработка клинической анкеты методом дизайна опросника Survey Design.
4. Кросс-секционное анкетирование – количественный сбор данных для исследования с использованием разработанного опросника

## **Научная новизна:**

1. Впервые в Южном регионе Казахстана были выявлены пациенты с болезнью Паркинсона, диагноз которых был подтвержден на основе критериев MDS (2015).
2. Впервые был проведен анализ клинико – демографических характеристик болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана, учитывая возраст дебюта, длительность заболевания, половые различия, моторные и немоторные проявления с определением их влияния на степень тяжести заболевания и выявлена распространенность заболевания.
3. Впервые в Казахстане были переведены шкалы MDS-UPDRS и MDS-UDysRS на казахский язык и была проведена валидация шкал на пациентах с болезнью Паркинсона и на пациентах с осложненной леводопа-индуцированной дискинезиями с последующим с официальным подтверждением правообладателя Movement Disorder Society (Общество двигательных расстройств).
4. Впервые было проведено исследование по определению влияния внешних факторов на развитие БП в Южном регионе Казахстана.
5. Впервые был разработан опросник для выявления БП на ранних стадиях заболевания.

## **Практическая значимость результатов.**

1. Применение реестра пациентов с подтвержденным диагнозом БП на основании диагностических критериев MDS 2015 для оптимизации закупа противопаркинсонических препаратов и обеспечения их рационального использования
2. Применение утвержденных казахскоязычных версий международных шкал MDS UPDRS и MDS UDysRS в практическом здравоохранении, клинических испытаниях и научных исследованиях.
3. Разработан и апробирован специализированный опросник, позволяющий раннее выявление болезни Паркинсона.
4. Полученные результаты могут стать основой для создания рекомендаций и памяток по профилактике и лечению болезни Паркинсона.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Утвержденная казахскоязычная версия шкалы MDS-UPDRS эффективна в клинической оценке выраженности БП, в том числе в динамике.
2. Утвержденная казахскоязычная версия шкалы MDS-UDysRS эффективна в клинической оценке проявлений дискинезий, возникающих на развернутых стадиях БП.
3. Продолжительное влияние вредных факторов окружающей среды могут рассматриваться как предикторы возникновения БП.
4. Разработанный опросник как инструмент диагностики БП на начальных проявлениях может быть использован врачами клиницистами для улучшения выявляемости заболевания и, также повысит осведомленность населения о признаках и о факторах риска БП.

**Результаты исследования были представлены и обсуждены на следующих конференциях:** Международная научно-практическая конференция «Заболевания мозга: вызов XXI века», г. Шымкент, 3.12.2020г., Международная научно-практическая конференция «Междисциплинарная неврология», посвященная 30-летию независимости Республики Казахстан, г. Шымкент, 18.11.2021 г., Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии», г. Шымкент, 10.11.2022 г., с получением диплома II место за лучший доклад, IX Международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», г. Шымкент, 8.12.2022 г., Ежегодный Международный Конгресс общества двигательных расстройств (MDS) в г. Копенгаген (Дания) с 27 по 31 августа 2023 г., Международная научно-практическая конференция «Междисциплинарная неврология», г. Шымкент, 09.11.2023 г., Международная научно-практическая конференция «Неврология и терапия: точки соприкосновения», 25.04.2024 г. Россия (Республика Башкортостан), г. Уфа, 10-й Конгресс Европейской Академии Неврологии в Хельсинки (Финляндия) с 29 июня по 2 июля 2024 г. 2 постерных доклада, Региональная научно-практическая конференция «Орфанные заболевания ЦНС в Южном регионе Казахстана», г. Шымкент, 13 сентября 2024 г., Ежегодный Международный Конгресс общества двигательных расстройств (MDS) в г. Филадельфия (США) с 27 сентября по 1 октября 2024 г. Постерный доклад.

**По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ:** 1 статья в журнале “Clinical Parkinsonism and Related Disorders”, индексируемый в базе Scopus с процентилем 39 (Cite Score 2,7); 1 письмо редактору в журнале “Lancet Neurology”, индексируемый в базе Scopus с процентилем 99 (Cite Score 58,7); 3 статьи в журналах, рекомендуемых Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК; 3 статьи в материалах Международных научно-практических конференций; 5 тезисов в материалах Международных конференций, включая 2 тезиса в журнале “Movement Disorders”, индексируемый в журнале Scopus с процентилем 96 (Cite Score 13,3) и 2 тезиса в журнале “European Journal of Neurology”, индексируемый в базе Scopus с процентилем 88% (Cite Score 9,7) и 1 учебно-методическое пособие.

## **Выводы:**

1. Показатель распространенности БП среди населения Туркестанской области и г. Шымкент составил 67 и 65 случаев на 100 тысяч населения, соответственно. При этом высокая распространенность среди регионов Туркестанской области отмечена в г. Жетисай 85 случаев и в Мактааральском районе 88 случаев на 100 000 населения.

2. Анализ 450 пациентов показал, что 64% проживали в сельской местности, а женщин было 57,4% среди городских и 55,2% среди сельских жителей. Возраст дебюта заболевания в городе составил  $58,5 \pm 9,83$  года, в селе –  $56,9 \pm 10,1$ . Самый ранний дебют наблюдался в 27 лет, самый поздний – в 80 лет. У мужчин дебют заболевания чаще приходился на 50-59 лет, у женщин – на 60-69 лет. По формам болезни: акинетико-ригидно-дрожательная – 62%, акинетико-ригидная – 27%, дрожательная – 11%. По стадиям Хен Яра: I – 32%, II – 24,4%, III – 28,7%, IV – 12,2%, V – 2,7%. На терапии леводопой были 70%, 25,1% не принимали лечения, 4,9% применяли другие противопаркинсонические препараты. Дискинезии выявлены у 42,4% на фоне леводопы и у 1,6% на фоне других препаратов. Леводопа-индуцированные дискинезии развивались через  $6,02 \pm 2,59$  лет от начала заболевания, у городских жителей – чуть раньше ( $5,83 \pm 2,85$ ), чем у сельских ( $6,11 \pm 2,46$ ). У женщин развитие дискинезий отмечалось позже ( $6,07 \pm 2,7$ ), чем у мужчин ( $5,97 \pm 2,49$ ).

3. Анализ факторов риска БП показал, что проживание в сельской местности ( $p < 0,001$ ) и употребление колодезной воды ( $p < 0,001$ ) связаны с более ранним дебютом заболевания. Проживание в селе увеличивает риск раннего дебюта в 2,47 раза ( $OR = 2,47, p = 0,006$ ), тогда как использование водопроводной воды снижает его в 3,87 раза ( $OR = 0,26, p = 0,0001$ ). Пол ( $p = 0,068$ ) и семейный анамнез ( $p = 0,683$ ) значимого влияния не оказали.

4. Валидизированные в рамках диссертационного исследования казахскоязычные версии шкал MDS UPDRS и MDS UDysRS были одобрены официальными разработчиками шкал Международным Обществом двигательных расстройств (MDS) и доступны на сайте MDS (<https://www.movementdisorders.org/>)

5. Разработанный опросник для выявления БП доказал свою надежность при использовании в практической деятельности врача, включающий -сайт с медицинским калькулятором, краткую информацию о заболевании и возможность самодиагностики, способствуя информированности пациентов и направляя их к неврологу при необходимости.