

Етіологічні, патогенетичні й клінічні аспекти ураження шкіри у хворих на хворобу Паркінсона

В.М. Герцев, О.М. Стоянов, Т.М. Муратова, Р.С. Васт'янов
Одеський національний медичний університет

Резюме. В оглядовій статті наведено клінічні прояви найпоширеніших уражень шкіри при хворобі Паркінсона, а також описано оригінальний алгоритм їх своєчасної діагностики, лікування й профілактики.

Наводяться приклади використання шкірних тестів для ранньої діагностики хвороби Паркінсона, а також визначено перспективи подальших досліджень цієї проблеми.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, шкірні захворювання, рання діагностика.

У наш час, незважаючи на постійну увагу до хвороби Паркінсона (ХП), проблема вивчення етіології і патогенезу цього захворювання залишається відкритою. У праці Н. Браак зі співавт. виділено 6 стадій розвитку патологічного процесу при хворобі Паркінсона [1]. Перша стадія характеризується ураженням нюхової цибулини і переднього нюхового ядра та клінічно може проявитися порушенням нюху. Друга стадія характеризується залученням ядер стовбура мозку, які контролюють афективні, вегетативні функції, цикли сну, і зазвичай проявляється розладом сну, депресією, закрепами. Класичні моторні симптоми хвороби Паркінсона з'являються тільки на 3-й і 4-й стадіях, коли дегенеративний процес поширюється на чорну субстанцію. У 5-й і 6-й стадіях тільки Леві з'являються в лімбічних структурах і корі головного мозку, що призводить до розвитку когнітивних, поведінкових і психотичних розладів [2]. Пізніше Hawkes & Braak запропонували гіпотезу «подвійного удару», що передбачає інфекційний генез ХП і зумовлене проникнення вірусного, на думку авторів, агента в нервову систему двома шляхами: назальним — із подальшим антероградним поширенням у скроневу частку за допомогою зв'язків із нюховими структурами і гастроінтестинальним — у результаті ковтання назаль-

© В.М. Герцев, О.М. Стоянов, Т.М. Муратова, Р.С. Васт'янов

ного секрету і пенетрацією в мейснеровське сплетення і структури n. vagus із подальшою ретроградною передачею в нервові апарати стовбура мозку [3].

Однак, на наш погляд, у класифікації не йдеться про залучення в патологічний процес шкіри хворих, яка, за сучасними клінічними та експериментальними даними, може вражатися як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання. У зв'язку з вищенаведеним ми вирішили систематизувати існуючий доступний нам науковий матеріал щодо уражень шкіри при хворобі Паркінсона і виділили такі опорні моменти:

Найчастіші супутні захворювання шкіри при ХП такі.

Себорейний дерматит вражає від 1 до 3% людей у популяції [4]. Це хронічне запальне ураження шкіри, насамперед розташоване на ділянках, що насичені шкірним салом, таких як шкіра голови, обличчя, лінія волосся, брови, носогубні зморшки, вуха, верхня частина грудної клітки, а також у зморшках шкіри рук і ніг. Частота себорейних дерматитів зростає в певних вікових групах, тобто в немовлят до 3 місяців, під час статевого дозрівання та в дорослому віці [5]. У всіх вікових групах захворюваність у чоловіків становить 3,0%, у жінок — 2,6%, що свідчить про певну роль статевих гормонів [6]. Підвищення продукції шкірного

сала в організмі, а також наявність та активне розмноження дріжджових грибків *Malassezia* є двома основними чинниками, що, як вважають, сприяють розвитку дерматиту [7, 8].

Себорея щільно пов'язана з ХП (рис. 1), її поширеність при цій хворобі досягає 52-59% [8].

У ретроспективному дослідженні зв'язку між себорейним дерматитом і ХП Tanner зі співавт. припустили, що себорейний дерматит може траплятися на премоторній стадії хвороби Паркінсона та слугувати її раннім маркером [9].

Онїхомікоз — інша найбільш поширена шкірна проблема у хворих на ХП, що значно погіршує їх якість життя, — див. рис. 2 [10, 11].

Відносно патогенетичних аспектів виникнення грибкової інфекції слід навести клінічне спостереження за трьома молодими жінками із синдромом паркінсонізму та дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів [12]. При інфекції, що викликана саме *Candida albicans*, доведено облігатну роль мієлопероксидази як мікробіцидного агента [13]. Проведене в США експериментальне дослідження підтверджує можливу роль грибкової інфекції в розвитку паркінсонізму завдяки вивченню дрозофіл, які зазвичай виступають загальноновизнаною експериментальною моделлю для дослідження ХП та клітинних ліній людини. Дослідники

виявили, що речовина, яка виділяється грибами — 1-октен-3-ол (1-octen-3-ol) і більш відома як грибний алкоголь, може бути пов'язана з дефектами у двох генах, що беруть участь у синтезі і транспортуванні дофаміну [14]. Встановлено, що саме летюча ароматична сполука 1-октен-3-ол викликала в мух рухові розлади, аналогічні тим, що виникали після дії деяких пестицидів, таких як паракват і ротенон. При цьому констатовано зниження рівнів дофаміну і дегенерацію нейронів, які його продукують у комах. Подальші експерименти на клітинних лініях людини показали, що ця речовина вражає ген переносник дофаміну через людську плазматичну мембрану (the human plasma membrane dopamine transporter (DAT)) і везикулярний транспортер моноамінів (vesicular monoamine transporter (VMAT) ortholog (VMAT2)).

Відомо, що захворюваність на хворобу Паркінсона вища в сільській місцевості, що може бути пов'язано з впливом цвілевих грибків, тому зв'язок між грибами і ХП потребує подальшого вивчення. Відповідне антигрибко-



Рисунок 1 Себорейний дерматит у хворих на хворобу Паркінсона (власні спостереження)



Рисунок 2 Онїхомікоз у хворих на хворобу Паркінсона (власні спостереження)

ве лікування, таке як кетоконазол, може бути корисним для пацієнтів із ХП, оскільки такі агенти можуть зменшити розмноження грибків і продукцію ферментів. Протизапальні агенти у вигляді місцевих стероїдів або інгібіторів кальциневрину також можуть бути використані для лікування та поліпшення стану пацієнта та якості його життя [15].

Розацеа — інший поширений дерматоз обличчя, який характеризується особливостями нейрогенного запалення з гострим боєм, набряком, перехідною або постійною еритемою обличчя, імунною інфільтрацією, телеангіектазіями, папулами та пустулами. Її поширеність становить від 1 до 20% [16, 17]. Наявні дані свідчать про можливий зв'язок між розацеа та ХП [18-20]. У дослідженні Fischer зі співавт. використовувались неінвазивні методи біоінженерії (себуметрія, корнеометрія, визначення рН) у 70 пацієнтів із ХП [18]. Розацеа була наявна у 18,6%, а почервоніння було виявлено в 31,9% пацієнтів. Зв'язок між почервонінням, що виникає при ХП унаслідок вегетативної дисрегуляції, та почервонінням обличчя в пацієнтів із розацеа було відзначено як ускладнюючий чинник діагностики. У загальнонаціональному датському когортному дослідженні, в якому взяли участь понад 4 млн осіб, у пацієнтів із розацеа спостерігався удвічі більший ризик розвитку ХП, а терапія тетрацикліном зменшувала ризик виникнення хвороби [19]. Цей висновок було нещодавно репліковано в когортному дослідженні 803 005 осіб, у тому числі 17 682 пацієнтів із розацеа в США [20]. У шкірі хворих на ХП спостерігається зменшення щільності шкірних нервових волокон на ранніх та пізніх стадіях захворювання [21].

Точний ризик розвитку меланому при ХП залишається невизначеним. Спочатку виникали підозри щодо причетності приймання леводопи до розвитку меланому [22]. Однак пізніше було встановлено, що зв'язок був випадковістю, а не причиною. Проте були опубліковані дослідження на користь можливих зв'язків між ХП та меланою. Велике датське дослідження з понад 14 000 пацієнтів із ХП свідчить про те, що збільшення частоти меланому обмежується тими хворими, що мають ідіопатичний паркінсонізм, і не існує зв'язку з прийманням леводопи [23]. Проспективне дослідження, в якому взяли участь 2106 пацієнтів із Північної Америки, виявило удвічі вищу частоту меланому в пацієнтів із

ХП порівняно із загальною популяцією [24]. Проте великий метааналіз виявив лише помірні зв'язки між двома захворюваннями [25]. Пояснення потенційного зв'язку між меланою та ХП незрозуміле, але були висунуті різні гіпотези. Наприклад, повідомляється про те, що α -синуклеїн, ензим, який інгібує тирозин гідроксилазу, бере участь у синтезі меланіну як у меланомі, так і в дофамінергічних нейрональних клітинах [26]. Відомо, що світлий колір волосся є чинником ризику для розвитку меланому, і проведено нещодавно проспективне дослідження з 132 302 працівників охорони здоров'я також виявило, що ризик хвороби Паркінсона суттєво збільшується в світлошкірих осіб — вони мають вдвічі вищий ризик виникнення ХП порівняно з темношкірими [27]. Крім того, спостерігається зв'язок між кольором волосся та раннім розвитком ХП (<70 років), тоді як колір волосся несуттєво пов'язаний із ризиком початку захворювання у віці після 70 років. Незважаючи на те, що точна причина залишається нез'ясованою, відмінності в метаболізмі пігментів можуть пояснити виявлену асоціацію ХП із більш світлими кольорами волосся. Отже, лікарі повинні інформувати пацієнтів, зокрема тих, що мають світлу шкіру, про можливий ризик виникнення меланому. Крім того, дуже важливим є акцент на захисті від сонячного випромінювання.

Ураження шкіри внаслідок використання протипаркінсонічних препаратів.

Незважаючи на те, що алергічні шкірні реакції на дофамінергічні препарати трапляються дуже рідко, після застосування одного з препаратів леводопи, що містив жовтий барвник, повідомлялось про випадки висипання на шкірі [28, 29].

Також відомо, що такий препарат, як амантадин, викликає сітчасте ліведо з переважною



Рисунок 3 Сітчасте ліведо (власне спостереження)

локалізацією на нижніх кінцівках [30, 31]. Точна причина розвитку ліведо після або під час лікування амантадином невідома, але може бути пов'язана з порушенням перерозподілу периферичної крові, особливо в шкірних судинах, та периферичним вазоспазмом (рис. 3).

Ерголін використовується в деяких агоністах допаміну та пов'язаний із рідкісним нервово-судинним захворюванням шкіри — еритромелалгією з епізодами еритеми, набряками та болючим печінням кінцівок. Останніми роками випадків еритромелалгії не помічено, тому що використовують неерголінові агоністи допаміну [28].

Оскільки після застосування протипаркінсонічних препаратів можуть спостерігатися різноманітні шкірні ефекти, рекомендується ретельний контроль стану шкіри пацієнта та регулярний моніторинг лікування лікарем. Припинення лікування може спричинити такі рухові симптоми, як тремор та дискінезію, проте продовження терапії після шкірних реакцій може потенційно погіршити фізичний та психічний стан хворого. Отже, рекомендується персоналізований підхід до лікування. Алгоритм дій лікаря задля профілактики, своєчасної діагностики та лікування захворювань шкіри, який використовується нами в повсякденній лікарській практиці, наведено на рис. 4.

Біохімічні, патоморфологічні і функціональні зміни в шкірі хворих на ХП.

Окрім зв'язків ХП із різними дерматологічними розладами, шкіра, ймовірно, може слугувати корисним інструментом для діагностики цього захворювання. Відомо, що α -синуклеїн, пресинаптичний нейрональний білок та основний білковий компонент тілець Леві, генетично пов'язаний із ХП, не тільки виявлено в центральній нервовій системі, а й також у периферичній вегетативній нервовій системі [26]. Досліджені потенційні біомаркери, що дозволяють точно діагностувати синуклеонопатії в рідинах організму та периферичних тканинах, таких як слинні залози, периферична нервова система і шкіра. Проте на сьогодні не існує жодного широко прийнятого діагностичного маркера [32-34]. У праці Rodriguez-Leyva I. зі співавт. досліджувалась наявність α -синуклеїну в біоптаті шкірі 17 здорових осіб та однакової кількості пацієнтів із ХП [35]. Вміст α -синуклеїну був значно вищим у групі хворих на ХП порівняно з контролем. У праці Ikemura зі спі-

вавт. проспективно досліджувались зразки шкіри з черевної стінки та верхньої кінцівки 279 пацієнтів, з яких 85 мали хворобу тілець Леві [36]. Автори виявили підвищену імунореактивність α -синуклеїну у 23,5% пацієнтів із патологією тілець Леві. У пацієнтів контрольної групи патологічних змін не спостерігалось. У праці Miki Y. зі співавт. також досліджувались зразки шкіри з грудної клітки та нижньої кінцівки у 20 пацієнтів із ХП. Слід відзначити, що при патологічному накопиченні α -синуклеїну в дермі грудної клітки показники з нижніх кінцівок були менш послідовними [37]. Клітинне ураження в пацієнтів із ХП виявляється у фіброблестах шкіри [38]. Окрім того, фібробласти в пацієнтів з ідіопатичною ХП демонструють значну експресію мРНК ключових генів нейродегенерації, а також підвищений ризик хвороби в специфічних генотипах. Наприклад, дослідження «випадок — контроль», що включало 272 та 1185 досліджуваних відповідно, виявило, що в учасників із генотипом Cys/Cys був підвищений ризик ХП [39]. Цей специфічний генотип пов'язаний із рудим волоссям, що свідчить про потенційну роль пігментації при ХП. Таким чином, можливо припустити, що біопсія шкіри в майбутньому може бути використана для ранньої діагностики ХП [40].

У наш час існує потреба у віднайденні надійних і доступних біомаркерів для виявлення ХП на ранніх стадіях [41]. Задля цього планується проведення проспективного контрольованого дослідження на чотирьох науково-дослідних базах у Європі та США [42]. П'ятдесят два пацієнти чоловічої та жіночої статі з ідіопатичною ХП (Hoehn та Yahr 1-2) та 52 здорових досліджуваних із групи контролю будуть відібрані за віком та статтю. Вивчатимуть піломоторний аксон-рефлекс за допомогою іонофорезу фенілефрину на дорзальну поверхню передпліччя. Силіконові відбитки будуть отримані, відскановані та обчислені для виявлення кількості задіяних м'язів, розміру відбитків та площі поширення рефлексу. Потовидільний аксон-рефлекс викликать іонофорезом ацетилхоліну з кількісним визначенням за чисельністю, розміром крапель та площею поширення рефлексу. Будуть оцінені симпатичні шкірні реакції, вегетативні та рухові симптоми. Заплановані дослідження мають на меті вивчення показників на висхідному рівні, через 2 тижні, 1, 2 і 3 роки. Біопсія шкіри буде

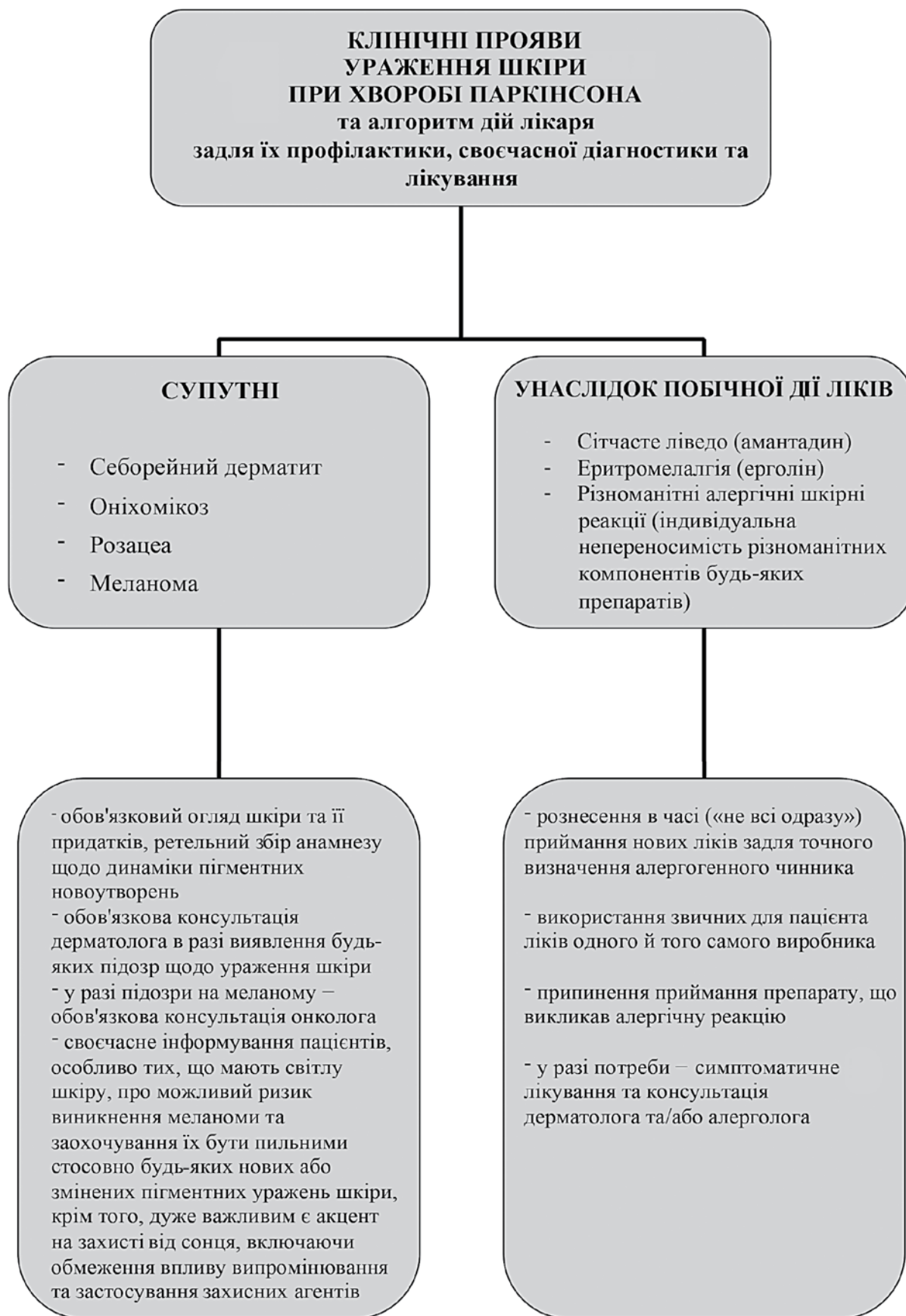


Рисунок 4 Клінічні прояви найтипівіших уражень шкіри при хворобі Паркінсона й алгоритм дій лікаря задля їх профілактики, своєчасної діагностики та лікування

отримана на висхідному рівні та після 3 років із подальшим аналізом на щільність нервових волокон та накопичення α -синуклеїну.

Можливим напрямком використання клітин шкіри вважається використання попередників клітин шкіри як альтернативного джерела стовбурових клітин для трансплантаційної терапії при ХП [43].

Натепер велике значення приділяється вивченню впливу мікробіоти кишківника на розвиток хвороби Паркінсона [44-48]. Утім нами не віднайдено інформації щодо стану мікробіоти шкіри у хворих на ХП, суттєві зміни якої можна припустити, опираючись на наведені вище дані. Таким чином, вивчення стану мікробіоти шкіри у хворих на ХП також є перспективним напрямком подальших наукових досліджень (рис. 5).



Рисунок 5 Сучасний стан досліджень шкіри при хворобі Паркінсона та майбутні напрямки

Список використаної літератури

1. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, V. Rub [et al.] // *Neurobiol. Aging*. — 2003. — Vol. 24. — P. 194-211.
2. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D.J. Brooks // *Ann. Neurol.* — 1998. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 10-18.
3. Hawkes C.H. Parkinsons disease: a dual-hit hypothesis / C.H. Hawkes, K. Del Tredici, H. Braak // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2007. — Vol. 33. — P. 599-614.
4. Gupta A.K., Madzia S.E., Batra R. Etiology and management of seborrheic dermatitis // *Dermatology*. — 2004. — Vol. 208 (2). — P. 89-93.
5. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies // *Clin. Dermatol.* — 2013. — Vol. 31 (4). — P. 343-351.
6. Naldi L., Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360 (4). — P. 387-396.
7. Gregory R., Miller S. Parkinson's disease and the skin // *Pract. Neurol.* — 2015. — Vol. 15 (4). — P. 246-249.
8. Arsic Arsenijevic V.S., Milobratovic D., Barac A.M., Vekic B., Marinkovic J., Kostic V.S. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of Malassezia yeasts, their different species and enzymes production // *BMC Dermatol.* — 2014. — Vol. 14. — P. 5.
9. Tanner C., Albers K., Goldman S. et al. Seborrheic Dermatitis and Risk of Future Parkinson's Disease // *Neurology*. — 2012. — Vol. 78 (1). — P. 2012.
10. Aono J., Mamiya K. Patients with Parkinson's disease are often accompanied with athlete's foot // *Mycoses*. — 2013 Jan. — Vol. 56 (1). — P. 89.
11. Герцев В.Н., Добровольский В.В., Судья Д., Лебедь Е.П., Перькова А.В. Materialy XI Mezinarodni vedekoprakticka conference «AKTUÁLNÍ VYMOŽENOSTI VĚDY». — Dil 6. — Lekarstvi — Praha: Publishing House, 2015. — P. 9-10.
12. Parkinson's syndrome in young women with myeloperoxidase deficiency of phagocytes / V.Ye. Kazmirchuk, D.V. Maltsev, T.N. Slobodin, Yu.I. Golovchenko // *Int. Neurol. J.* — 2011. — № 1. — P. 15-24.
13. Critical role of myeloperoxidase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans* / Y. Aratani, F. Kura, H. Watanabe [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 185, № 12. — P. 1833-1837.
14. Fungal-derived semiochemical 1-octen-3-ol disrupts dopamine packaging and causes neurodegeneration / A.A. Inamdar, M.M. Hossain, A.I. Bernstein [et al.] // *PNAS*. — 2013. — Vol. 110, N48. — P. 19561-19566.
15. Tan J., Berg M. Rosacea: current state of epidemiology // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2013. — Vol. 69 (6 Suppl. 1). — P. S27-S35.
16. Schwab V.D., Sulk M., Seeliger S. et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea // *J. Investig. dermatology Symp. Proc.* — 2011. — Vol. 15 (1). — P. 53-62.
17. Fischer M., Gemende I., Marsch W.C., Fischer P.A. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease // *J. Neural. Transm.* — 2001. — Vol. 108 (2). — P. 205-213.
18. Egeberg A., Hansen P.R., Gislason G.H., Thyssen J.P. Exploring the association between rosacea and Parkinson disease: a Danish nationwide cohort study // *JAMA Neurol.* — 2016. — Vol. 73 (5). — P. 529-534.
19. Lyon S., Majewski S., Guido N. et al. LB766 Parkinson's disease association with rosacea: a large, single center, retrospective study // *J. Invest. Dermatol.* — 2016. — Vol. 136 (8). — P. B3.
20. Schneider S.A., Boettner M., Alexoudi A., Zorenkov D., Deuschl G., Wedel T. Can we use peripheral tissue biopsies to diagnose Parkinson's disease? A review of the literature // *Eur. J. Neurol.* — 2016. — Vol. 23 (2). — P. 247-261.
21. Skibba J.L., Pinckley J., Gilbert E.F., Johnson R.O. Multiple primary melanoma following administration of levodopa // *Arch. Pathol.* — 1972. — Vol. 93 (6). — P. 556-561.

22. Olsen J.H., Tangerud K., Wermuth L., Frederiksen K., Friis S. Treatment with levodopa and risk for malignant melanoma // *Mov. Disord.* — 2007. — Vol. 22 (9). — P. 1252-1257.
23. Bertoni J.M., Arlette J.P., Fernandez H.H. et al. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinicopathological study // *Arch. Neurol.* — 2010. — Vol. 67 (3). — P. 347-352.
24. Liu R., Gao X., Lu Y., Chen H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma // *Neurology.* — 2011. — Vol. 76 (23). — P. 2002-2009.
25. Pan T., Zhu J., Hwu W. — J., Jankovic J. The role of alpha-synuclein in melanin synthesis in melanoma and dopaminergic neuronal cells // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7 (9). — P. e45183.
26. Gao X., Simon K.C., Han J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Genetic determinants of hair color and Parkinson's disease risk // *Ann. Neurol.* — 2009. — Vol. 65 (1). — P. 76-82.
27. Gregory R., Miller S. Parkinson's disease and the skin // *Pract. Neurol.* — 2015. — Vol. 15 (4). — P. 246-249.
28. Chou K.L., Stacy M.A. Skin rash associated with Sinemet does not equal levodopa allergy // *Neurology.* — 2007. — Vol. 68 (13). — P. 1078-1079.
29. Rana A.Q., Masroor M.S. Patient perception of Levodopa reticularis due to amantadine // *Int. J. Neurosci.* — 2012. — Vol. 122 (7). — P. 363-366.
30. Quaresma M.V., Gomes-Dias A.C., Serruya A., Vendramini D.L., Braga L., Buçard-Mota A. Amantadine-induced livedo reticularis: a case report // *An. Bras. Dermatol.* — 2015. — Vol. 90 (5). — P. 745-7.
31. Ludolph A.C., Kassubek J., Landwehrmeyer B.G. et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options // *Eur. J. Neurol.* — 2009. — Vol. 16 (3). — P. 297-309.
32. Stamelou M., Hoeglinger G.U. Atypical parkinsonism: an update // *Curr. Opin. Neurol.* — 2013. — Vol. 26 (4). — P. 401.i-405.i.
33. Lindow K.B., Warren C. Understanding rosacea — a guide to facilitating care // *Am. J. Nurs.* — 2001. — Vol. 101 (10). — P. 44-51.
34. Rodriguez-Leyva I., Chi-Ahumada E.G., Carrizales J. et al. Parkinson disease and progressive supranuclear palsy: protein expression in skin // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* — 2016. — Vol. 3 (3). — P. 191-199.
35. Ikemura M., Saito Y., Sengoku R. et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2008. — Vol. 67 (10). — P. 945-953.
36. Miki Y., Tomiyama M., Ueno T. et al. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* — 2010. — Vol. 469 (3). — P. 357-359.
37. Auburger G., Klinkenberg M., Drost J. et al. Primary skin fibroblasts as a model of Parkinson's disease // *Mol. Neurobiol.* — 2012. — Vol. 46 (1). — P. 20-27.
38. Gao X., Simon K.C., Han J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Genetic determinants of hair color and Parkinson's disease risk // *Ann. Neurol.* — 2009. — Vol. 65 (1). — P. 76-82.
39. Auburger G., Klinkenberg M., Drost J. et al. Primary skin fibroblasts as a model of Parkinson's disease // *Mol. Neurobiol.* — 2012. — Vol. 46 (1). — P. 20-27.
40. Miller D.B. and O'Callaghan J.P. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future *Metabolism.* — 2015 Mar. — Vol. 64 (301). — P. S40-S46.
41. Siepmann T., Pintér A., Buchmann S.J., Stibal L., Arndt M., Kubasch A.S., Kubasch M.L., Penzlin A.I., Frenz E., Zago W., Horváth T., Szatmári S.Jr., Bereczki D., Takáts A., Ziemssen T., Lipp A., Freeman R., Reichmann H., Barlind K., Illigens B.M. Cutaneous Autonomic Pilocomotor Testing to Unveil the Role of Neuropathy Progression in Early Parkinson's Disease (CAPTURE PD): Protocol for a Multicenter Study // *Front. Neurol.* — 26 May 2017.
42. Lu X., Tao Y., Li L. Prospective use of skin-derived precursors in neural regeneration // *Chin. Med. J. (Engl.)* — 2012. — Vol. 125 (24). — P. 4488-4496.
43. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E., Lupascu A., Ojetti V. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment // *Dig. Dis.* — 2007. — Vol. 25. — P. 237-240.
44. Gabrielli M., Bonazzi P., Scarpellini E., Bendia E., Lauritano E.C., Fasano A. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2011. — Vol. 26. — P. 889-892.
45. Fasano A., Bove F., Gabrielli M., Petracca M., Zocco M.A., Ragazzoni E. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2013. — Vol. 28. — P. 1241-1249.
46. Dobbs R.J., Charlett A., Dobbs S.M., Weller C., Ibrahim M.A., Iguodala O. et al. Leukocytesubset counts in idiopathic parkinsonism provide clues to a pathogenic pathway involving small intestinal bacterial overgrowth. A surveillance study // *Gut. Pathog.* — 2012. — Vol. 4. — P. 12.
47. Dobbs S.M., Charlett A., Dobbs R.J., Weller C., Iguodala O., Smeeth C. et al. Antimicrobial surveillance in idiopathic parkinsonism: indication-specific improvement in hypokinesia following *Helicobacter pylori* eradication and non-specific effect of antimicrobials for other indications in worsening rigidity // *Helicobacter.* — 2013. — Vol. 18. — P. 187-196.

Надійшла до редакції 12.03.2018 року

ETIOLOGICAL, PATHOGENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF SKIN DISEASES IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE

V.M. Hertsev, O.M. Stoyanov, T.M. Muratova, R.S. Vastyanov

Abstract

In the review article describe clinical manifestations of the most common skin lesions in Parkinson's disease and also describe the original algorithm for their prevention, timely diagnosis and treatment.

Also examples of using of skin tests for early diagnosis of Parkinson's disease describe as well as the plans of further researches of this problem.

Keywords: Parkinson's disease, skin diseases, early diagnosis.