

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-78-82

Болезнь Паркинсона — сопряженность немоторных знаков с желудочно-кишечными расстройствами и уровнем сывороточного галанина

Селянина Н. В., Каракулова Ю. В., Хегай О. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермский край, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26, 614000)

Parkinson's disease — the association of non-motor signs with gastrointestinal disorders and serum galanin levels

N. V. Selyanina, Yu. V. Karakulova, O. V. Khagai

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (PSMU) (614000, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, Russia)

Для цитирования: Селянина Н. В., Каракулова Ю. В., Хегай О. В. Болезнь Паркинсона — сопряженность немоторных знаков с желудочно-кишечными расстройствами и уровнем сывороточного галанина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 78–82.
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-78-82

For citation: Selyanina N. V., Karakulova Yu. V., Khagai O. V. Parkinson's disease — the association of non-motor signs with gastrointestinal disorders and serum galanin levels. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 78–82. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-...-...

✉ Corresponding author:

**Селянина
Наталья Васильевна**
Nataliya V. Selyanina
nselyanina@mail.ru

Селянина Наталья Васильевна, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, д.м.н.

Каракулова Юлия Владимировна, заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики, профессор, д.м.н.

Хегай Ольга Викторовна, аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики

Nataliya V. Selyanina, Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Doctor of Medical Sciences, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

Yuliya V. Karakulova, Head of the neurology and medical genetics department, Professor, Doctor of medical sciences, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

Olga V. Khagai, Postgraduate student of the Department of Neurology and Medical Genetics Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

Резюме

Цель исследования. Изучение гастроинтестинальных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), оценка их взаимосвязи с другими клиническими проявлениями и уровнем сывороточного галанина.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 70 пациентов с БП и 17 человек группы контроля. В работе применялось неврологическое обследование, использовалось тестирование при помощи следующих шкал: опросник для выявления вегетативных нарушений у пациентов с БП, когнитивные опросники MMSE и MoCA-тест, шкала Бека для выявления депрессии, опросник качества жизни SF-36. Уровень галанина сыворотки определялся методом твердофазного ИФА.

Результаты. Среди немоторных проявлений при БП доминируют желудочно-кишечные нарушения, легкие когнитивные расстройства, умеренно выраженная депрессия, что существенно снижает качество жизни пациентов. Корреляционный анализ показал ассоциацию выраженности желудочно-кишечных нарушений с уровнем депрессии, когнитивным снижением, качеством жизни и другими вегетативными проявлениями. Содержание галанина сыворотки крови у пациентов БП оказалось ниже, чем у здоровых волонтеров. Степень снижения гуморального галанина у пациентов с БП взаимосвязана с выраженностью гастроинтестинальных нарушений.

Заключение. Желудочно-кишечные нарушения отмечаются у большинства пациентов с БП и сопряжены с другими вегетативными расстройствами, когнитивными нарушениями, депрессией, что отражается на качестве жизни пациентов. Пониженное количество галанина способствует формированию желудочно-кишечных расстройств при БП и может быть использовано для их объективной диагностики.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, желудочно-кишечные расстройства, немоторные проявления, галанин

Summary

Purpose of the study. The study of gastrointestinal disorders in patients with Parkinson's disease (PD), an assessment of their relationship with other clinical manifestations and serum galanin levels.

Materials and methods. A comprehensive examination of 70 patients with PD and 17 people from the control group was conducted. A neurological examination was used in the work, testing using the following scales was used: a questionnaire for identifying autonomic disorders in patients with PD, cognitive questionnaires MMSE and MoCA, a Beck scale for detecting depression, a questionnaire for quality of life SF-36. Serum galanin level was determined by ELISA.

Results. Among non-motor manifestations in PD, gastrointestinal disturbances, mild cognitive impairment, and mild depression are dominant, which significantly reduces the quality of patient's life. Correlation analysis revealed an association of the severity of gastrointestinal disturbances with the level of depression, cognitive decline, quality of life, and other autonomic manifestations. Serum galanin content in PD patients was lower than in healthy volunteers. The degree of decrease in humoral galanin in patients with PD is associated with the severity of gastrointestinal disorders.

Conclusion. Gastrointestinal disorders are observed in most patients with PD and are associated with other autonomic disorders, cognitive impairment, depression, which affects the quality of patients life. A reduced amount of galanin contributes to the formation of gastrointestinal disorders in PD and can be used for their objective diagnosis.

Keywords: Parkinson's disease, gastrointestinal disorders, non-motor manifestations, galanin

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее часто встречающихся дегенеративных заболеваний нервной системы, которое, помимо двигательного ядра клинической картины, проявляется широким спектром немоторных (когнитивных, вегетативных, поведенческих) проявлений.

Согласно теории мультисистемной дегенерации Н. Braak, синуклеин-позитивные включения (биомаркер БП) встречаются не только в нейронах черной субстанции, а также в экстраингральных структурах, в частности в периферических отделах вегетативной нервной системы [1]. Среди вегетативных проявлений заболевания на одном из первых мест по частоте встречаемости находятся желудочно-кишечные расстройства (ЖКР), которые могут иметь различный генез и выявляться у 70–100% больных с БП [2]. Более того, как отмечено ранее упомянутым коллективом авторов [1, 3], ЖКР (в частности, констипация) проявляются на ранних, доклинических стадиях БП, когда еще нет классических двигательных нарушений, являясь маркером дегенеративного процесса наряду со снижением обоняния и эмоциональными нарушениями [4].

Неоспорима дофаминергическая теория возникновения заболевания [5]. При этом выяснено, что помимо дефицита дофамина, у пациентов БП наблюдается дисфункция и других медиаторных систем (серотонинергической, холинергической). В данном контексте интересен поиск патогенетических механизмов формирования проявлений симптомов БП с участием экстраингральных структур, в частности галаниновой системы. Известно, что нейропептид галанин способен ингибировать мезолимбическую дофаминовую нейротрансмиссию, а также возбуждение нейронов голубого пятна путём воздействия на норадренергическую систему [6]. На сегодняшний день выяснено, что данный нейропептид помимо центральной нервной системы, выявляют в нервных сплетениях кишечника, поджелудочной железе, щитовидной железе, надпочечниках. Галанин регулирует усвоение пищи, познавательную деятельность, осуществляет модуляцию деятельности нейроэндокринной системы гипоталамуса [7, 8].

Цель работы: изучить особенности гастроинтестинальных нарушений у пациентов с БП, оценить их взаимосвязь с другими клиническими проявлениями и уровнем галанина в сыворотке крови.

Материалы и методы

В рамках исследования проведено комплексное обследование 70 пациентов с достоверным диагнозом БП без тяжелой сопутствующей, в том числе гастроинтестинальной, патологии. В качестве группы контроля выступили 17 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами БП. Исследование проведено с соблюдением биоэтических норм и стандартов, утвержденных Хельсинкской декларацией, все пациенты БП и представители контрольной группы подписали добровольное согласие на участие в исследовании,

одобренное локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета. Средний возраст основной группы составил 68,5 [64;72] лет (37 мужчин и 33 женщины), в контрольной группе – 66,5 [64;71] лет (9 мужчин и 8 женщин).

Клиническое обследование включало оценку жалоб, анамнеза, неврологического и соматического статуса. При этом особое внимание уделялось немоторным проявлениям БП, указывающим на дисфункцию вегетативной нервной системы

(с акцентом на патологию желудочно-кишечного тракта), эмоциональной и когнитивной сферы.

Для количественной оценки неврологического дефицита использована унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП). С целью изучения состояния вегетативной нервной системы применялась баллированная шкала определения выраженности вегетативных расстройств у пациентов с БП, разработанная Н. Ф. Фёдоровой, А. Ю. Яблонской [9]. Шкала предусматривает как объективную (клинический осмотр, проведение проб), так и субъективную (заполнение опросника и ведение дневников самочувствия) оценку вегетативных нарушений. Для каждой системы имеется подраздел с подробным описанием проявлений дисфункции и балльной оценкой, соответствующей степени выраженности этих проявлений. Оценка желудочно-кишечных нарушений, в частности, учитывала частоту дефекаций в неделю, наличие тошноты, рвоты, дискомфорта после приема пищи, ощущения неполного опорожнения кишечника после дефекации. Для выявления когнитивных дисфункций применялись краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental

State Examination (MMSE)) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment (MoCA-тест)). Для констатации депрессии и определения ее степени тяжести использована шкала Бека. Для оценки качества жизни применялся опросник MOS SF-36 (The Short Form-36). Количественное содержание галанина в сыворотке крови определялось методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для количественного определения галанина (CEB084Hu ELISA Kit for galanin).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ Statistica-10. С помощью описательной статистики рассчитывались значения медианы, стандартного отклонения и интерквартильного размаха (25%, 75%). В работе использовались в основном непараметрические методы исследования. При оценке двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни. С целью выявления взаимосвязи различных показателей применялся коэффициент корреляции Спирмена, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05.

Результаты

Пациенты с БП предъявляли жалобы на классические двигательные нарушения, характерные для заболевания: замедленность движений, тремор в конечностях, мышечную скованность, нарушение походки. При этом необходимо отметить, что более половины из них ($n=38$) также жаловались на запоры, зачастую выраженные, требующие приема слабительных средств, а при активном расспросе выяснилось, что 90% ($n=64$) больных имеют проявления констипации. Менее часто среди жалоб встречались ощущение неполного опорожнения кишечника после акта дефекации ($n=49$), тошнота ($n=25$), чувство тяжести в эпигастральной области ($n=22$), боли в области желудка ($n=9$).

При осмотре у всех больных были выявлены классические двигательные проявления БП (мышечная ригидность, тремор покоя, характерные поза и походка, гипомимия). Средний балл по части 2 УШОБП составил 33 [24;49], по части 3 УШОБП – 46 [36;56] баллов. Степень тяжести моторных осложнений по УШОБП (часть 4) регистрировалась в интервале от 1 до 10 баллов ($n=36$), составив в среднем 4 [2;6] балла. Акцентируя внимание в данной работе на немоторных проявлениях БП, отмечаем, что оценка неврологических симптомов по части 1 УШОБП (немоторные проявления) составила в среднем 29 [19;34] баллов.

Практически у всех пациентов с БП нами были выявлены вегетативные расстройства легкой или умеренной степени выраженности. Балльная оценка вегетативных нарушений по каждому показателю шкалы Фёдоровой Н. В. и Яблонской А. Ю. оказалась выше, чем в группе контроля (таблица 1), что указывает на наличие системного вегетативного поражения и может соответствовать критериям синдрома периферической вегетативной недостаточности. Среди представленного спек-

тра автономной вегетативной дисфункции, как показано в таблице 1, по частоте встречаемости доминировали желудочно-кишечные расстройства ($n=66$).

Выраженность когнитивных нарушений по шкале MoCA в группе пациентов с БП составила 25 [23;26] баллов, в контрольной группе – 28 [27;29] баллов ($p=0,000693$), по шкале MMSE – 25 [24;27] баллов (в контроле 29 [27;30] баллов, $p=0,000007$), что интерпретируется как лёгкие когнитивные расстройства.

Балльная оценка шкалы Бека в среднем соответствовала умеренной депрессии, составив 20 [16;30] баллов, что достоверно выше, чем в контрольной группе (10 [8;20] баллов, $p=0,00113$).

Качество жизни у пациентов БП оказалось снижено по всем субшкалам опросника MOS SF-36 и было значительно ниже, чем в группе контроля (рисунок 1).

Количественное содержание сывороточного галанина у пациентов с БП оказалось пониженным по сравнению с контролем и составило 5,1 [4,3; 9,1] пг/мл (в группе относительно здоровых лиц данный показатель оказался равным 17,9 [11,6; 22,9] пг/мл, $p=0,000070$).

С целью определения влияния ЖКР на немоторные проявления и качество жизни пациентов с БП нами проведен корреляционный анализ, в результате которого выявилась прямая зависимость выраженности гастроинтестинальных проявлений практически со всеми подразделами вегетативного опросника (таблица 2). Помимо этого, определены отрицательные ассоциативные связи балльной оценки желудочно-кишечных проявлений и когнитивных нарушений, а также депрессии.

Анализ зависимостей определил влияние степени выраженности желудочно-кишечных

Показатель	Основная группа (баллы)	Контроль (баллы)	p-value
Общая выраженность (n=70)	15[7;19]	3[2;3]	0,000001
Желудочно-кишечные расстройства (n=66)	8[2;5]	0[0;1,5]	0,000001
Сердечно-сосудистые нарушения (n=52)	4[1;7]	1[0;2]	0,000063
Нарушения мочеиспускания (n=50)	4[1;5]	0[0;1]	0,000001
Нарушения терморегуляции (n=38)	1[0;1,5]	0[0;1]	0,047143
Трофические нарушения (n=32)	1[0;2]	0,8[0;1]	0,000274

Таблица 1.
Сравнительная характеристика вегетативных нарушений у пациентов основной группы и группы контроля (критерий Манна-Уитни)



Рисунок 1.
Показатели качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона и в группе контроля

нарушений на большинство составляющих качества жизни (общего здоровья, социального и эмоционального функционирования, психического здоровья, боли, общий балл оценки шкалы) пациентов с БП, что отражено в таблице 2.

Особого внимания заслуживают результаты полученного анализа корреляций степени выраженности гастроинтестинальных нарушений с количественным содержанием нейропептида галанина сыворотки крови (таблица 2, рисунок 2).

При пониженном содержании гуморального галанина констатируются более выраженные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с БП. Это позволяет использовать определение галанина сыворотки крови в качестве объективного критерия определения степени тяжести вегетативных, в частности, желудочно-кишечных проявлений при БП (патент на изобретение РФ 2712059 «Способ диагностики степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона»).

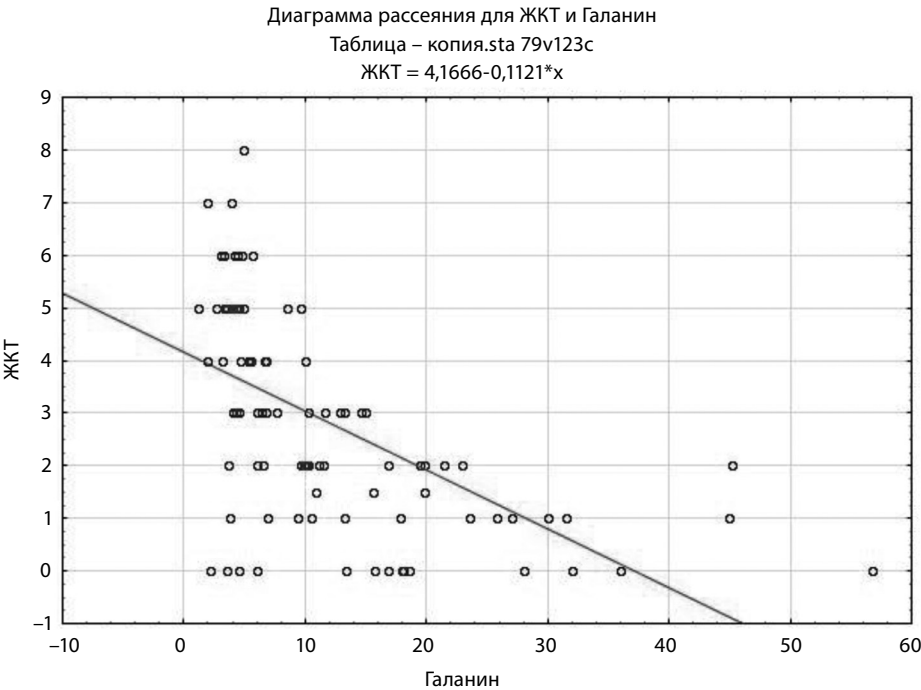


Рисунок 2.
Корреляционная зависимость выраженности желудочно-кишечных нарушений и количественного содержания сывороточного галанина ($r = -0,68$, $p = 0,0000$).

Таблица 2.

Корреляционный анализ выраженности желудочно-кишечных нарушений с немоторными проявлениями при болезни Паркинсона

Примечание:

КЖ- качество жизни

Желудочно-кишечные нарушения (баллы)	Коэффициент корреляции (Спирмена), r	p-value
Общий балл по вегетативному опроснику	0,83	0,0000
Сердечно-сосудистые нарушения (баллы)	0,58	0,0000
Нарушения мочеиспускания (баллы)	0,51	0,0000
Нарушения терморегуляции (баллы)	0,66	0,0000
Трофические нарушения (баллы)	0,59	0,0000
Шкала депрессии Бека (баллы)	-0,67	0,0000
MMSE (баллы)	-0,61	0,0000
MoCA (баллы)	-0,58	0,0000
Качество жизни (общий балл)	-0,51	0,0000
КЖ, Шкала общего здоровья (баллы)	-0,45	0,0000
КЖ, Боль (баллы)	-0,61	0,0000
КЖ Социальное функционирование (баллы)	-0,47	0,0000
КЖ Эмоциональное функционирование (баллы)	-0,49	0,0000
КЖ Психическое здоровье (баллы)	-0,45	0,0000
Галанин сыворотки крови (пг/мл)	-0,68	0,0000

Заключение

Желудочно-кишечные нарушения констатируются у большинства пациентов с болезнью Паркинсона. Наиболее частым проявлением данных расстройств являются запоры и чувство неполного опорожнения кишечника. Гастроинтестинальные нарушения при этом сопряжены с другими вегетативными расстройствами, оказывая негативное влияние на выраженность когнитивных нарушений и депрессии, снижая качество жизни пациентов. Полученные результаты подтверждают теорию

системного поражения при БП и могут отражать однонаправленность дегенеративного процесса при БП.

Сниженное количество галанина способствует симптомообразованию немоторных желудочно-кишечных расстройств при БП, а определение количественного содержания изучаемого нейропептида может использоваться для объективной верификации желудочно-кишечных нарушений и определения их степени выраженности.

Литература | References

1. Braak H., Sastre M., Bohl J. R. et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta neuropathol.* 2007, no.113, pp.421–429.
2. Черникова И. В., Гончарова З. А., Хаджиева Х. И., Рабаданова Е. А. Клинические предикторы болезни Паркинсона //Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 3 (152). – С. 134–139.
Chernykova I. V., Goncharova Z. A., Khadzieva K. I., Rabadanova E. A. Traditional perception, of parkinsons disease as a motion disorder only, has. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2015;(3):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-3-134-139>
3. Braak H., Del Tredici K. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinsons disease. 2003, no.24 (2), pp.197–211.
4. Visanji, N.P., Brooks, P.L., Hazrati, L. et al. The prion hypothesis in PD: Braak to the future. *Acta neuropathol. commun.* 2013, no.1, 2. doi: 10.1186/2051-5960-1-2
5. Левин О. С., Федорова Н. Ф. Болезнь Паркинсона. – Москва, МЕДпресс-информ, 2014, С. 26–30.
Levin O. S., Fedorova N. F. Parkinson's disease. Moscow, MEDpress-inform, 2014, pp. 26–30.
6. Darlene H. Brunzell, Jessica Hawes, Venetia Zachariou. The neuropeptide galanin modulates behavioral and neurochemical signs of opiate withdrawal. *PNAS.* 2003;100 (15):9028–9033; doi:10.1073/pnas.1533224100
7. Bartfai T., Fisone G., Langel U. Galanin and galanin antagonists: molecular and chemical perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992;13(8):312–317.
8. Amiranoff B., Lorinet A. M., Lagny-Pourmir I., Laburthe M. Mechanism of galanin-inhibited insulin release. Occurrence of a pertussis-toxin-sensitive inhibition of adenylate cyclase. *Eur. J. Biochem.* 1988;177(1):147–52.
9. Яблонская А. Ю., Фёдорова Н. В. Шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Методическая разработка. Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального обучения Российская медицинская академия последилового образования, 2011. – С2. – 32.
Yablonskaya A. Yu., Fedorova N. V. A scale for assessing autonomic disorders in patients with Parkinson's disease. Methodical development. State educational institution of additional professional training Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2011, pp. 2. – 32.