обзор
review

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-100-104

Гастроинтестинальные нарушения при болезни Паркинсона

Каракулова Ю. В.[1], Гольченко Е. А.[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

[2] ГБУЗ «Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн», (ул. Комсомольская, д. 202, г. Оренбург, 460035 Россия)

Для цитирования: Каракулова Ю. В., Гольченко Е. А. Гастроинтестинальные нарушения при болезни Паркинсона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 100–104. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-100-104

✉ *Для переписки:*
Каракулова Юлия Владимировна
julia.karakulova@mail.ru

Каракулова Юлия Владимировна, заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики, д.м.н., профессор
Гольченко Евгения Александровна, врач-невролог

EDN: DTHTKQ

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) — это неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание нервной системы, которое сочетает в клинической картине «моторные» (двигательные) и «немоторные» проявления. В последние годы много внимания уделяется «немоторным» симптомам БП, важное место среди которых занимают вегетативные. Особое внимание в обзоре уделяется гастроинтестинальным нарушениям, таким как запор, синдром раздраженного кишечника, а также роли микробиоты кишечника в развитии болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, запоры, микробиота кишечника, вегетативные нарушения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-100-104

Gastrointestinal disorders in Parkinson's disease

Yu. V. Karakulova[1], E. A. Gol'chenko[2]

[1] Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

[2] Orenburg hospital of veterans all wars, (202 Komsomolskaya Str., Orenburg, 460035, Russia)

For citation: Karakulova Yu. V., Gol'chenko E. A. Gastrointestinal disorders in Parkinson's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 100–104. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-100-104

✉ *Corresponding author:*
Yuliya V. Karakulova
julia.karakulova@mail.ru

Yuliya V. Karakulova, head of the neurology and medical genetics department, Professor, Doctor of medical sciences; *Scopus Author ID: 12647536000, Researcher ID: D-2553–2018, ORCID: 0000–0002–7536–2060, SPIN: 150242*
Evgeniya A. Gol'chenko, neurologist; *ORCID: 0000–0003–3954–1405*

Summary

Parkinson's disease (PD) is a steadily progressive neurodegenerative disease of the nervous system, which combines "motor" (motor) and "non-motor" manifestations in the clinical picture. In recent years, much attention has been paid to the "non-motor" symptoms of PD, an important place among which is occupied by vegetative ones. The review pays special attention to gastrointestinal disorders, such as constipation, irritable bowel syndrome, as well as the role of the intestinal microbiota in the development of Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, constipation, intestinal microbiota, autonomic disorders

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Паркинсона неуклонно прогрессирующее заболевание головного мозга, которое поражает миллионы людей во всем мире, уступая по встречаемости среди всех нейродегенеративных патологий нервной системы только болезни Альцгеймера [1]. Это заболевание представляет собой полиорганный нейродегенеративный процесс, потому как включает в себя не только двигательные нарушения, но и поражение желудочно-кишечного тракта, органы обоняния. В результате гибели дофаминергических нейронов черной субстанции появляется недостаток дофамина, который проявляется двигательными нарушениями, такими как олигобрадикинезия в сочетании с тремором покоя и постуральными нарушениями. Вовлечение недофаминергических нейронов объясняет выраженные немоторные проявления у пациентов с БП, включая депрессию, снижение когнитивных функций, сон и вегетативную дисфункцию, вследствие дегенерации серотониновых, норадренергических и холинергических нейронов.

Известно о предположении, что существует «двойной удар», вызванный генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды, взаимодействующими для создания клеточной дисфункции, вызывающей БП. Кроме того, по предположению Браака и его коллег патологические агенты проникают в нервную систему через обонятельную луковицу, кишечник или и то, и другое, и постепенно распространяются в нервную систему, вызывая как немоторные, так и моторные проявления БП [2].

В последние годы наибольший клинический и научный интерес представляют немоторные симптомы болезни Паркинсона, такие как запоры, изменение обоняния, нейропсихотические проявления, нарушения сна и зрения, которые могут появляться задолго до моторного дебюта-за 10–20 лет и более.

В своем «Эссе о дрожательном параличе» Джеймс Паркинсон в 1817 году подробно описал клинику вегетативных расстройств, в том числе гастроэнтерологических нарушений (ГН), но рассматривал их как нежелательные (побочные) эффекты медикаментозной терапии, однако в настоящее время эти нарушения рассматриваются иначе.

Особенно актуальным стало исследование функции желудочно-кишечного тракта, поскольку от 60 до 80% пациентов имеют проблемы именно в этой системе органов. Установлено, что выраженность симптомов усугубляется по мере прогрессирования нейродегенерации, тем самым значительно ухудшает качество жизни пациента и может в некоторых случаях приводить к летальному исходу. В результате проведенного исследования было определено влияние степени выраженности

вегетативных нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона [3].

Среди гастроэнтерологических проявлений можно выделить гастроэзофагеальные нарушения в 50–70%, представленные тошнотой, рвотой, слюнотечением (сиалореей), изменением глотания, реже сухостью во рту; аноректальной дисфункцией, снижением массы тела и кишечные расстройства (запор) [4].

Нарушение эвакуаторной функции кишечника при болезни Паркинсона

Данные исследования указывают, что запор уступает лишь гипосмии по распространенности среди немоторных симптомов БП [5]. Abbott et al. в крупномасштабном исследовании обнаружили, что низкая частота акта дефекации может предсказать риск БП [6]. Согласно данным исследования, в 80% у пациентов с болезнью Паркинсона отмечается удлиненное время транзита через толстую кишку, в результате чего возникает запор [7]. Констипация (запор) – это нарушение моторной функции кишечника, в результате которой снижается частота дефекации (по различным данным, от 1 до 3 раз за неделю [4].

Исследование, проведенное в Шанхае, показало, что 54,1% больных с БП страдают запорами, из них 47,59% имели этот симптом до моторного дебюта. При этом констипация возникала преимущественно между 2 и 10 годами до появления двигательных симптомов. Результаты данного исследования подтвердили, что запор может быть премоторным симптомом болезни [8]. Согласно другому исследованию установлено, что при наличии дефекации у мужчин реже, чем 3 раза в неделю пятикратно возрастает риск БП в течение следующих 20–30 лет. Кроме того, у лиц, страдающих запорами, после их обнаружения, в течение последующих 10 лет риск болезни Паркинсона увеличен вдвое [9, 10].

В недавних исследованиях интересным стал факт обнаружения связи синдрома раздраженного кишечника (СРК) с повышенным риском болезни Паркинсона. Результаты показывают, что кроме констипации пациенты с БП могут страдать от дисфункции толстой кишки. Более низкая численность бактерий *Prevotella* у пациентов с БП с симптомами, подобными СРК, предполагает, что ось микробиота-кишечник-мозг может быть вовлечена в желудочно-кишечную дисфункцию у пациентов с БП [11]. Существует также предположительная связь между хроническим воспалением кишечника и нейродегенерацией. В клетках толстого кишечника пациентов с БП при биопсии было обнаружено увеличение экспрессии м-РНК провоспалительных цитокинов, чем у здоровых волонтеров [12].

Кроме того, причиной нарушения моторики кишечника может стать синдром мальабсорбции, при котором происходит избыточный рост бактерий в тонком кишечнике, характерных для толстой кишки. При этом увеличивается проницаемость кишечной стенки, в результате чего перемещение бактерий вызывают процесс воспаления. В результате исследования было установлено, что у 25% пациентов с БП присутствует синдром мальабсорбции, а в случае его устранения, снижается выраженность флюктуаций. Вероятно, это связано с улучшением функции всасывания и увеличения биодоступности противопаркинсонических препаратов [13].

Известно, что патологические включения альфа-синуклеина обнаруживаются в обонятельной луковице и в нейронах дорсального двигательного ядра блуждающего нерва еще до дебюта двигательный нарушений, однако, в результате прогрессирования нейродегенерации они появляются в ростральных отделах мозга (черной субстанции, ядрах шва и ретикулярной формации, в голубом пятне) [14, 15]. Более того, в продромальном периоде болезни Паркинсона убедительные нейродегенеративные изменения, такие как альфа-синуклеин и тельца Леви выявляются в периферических вегетативных нейронах, а именно, в клетках мейсснерова и ауэрбахова сплетений кишечника, превертебральных и паравертебральных узлах, а также в дистальных ганглиях симпатического ствола [16]. Последующее распространение нейродегенерации может происходить по волокнам блуждающего и обонятельного нервов, а также при помощи ретроградного аксонального транспорта.

Открытие альфа-синуклеина в слизистой оболочке кишечника, в частности в червеобразном отростке, предполагает возможную связь между желудочно-кишечным трактом и мозгом: ось кишечник-мозг. Очень интересные результаты показало ретроспективное исследование в Иордании, в котором оценивалась взаимосвязь аппендэктомии с развитием БП. Полученные данные указывали на высокую распространенность удаления аппендицита в анамнезе у пациентов с БП, чем в общей популяции. Аппендикс, предположительно, выполнял защитную функцию, но в результате воспаления менялся микробиом ЖКТ и, возможно, как следствие изменялась физиологическая структура альфа-синуклеина на патологическую форму, которая по волокнам блуждающего нерва транспортировалась к стволу головного мозга, что приводило к болезни Паркинсона [17]. Ученые из Швеции в масштабном исследовании обнаружили снижение риска БП на 16% у пациентов, перенесших аппендэктомию, по сравнению с контрольной группой [18].

Особое внимание привлекло изучение нейропептида галанина, который был обнаружен не только в центральной нервной системе, но и в нервных сплетениях кишечника. Известно, что данный пептид способен ингибировать мезолимбическую дофаминовую нейротрансмиссию. В результате исследование интересным стало обнаружение снижение уровня галанина у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [3].

Роль микробиоты кишечника при болезни Паркинсона

Как известно, кишечник представляет собой сложную и динамичную экосистему, образованную различными микробными сообществами, известными как микробиота кишечника [19]. Эти микроорганизмы большей частью наследуются во время родов по средствам влагалищной слизи, но в течение жизни могут менять свой состав. Это является важной составляющей иммунитета человека. Микробиота защищает организм от негативного воздействия факторов окружающей среды и может меняться в зависимости от характера питания или средовых факторов [20].

В кишечном тракте человека содержится 10–100 триллионов микробов и не меньше 1000 разных бактерий, которые способствуют перевариванию пищи, обеспечению питательными веществами и борьбе с инвазией патогенов, а весь геном микробиоты составляет около 3 млн генов, а это в 150 раз превышает геном человека Роль микробиома заключается в регуляции физиологических функций, работы иммунной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, а также контроля всасывания, и метаболизма питательных веществ и их метаболитов [21, 22].

В одном из немногих исследований состав кишечной микробиоты соизмерялся с прямым анализом метаболитов фекалий у пациентов с болезнью Паркинсона. Полученные данные подчеркнули модификации микробиоты, коррелирующие с многочисленными метаболитами фекалий, что свидетельствует о связи болезни Паркинсона с дизрегуляцией кишечника. Интересен факт снижения количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что в свою очередь изменило профиль метаболизма, влияя на несколько метаболитов с потенциальными защитными эффектами у пациентов с БП. Результаты исследований подтвердили, что изменение микробного состава желудочно-кишечного тракта, бактериальных метаболитов, эндокринной функции и кишечной дисфункции взаимосвязано с развитием болезни Паркинсона [23].

Недавно проведенные исследования состава фекалий пациентов с болезнью Паркинсона показали, что количество бактерий семейства *Prevotellaceae* значительно снижено по сравнению с группой здоровых лиц, однако отмечено повышение плотности *Lactobacillaceaea* и содержание эндотоксина *E. Coli*, вероятно, это коррелирует с повышенной проницаемостью кишечной стенки, окислительным стрессом, воспалительным процессом, а также повышенным содержанием альфа-синуклеина [24].

Кроме того, в стуле пациентов с БП достоверно снижен уровень бактерий рода *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia*, а в слизистой стенке кишечника представителей рода *Faecalibacterium* меньше, чем в группе контроля, однако увеличено содержание *Ralstonia* [25].

Интересно, что *Eubacterium cylindroides* является важным источником бутирата – одного из важнейших противовоспалительных факторов, продуцируемых симбиотическими бактериями кишечника [26].

Есть данные исследования, в котором обнаружена корреляционная связь между увеличенным содержанием *Enterobacteriaceae* с тяжестью постуральных нарушений и изменением походки у пациентов с нейродегенерацией, в частности с БП [27].

Не менее важным стало определение взаимосвязи изменения массы тела в зависимости от состава микробиоты. А именно, было обнаружено у страдающего анорексией и у пациентов с болезнью Паркинсона повышенное содержание бактерий *Dorea massiliensis* и *Soleaferrea massiliensis* [28]. Многочисленные исследования указывают на корреляционную связь между патогенезом болезни Паркинсона, метаболитами микробиоты кишечника и гомеостазом [29].

Подводя итог, можно предположить, что не исключена смешанная модель микробиоты в патогенезе БП. Изменение состава микробиоты запускает процесс воспаления, следовательно, происходит рост экспрессии и мисфолдинг альфа-синуклеина. Накопившиеся в нейронах кишечника агрегаты белков способствуют развитию нейродегенерации, как следствие возникает дисфункция кишечника, снижается моторика и трофика, нарушается местный иммунитет, что еще больше вызывает сдвиг в микробиоте.

Заключение

Изучение немоторных симптомов болезни Паркинсона остается по-прежнему очень актуальным, поскольку эти проявления значимо влияют на трудоспособность, качество и длительность жизни лиц с данным заболеванием.

В результате многочисленных исследований установлено, что микробиота кишечника у пациентов с БП демонстрирует изменения, которые мы можем использовать как ранние маркеры нейродегенерации. Накопленные знания о микробах, их метаболитах, видоизменения состава микробиоты, возможно, в будущем позволят повлиять на патогенез болезни путем использования пребиотиков, антибиотикотерапии и даже трансплантации микробиоты

Литература | References

1. de Lau L. M., Breteler M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525–35. doi: 10.1016/S1474–4422(06)70471–9.

2. Nandipati S., Litvan I. Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Sep 3;13(9):881. doi: 10.3390/ijerph13090881.

3. Selyanina N.S., Karakulova Yu.V., Khegay O.V. Parkinson's disease is the conjugation of non-motor signs with gastrointestinal disorders and serum galanin levels. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020;(8):78–82. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–78–82.
Селянина Н.С, Каракулова Ю.В., Хегай О.В. Болезнь Паркинсона – сопряженность немоторных знаков с желудочно-кишечными расстройствами и уровнем сывороточного галанина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(8):78–82. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–78–82.
4. Iablonskaia A. Iu., Fedorova N.V., Loranskaia I.D. [Effect of gastroenterological disorders on the quality of life in patients with Parkinson's disease]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2009;(4):72–6. Russian. PMID: 19960997.
Яблонская А.Ю., Федорова Н.В., Лоранская И.Д. Влияние гастроэнтерологических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 4: 72–76.
5. Fasano A., Visanji N.P., Liu L.W., Lang A.E., Pfeiffer R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015 Jun;14(6):625–39. doi: 10.1016/S1474–4422(15)00007–1.
6. Ueki A., Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol.* 2004 Oct;251 Suppl 7: vII18–23. doi: 10.1007/s00415–004–1706–3.
7. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Mov Disord*. 2017 Jan;32(1):94–105. doi: 10.1002/mds.26866.
8. Gan J., Wan Y., Shi J., Zhou M., Lou Z., Liu Z. A survey of subjective constipation in Parkinson's disease patients in shanghai and literature review. *BMC Neurol.* 2018 Mar 15;18(1):29. doi: 10.1186/s12883–018–1034–3.
9. Dutkiewicz J., Szlufik S., Nieciecki M. et al. Intestine dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015; 122: 1659–1661. doi: 10.1007/s00702–015–1442–0.
10. Adams-Carr K.L., Bestwick J.P., Shribman S. et al. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 87: 710–716. doi: 10.1136/jnnp-2015–311680.
11. Mertsalmi T.H., Aho V.T.E., Pereira P.A.B., Paulin L., Pekkonen E., Auvinen P., Scheperjans F. More than constipation – bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol*. 2017 Nov;24(11):1375–1383. doi: 10.1111/ene.13398.
12. Bonaz B.L., Bernstein C.N. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):36–49. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.003.
13. Fasano A., Bove F., Gabrielli M. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013 Aug;28(9):1241–9. doi: 10.1002/mds.25522.
14. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* 2003 Mar-Apr;24(2):197–211. doi: 10.1016/s0197–4580(02)00065–9.
15. Del Tredici K., Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2012 Apr 15;27(5):597–607. doi: 10.1002/mds.24921.
16. Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I., Vedders L., et al; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010 Jun;119(6):689–702. doi: 10.1007/s00401–010–0664–3.
17. Killinger B., Labrie V. The appendix in Parkinson's disease: from vestigial remnant to vital organ? Bryan J Parkinsons Dis. 2019;9(Suppl 2):345–58. Return to ref 10 in article = Stokholm M.G., Danielsen E.H., Hamilton-Dutoit S.J., Borghammer P. Pathological α-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol.* 2016;79(6):940–9.
18. Dahbour S.S., Subuh A., Haddad R. et al. The role of appendectomy in the development of Parkinson's disease: a retrospective study in a teaching hospital in Jordan. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 57, 94 (2021). doi: 10.1186/s41983–021–00352-x.
19. Zhao Z., Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2020 Jan-Dec;19:1533033820962117. doi: 10.1177/1533033820962117.
20. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
21. Duttaroy A.K. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*. 2021 Jan 3;13(1):144. doi: 10.3390/nu13010144.
22. Zhang J., Zhu S., Ma N., Johnston L.J., Wu C., Ma X. Metabolites of microbiota response to tryptophan and intestinal mucosal immunity: A therapeutic target to control intestinal inflammation. *Med Res Rev*. 2021 Mar;41(2):1061–1088. doi: 10.1002/med.21752.
23. Vascellari S., Palmas V., Melis M., et al. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *mSystems*. 2020 Sep 15;5(5): e00561–20. doi: 10.1128/mSystems.00561–20.
24. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(12): e28032. doi: 10.1371/journal.pone.0028032.
25. Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V. Evaluation of the intestinal microbiota in patients with Parkinson's disease using the method of gas chromatography spectrometry. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018; 12(4): 23–29. (in Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2018.4.3.
Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс спектрометрии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 23–29. doi: 10.25692/ACEN.2018.4.3.
26. Jeraldo P., Hernandez A., Nielsen H.B., et al. Capturing One of the Human Gut Microbiome's Most Wanted: Reconstructing the Genome of a Novel Butyrate-Producing, Clostridial Scavenger from Metagenomic Sequence Data. *Front Microbiol.* 2016; May, 26 (7): 783. doi: 10.3389/fmicb.2016.00783.
27. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A., et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015 Mar;30(3):350–8. doi: 10.1002/mds.26069.
28. Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., et al. and others. Comparison study of gut microbiota in case of Parkinson's disease and other neurological disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 113–125. (in Russ.) doi: 10.20538/1682–0363–2016–5–113–125.
Петров В.А., Алифирова В.М., Салтыкова И.В., и др. Сравнительный анализ кишечной микробиоты при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 113–125.
29. Wang W., Jiang S., Xu C., Tang L., Liang Y., Zhao Y., Zhu G. Interactions between gut microbiota and Parkinson's disease: The role of microbiota-derived amino acid metabolism. *Front Aging Neurosci*. 2022 Nov 2; 14:976316. doi: 10.3389/fnagi.2022.976316.