

Влияние дофаминергической терапии на слезоотделение при болезни Паркинсона



Пилипович А.А.¹, Воробьева О.В.¹, Макаров С.А.¹, Кучук А.В.²

¹Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Распространенность синдрома сухого глаза (ССГ) при болезни Паркинсона (БП) достигает 87% и приводит к снижению качества жизни многих пациентов.

Цель исследования — оценить функцию слезоотделения и влияние на нее дофаминергической терапии у пациентов с БП.

Материал и методы. В исследование вошли 43 пациента с БП II–III стадии по Хену и Яру, получающие терапию леводопой ($n=17$), амантадинами ($n=13$), агонистами дофаминовых рецепторов (АДР; $n=28$), они были обследованы с использованием теста Ширмера для измерения количества слезы, Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS-IV), Шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living, Sch&En), суммарного индекса Опросника качества жизни при болезни Паркинсона (the Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index, PDQ-39 SI), Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), Опросника немоторных симптомов (Non-Motor Symptom Questionnaire, NMSQ), Шкалы Американской урологической ассоциации (The American Urological Association symptoms Scale, AUA), Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS), Бристольской шкалы (Bristol Stool Form Scale, BSFS); также измеряли количество слюны.

Результаты. Недостаточность слезоотделения выявлена у 49% пациентов. Она встречалась чаще ($\chi^2=9,546$; $p=0,003$) у лиц, принимающих амантадин, и коррелировала с суточной дозой амантадина ($r_S=-0,359$), не зависела от факта приема АДР и леводопы и их дозы, но коррелировала с оценкой по UPDRS-IV ($r_S=-0,463$), а именно — с наличием и длительностью периодов выключения. Недостаточность слезоотделения коррелировала с оценкой по Sch&En ($r_S=0,321$) и немоторными показателями: UPDRS-IV ($r_S=-0,302$), NMSQ ($r_S=-0,435$), доменом «запоры» GSRS ($r_S=-0,362$), Бристольской шкалой ($r_S=0,363$). Она не зависела от возраста, пола, стадии и длительности БП, моторных симптомов паркинсонизма (оценивались в период включения), не связана с слюноотделением (хотя последнее было снижено у 39,5% пациентов).

Заключение. У половины пациентов с БП II–III стадии наблюдается недостаточность слезоотделения, которая связана с наличием и длительностью периодов выключения, тяжестью других вегетативных расстройств и приемом амантадинов, что свидетельствует о роли дофаминовой дисрегуляции, нейродегенерации вегетативных центров и холинолитической терапии в формировании ССГ при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные нарушения; вегетативные нарушения; слезоотделение; желудочно-кишечная дисфункция; амантадин; леводопы.

Контакты: Сергей Антонович Макаров; makarovmed@gmail.com

Для ссылки: Пилипович АА, Воробьева ОВ, Макаров СА, Кучук АВ. Влияние дофаминергической терапии на слезоотделение при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):32–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-32-39

Effect of dopaminergic therapy on lacrimation in Parkinson's disease

Pilipovich A.A.¹, Vorob'eva O.V.¹, Makarov S.A.¹, Kuchuk A.V.²

¹Department of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²6, Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The prevalence of dry eye syndrome (DES) in Parkinson's disease (PD) reaches 87% and leads to impaired quality of life in many patients.

Objective: to evaluate the lacrimal function and the effect of dopaminergic therapy in patients with PD.

Material and methods: 43 patients with stage II–III PD according to Hoehn and Yahr (H&Y) receiving therapy with levodopa ($n=17$), amantadines ($n=13$) and dopamine receptor agonists (ADR) ($n=28$) were assessed using Schirmer's test (to estimate tear flow), sialometry, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-IV), Schwab and England Activities of Daily Living scale (Sch&En), the Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index (PDQ-39), the Mini Mental State Examination Scale (MMSE), the Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQ), the American Urological Association Symptom Scale (AUA), the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), the Bristol Stool Form Scale (BSFS).

Results. Lacrimal insufficiency was found in 49% of patients. It occurred more frequently ($\chi^2=9.546$; $p=0.003$) in patients taking amantadine and correlated with the daily dose of amantadine ($r_S=-0.359$). It did not depend on the intake of ADR and levodopa and their doses but cor-

related with the UPDRS-IV score ($r-S = -0.463$), namely with the presence and duration of OFF-periods. Lacrimal insufficiency correlated with the Sch&En score ($r-S = 0.321$) and non-motor parameters: UPDRSI ($r-S = -0.302$), NMSQ ($r-S = -0.435$), constipation domain of the GSRS ($r-S = -0.362$), BSFS ($r-S = 0.363$). It was not related to age, gender, stage and duration of PD, motor symptoms of parkinsonism (assessed during the ON-phase) and was not related to salivation (although it was reduced in 39.5% of patients).

Conclusion. Lacrimal insufficiency is observed in half of patients with stage II–III PD; it is related to the presence and duration of OFF-periods, the severity of other autonomic disorders and the use of amantadines, suggesting the role of dopamine dysregulation, neurodegeneration of autonomic centers and anticholinergic therapy in the development of DES in PD.

Keywords: Parkinson's disease; non-motor disorders; autonomic dysfunction; lacrimation; gastrointestinal dysfunction; amantadine; levodopa.
Contact: Sergey Antonovich Makarov; makarovmed@gmail.com

For reference: Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA, Kuchuk AV. Effect of dopaminergic therapy on lacrimation in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):32–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-32-39

Среди широкого спектра немоторных расстройств, характерных для болезни Паркинсона (БП), выделяют своеобразные зрительные нарушения. Предполагается, что офтальмологические проблемы при БП обусловлены дисфункцией на нескольких уровнях зрительного пути, начиная с периферического анализатора, т. е. переднего отдела глаза, сетчатки и диска зрительного нерва, и заканчивая обработкой образов на уровне коры головного мозга [1]. Соответственно, зрительные нарушения при БП очень многогранны: от сухости глаз, снижения контрастного и цветового зрения и глазодвигательных проблем до зрительно-пространственных и зрительно-перцептивных нарушений, изменений восприятия, иллюзий и галлюцинаций [2–4]. Важно подчеркнуть, что многие из офтальмологических заболеваний потенциально поддаются лечению. В общей популяции примерно 80% всех причин ухудшения зрения считаются предотвратимыми. С другой стороны, если их не лечить адекватно, они могут негативно влиять на физическую активность, повседневную деятельность и качество жизни [5]. Большинство (92%) пациентов с БП после 60 лет имеют хотя бы одно клинически значимое офтальмологическое заболевание, 44% пациентов сообщают в связи с этим о нарушении повседневного функционирования; наиболее распространенной патологией оказалась сухость глаз (86%) [6]. Тем не менее зрительные нарушения, связанные с БП, на сегодняшний день мало изучены, как и влияние на них противопаркинсонической терапии [7].

Синдром сухого глаза (ССГ) связан с нарушениями переднего отдела глаза. Он достаточно часто встречается в общей популяции (5–50%), и прогнозируется рост заболеваемости по мере старения населения [8, 9]. Проявления ССГ варьируют от дискомфорта в глазах, снижающего качество жизни, до потери зрения [10, 11]. Дискомфорт обусловлен ощущением инородного тела в глазу, «тумана» перед глазами, нечеткостью зрения. Пациенты жалуются на покраснение, боль и резь в глазах, слезотечение на ранних этапах, повышенную чувствительность к свету. В основе патогенеза ССГ лежит нарушение гомеостаза слезной пленки, связанное с аномалией век и моргания, дисфункцией мейбомиевых желез и дефицитом компонентов слезы [12]. При моргании липиды муцина и слезы распределяются по поверхности глаза, обеспечивая необходимую влажность и защиту [13].

Существуют различные объяснения развития сухости глаз при БП. Общепринятая теория состоит в том, что де-

фицит дофамина приводит к снижению частоты моргания (брадикинезия моргания) и усилению аномального незавершенного моргания. Однако к этой гипотезе надо относиться осторожно, поскольку недавние исследования показали, что частота моргания не связана со способностью к синтезу дофамина [14]. Нарушение моргания в свою очередь вызывает гиперосмолярность слезной пленки, ускоренное испарение слезы и повреждение роговицы [15]. Другая теория говорит о том, что нейродегенеративный процесс при БП затрагивает парасимпатическую нервную систему, которая регулирует секрецию слезы, в связи с чем подавляется секреторная функция слезных желез и мейбомиевых желез век, которые продуцируют секрет, образующий внешний слой слезной пленки [16, 17]. Доказательством, подтверждающим эту гипотезу, является обнаружение при БП телец Леви в симпатических и парасимпатических ганглиях (в верхнем шейном ганглии, периферическом блуждающем нерве) и в подчелюстной железе [18, 19]. Показатель слезоотделения по тесту Ширмера в ряде исследований использовался в качестве объективного инструмента, измеряющего вегетативную дисфункцию при БП, наряду с вариабельностью сердечного ритма, ортопробой и симпатическими кожными реакциями [20, 21].

Таким образом, пациенты с БП имеют высокий риск развития ССГ из-за нейродегенерации, вызывающей двигательные (аномалия движения век, снижение частоты моргания) и вегетативные (дефицит секреторной функции слезных и слезных желез, изменение состава слезы) нарушения. Распространенность ССГ при БП, по разным данным, варьирует от 53 до 87% [3, 5, 22, 23], что свидетельствует о диагностических трудностях. ССГ часто протекает бессимптомно из-за снижения чувствительности роговицы, характерной для нейродегенеративных заболеваний, в частности для БП [24, 25]; наличие когнитивных проблем и сосредоточенность на двигательных симптомах также затрудняют диагностику в данной группе пациентов [26–28]. Кроме того, на слезоотделение могут воздействовать принимаемые пациентами противопаркинсонические препараты, влияющие на холинергическую медиацию (например, амантадины); роль дофаминергической медиации в слезоотделении активно обсуждается [25]. В неврологии и офтальмологии до сих пор не разработана система междисциплинарной оценки пациента с БП, включающая в себя обследование на предмет ССГ и назначение терапии, существует очевидная нехватка сведений по этому вопросу.

Целью нашего исследования было оценить функцию слезоотделения и влияние на нее дофаминергической терапии у амбулаторных пациентов с БП.

Материал и методы. В исследовании участвовали 43 пациента с диагнозом идиопатической БП [29], согласных на процедуры исследования и имеющих возможность самостоятельно приезжать на амбулаторный прием. Не включались пациенты моложе 18 лет; с диагнозом вторичного паркинсонизма или «паркинсонизм плюс»; с наличием умеренной или тяжелой деменции (в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра; менее 24 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса); с психиатрическими заболеваниями; с сопутствующей соматической или неврологической патологией, которая могла помешать проведению или интерпретации результатов исследования; с наличием любого заболевания глазной поверхности; с предшествующей операцией на глазах; лица, использующие общие или местные офтальмологические препараты и/или контактные линзы.

Выработка слезной жидкости у пациентов определялась с помощью теста (пробы) Ширмера (Schirmer's test) [30], для измерения количества слезы использовались поло-

ски фильтровальной бумаги размером 5×50 мм, которые закладывали в конъюнктивальный мешок нижнего века на 5 мин, после чего полоску извлекали и оценивали степень их увлажнения путем измерения длины смоченного слезой участка:

- норма — 15 мм и более (у людей старше 60 лет — 10 мм и более, так как с возрастом выделение слез уменьшается);
- легкая степень угнетения слезообразования — 9–14 мм;
- средняя степень угнетения — 4–8 мм;
- тяжелая степень угнетения — менее 4 мм (у больных с синдромом Шегрена намокание составляет менее 5 мм за 5 мин).

Неврологический осмотр пациентов с БП проводился в фазу включения с использованием Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), Шкалы повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living, Sch&En) и других неоторных шкал и опросников. Клинико-демографические характеристики пациентов с БП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с БП (n=43)
Table 1. Clinical characteristics of patients with PD (n=43)

Показатель	Значение	
	Me [25-й; 75-й перцентили]	min – max
Длительность заболевания, годы	3,5 [2,5; 5,5]	1–12
Стадия по H&Y (1–5)	2,5 [2,5; 2,5]	2–3
Sch&En (0–100%), %	90 [90; 100]	70–100
PDQ-39 SI (0–100%) [31, 32]	28,2 [12,17; 41,02]	5,12–64,10
UPDRS, баллы:		
сумма (0–147 баллов):	37 [33; 46]	18–77
I (0–16 баллов)	1 [0; 3]	0–5
II (0–52 балла)	9 [6; 11]	3–15
III (0–56 баллов)	26 [22; 33]	12–51
IV (0–23 балла)	1 [0; 2]	0–18
NMSQ (0–30 баллов) [33]	9 [7; 14]	0–25
MMSE (0–30 баллов)	28 [27; 29]	25–30
GSRS (0–90 баллов) [34–36]	7 [2; 19]	0–35
Слюноотделение (норма 2,5–2,8 г за 5 мин) [37, 38]	2,8 [1,8; 3,4]	0,3–7,5
BSFS [39]	3 [2; 4]	1–6
Шкала AUA [40–42] (0–35 баллов)	6,5 [3,25; 16,0]	0–28

Примечание. Me — медиана; H&Y (Hoehn and Yahr Rating Scale) — Шкала стадий болезни Паркинсона Хена и Яра; UPDRS (The Unified Parkinson's Disease Rating Scale) — Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона, части I–IV; Sch&En (The Schwab and England Activities of Daily Living scale) — Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда; PDQ-39 SI (The Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index PDQ-39) — суммарный индекс Опросника качества жизни при болезни Паркинсона; NMSQ (Non-Motor Symptom Questionnaire) — Опросник неоторных симптомов при болезни Паркинсона; MMSE (Mini Mental State Examination) — Краткая шкала оценки психического статуса; GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) — Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов; BSFS (Bristol Stool Form Scale) — Бристольская шкала формы кала; AUA (The American Urological Association symptoms Scale) — симптоматическая шкала Американской урологической ассоциации.

Включенные в исследование 43 пациента (21 женщина и 22 мужчины) в возрасте от 42 до 80 лет (медиана — 63,0 года) распределились по стадиям (по Хену и Яру, H&Y) следующим образом: 2,0 стадия — 9 (21%) пациентов, 2,5 стадия — 25 (58%) пациентов, 3,0 стадия — 9 (21%) пациентов (медиана — 2,5). Терапию препаратами леводопы (150–800 мг) получали 17 пациентов, терапию агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) — 28 пациентов, амантадинами (200–400 мг) — 13 пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием SPSS, version 26, с применением: критерия Хи-квадрат (χ^2) и критерия U Манна–Уитни для независимых выборок для непараметрических данных, рангового коэффициента корреляции Спирмена (r-S).

Результаты. Оценка слезоотделения у пациентов с БП. Слезотделение у пациентов по тесту Ширмера варьировало от 0,5 до 3,5 с (медиана 1,0 [0,5; 1,5]). Нормальное слезоотделение наблюдалось у 51%, т. е. у 22 пациентов: ≥ 15 мм — у 14 человек и ≥ 10 мм — у восьми пациентов старше 60 лет. В 49% случаев наблюдалась недостаточность продукции слезы: у трех пациентов (7%) — легкой степени и у 18 (42%) — умеренной степени тяжести. На рис. 1 представлено слезоотделение у пациентов с БП по тесту Ширмера.

При изучении влияния демографических показателей на слезоотделе-

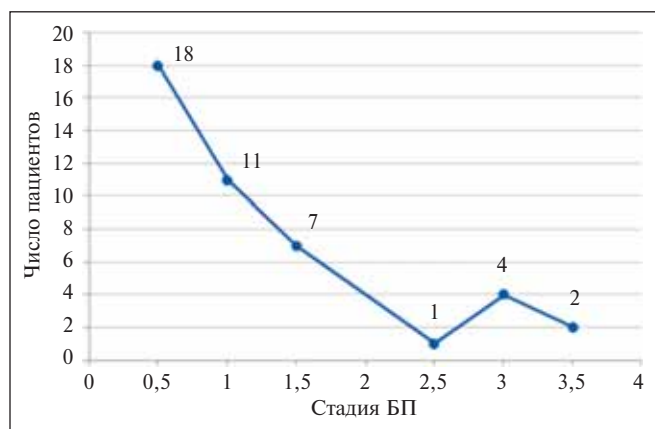


Рис. 1. Слезотечение по тесту Ширмера у пациентов с БП, мм

Fig. 1. Lacrimation in patients with PD according to Schirmer's test, mm

ние взаимосвязи с возрастом ($r-S=-0,002$; $p=0,992$) выявлено не было. Анализ связи с полом не показал зависимости ($\chi^2=1,133$; $p=0,288$), количество слезы по тесту Ширмера у мужчин и женщин выделялось одинаковое (1,0 [0,5; 1,5] против 1,0 [0,5; 1,5]; $p=0,459$).

Оценка влияния симптомов БП на слезотечение. Зависимости слезотечения от стадии и длительности БП не выявлено. Обнаружена корреляция с показателями повседневной активности по шкале Sch&En, но не с PDQ-39 (табл. 2).

Значимые корреляции слезотечения по моторным показателям шкалы UPDRS получены только с доменом UPDRS-IV — «осложнения терапии», а именно с пунктами, характеризующими наличие и длительность периодов выключения (см. табл. 2). Таким образом, слезотечение не зависело от моторных симптомов паркинсонизма (гипомимии и общей гипокинезии, глотания и саливации, тремора, ригидности, постуральных расстройств; см. табл. 2). Для исключения влияния на нашу оценку двигательных флуктуаций отдельно проанализирована группа пациентов ($n=26$), не принимающих леводопу и не имеющих перио-

дов включения-выключения. В этой группе также не было выявлено зависимости слезотечения от моторных симптомов паркинсонизма: гипомимии ($r-S=-0,070$; $p=0,736$) и общей гипокинезии ($r-S=-0,311$; $p=0,123$), тремора покоя ($r-S=-0,051$; $p=0,805$), ригидности ($r-S=-0,139$; $p=0,498$), постуральных расстройств ($r-S=0,151$; $p=0,463$) и других пунктов UPDRS-III.

Из немоторных симптомов со слезотечением (см. табл. 2) имелась обратная корреляция с доменом UPDRS-I и с общей оценкой NMSQ (чем меньше выделение слезы, тем больше немоторных симптомов), в основном за счет следующих вегетативных показателей этого опросника: снижение вкуса/обоняния (для критерия U Манна–Уитни $p=0,015$); трудности при глотании ($p=0,022$); запоры ($p=0,012$); расстройства дефекации ($p=0,002$). Кроме того, со слезотечением обратно коррелировали оценка домена «запоры» по шкале GSRS и оценка по шкале BSFS (чем меньше выделение слезы, тем хуже транзит по кишечнику). Корреляции слюно- и слезотечения не найдено (см. табл. 2), хотя слюноотделение было снижено у 17 (39,5%) пациентов.

Оценка влияния дофаминергической терапии на слезотечение при БП. Анализ слезотечения в зависимости от терапии дофаминергическими препаратами выявил следующие.

Для АДР: у лиц, получающих (16 из 28 человек) и не получающих АДР (5 из 15 человек; $\chi^2=2,216$), распространенность недостаточности слезотечения была одинаковой ($p=0,137$); интенсивность слезотечения не различалась (0,75 [0,5; 1,5] против 1,0 [0,5; 3,0]; $p=0,084$; рис. 2, а).

Для амантадина: у лиц, принимающих (11 из 13 человек) амантадин, недостаточность слезотечения встречалась чаще, чем у не принимающих (10 из 30 человек; $\chi^2=9,546$; $p=0,003$); интенсивность слезотечения была меньше (0,5 [0,5; 1,0] против 1,0 [0,5; 1,75]; $p=0,021$; рис. 2, б); количество выделяемой слезы отрицательно коррелировало с суточной дозой амантадина ($rS=-0,359$; $p=0,018$).

Для леводопы (из анализа исключены пациенты, принимающие амантадин): недостаточность слезотечения одинаково часто встречалась у лиц, получающих (3 из 10 че-

Таблица 2. Корреляции слезотечения по тесту Ширмера с симптомами БП
Table 2. Correlation of lacrimal function according to Schirmer's test with symptoms of PD

г-S (p)	Стадия H&Y	Длительность БП	Шкала Sch&En	PDQ-39	NMSQ	MMSE
Тест Ширмера	0,087 (0,58)	-0,106 (0,509)	0,321* (0,036)	-0,199 (0,225)	-0,435* (0,013)	0,092 (0,568)
г-S (p)	AUA	Слюна (мл)	GSRS	Запор GSRS	BSFS	UPDRS-I
Тест Ширмера	-0,173 (0,285)	0,012 (0,941)	-0,256 (0,116)	-0,362* (0,024)	0,363* (0,025)	-0,302 (0,049) *
г-S (p)	Депрессия	UPDRS-II	Слюноотделение	Глотание	UPDRS-III	Мимика
Тест Ширмера	-0,308 (0,045) *	0,066 (0,673)	-0,138 (0,379)	-0,163 (0,295)	-0,161 (0,302)	-0,246 (0,112)
г-S (p)	Гипокинезия	UPDRS-IV	Предсказуемые "of"	Непредсказуемые "of"	Внезапные "of"	Длительность "of"
Тест Ширмера	-0,261 (0,091)	-0,463** (0,002)	-0,545** (0,012)	-0,339* (0,026)	-0,465** (0,002)	-0,541** (0,000)

Примечание. г-S (p) — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (значимость); * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

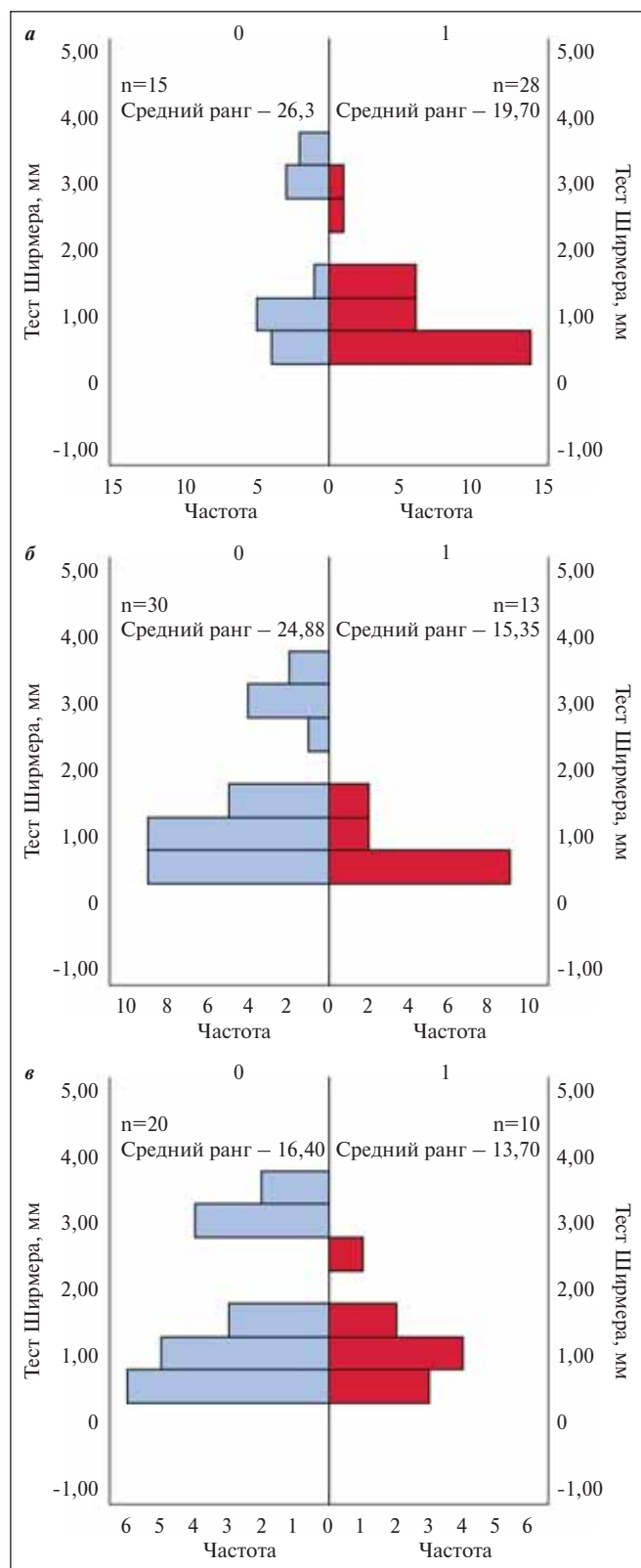


Рис. 2. Влияние на слезоотделение дофаминергической терапии (критерий U Манна–Уитни для независимых выборок).

а – АДР; б – амантадин; в – леводopa

Fig. 2. Influence of dopaminergic therapy on lacrimal function (Mann–Whitney U test for independent samples).

а – ADR; б – amantadine; в – levodopa

ловек) и не получающих терапию леводопой (7 из 20 человек; $\chi^2=0,075$; $p=0,785$), интенсивность слезоотделения не различалась (0,5 [0,5; 1,0] против 1,0 [0,5; 1,87]; $p=0,448$; рис. 2, в); количество выделяемой слезы не коррелировало с суточной дозой леводопы ($rS=-0,211$; $p=0,263$).

Таким образом, слезоотделение не зависело от факта приема АДР, а также леводопы и от ее дозы, но очевидно уменьшалось, и его недостаточность чаще встречалась у лиц, принимающих амантадин.

Анализ результатов теста Ширмера в зависимости от периодов выключения по шкале UPDRS (рис. 3) показал: недостаточность слезоотделения значимо чаще встречается у пациентов с наличием периодов выключения (9 из 9 пациентов), чем без (12 из 34; $\chi^2=11,926$; $p<0,001$); у всех пациентов с наличием предсказуемых периодов выключения (у четырех из них были также непредсказуемые и у семи – внезапные выключения) недостаточность слезы по тесту Ширмера была выраженной (0,5 [0,5; 0,5]), чем они значимо отличались от пациентов без выключений (1,00 [0,5; 1,5]; $p<0,0001$), среди которых недостаточность слезы обнаруживалась только у 35%.

Обсуждение. Недостаточность слезоотделения преимущественно умеренной степени выраженности по тесту Ширмера выявлена у 49% наших пациентов с БП (см. рис. 1), что согласуется с данными предыдущих исследований, свидетельствующими о снижении слезоотделения [26, 43] и широкой распространенности ССГ при БП [7, 8, 24, 44, 45].

Проведенный нами корреляционный анализ теста Ширмера, установление стадии БП по Хену и Яру и длительности заболевания не выявили значимой связи, хотя в ряде работ [46–48] была найдена обратная зависимость между количеством слезной жидкости и стадией БП по Хе-

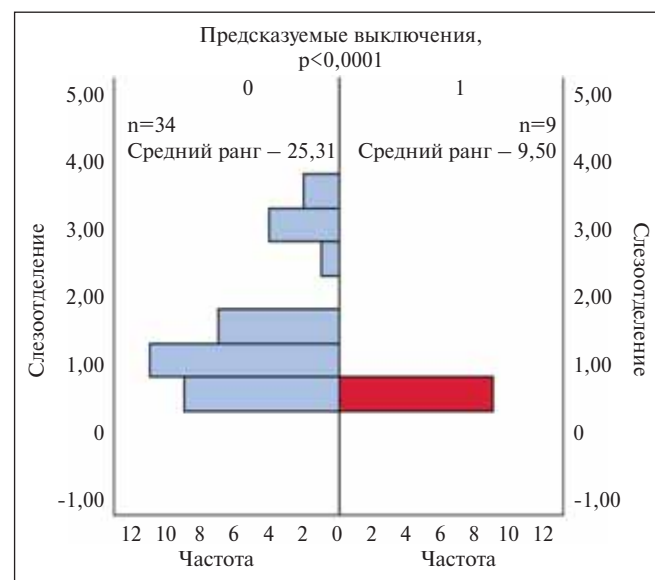


Рис. 3. Сравнение слезоотделения в зависимости от наличия периодов выключения (критерий U Манна–Уитни для независимых выборок)

Fig. 3. Comparison of lacrimal function depending on the presence of OFF-periods (Mann–Whitney U test for independent samples)

ну и Яру, что ожидаемо. Причина, по которой мы не получили корреляции, может заключаться в узком диапазоне и неравном распределении стадий в нашей выборке пациентов с БП (стадия 2 — у 21%, стадия 2,5 — у 58% и стадия 3 — у 21%). Тем не менее мы обнаружили что у всех пациентов с наличием периодов выключения слезоотделение значительно понижено и что длительность периодов выключения обратно зависима от количества выделяемой слезы (см. рис. 3); этот факт указывает на связь слезоотделения с тяжестью нейродегенерации и состоянием дофаминовых рецепторов. Хотя основными нейротрансмиттерами, регулирующими секрецию слезы, являются ацетилхолин и норадреналин (парасимпатический и симпатический нейромедиаторы), участие других нейротрансмиттеров подтверждается наличием в слезной жидкости катехоламинов и их метаболитов, в том числе дофамина [49]. При этом при анализе влияния противопаркинсонической терапии на слезоотделение мы не выявили зависимости от факта приема АДР, а также леводопы и ее дозы (см. рис. 2, а, в). Однако слезоотделение очевидно уменьшалось, и его недостаточность чаще встречалась у лиц, принимающих амантадины (см. рис. 2, б), что объясняется его холинолитической активностью и подтверждает роль данной группы препаратов в формировании ССГ при БП.

Предполагается, что снижение слезоотделения при БП может быть связано с уменьшением частоты (гипокинезией) и неэффективностью моргания, которое необходимо для нормальной экскреции слезных и мейбомиевых желез; кроме того, снижению экскреции слезы способствует вегетативная дисфункция с уменьшением иннервационной поддержки секреторного аппарата слезной функциональной единицы [23]. Однако в когорте наших пациентов взаимосвязи слезоотделения с гипомимией, общей гипокинезией и другими моторными симптомами паркинсонизма обнаружено не было (возможно, это объясняется относительно легкой выраженностью двигательных нарушений, а также осмотром в период включения пациентов, принимавших леводопу). Другое объяснение гипопродукции слезы заключается в том, что уменьшение частоты моргания обусловлено снижением чувствительности роговицы при БП [25, 26] и уменьшением нервных импульсов от поверхности глаза к слезоотделительному ядру в головном мозге (недостаточная стимуляция этого ядра приводит к угнетению работы слезной функциональной единицы). Мы предположили,

что наличие общих центров парасимпатической иннервации слезных и части слюнных желез (верхнее слюноотделительное ядро) может обуславливать сходную дисфункцию — снижение выработки слезной и слюнной жидкости. Действительно, при измерении секреции слюны у 39,5% наших пациентов обнаружилась недостаточность, однако взаимосвязи слезо- и слюноотделения найдено не было. Возможно, это объясняется тем, что недостаточность слюноотделения «компенсируется» нарушениями глотания, в связи с которыми при БП слюна накапливается во рту даже при пониженной ее продукции [50, 51].

Из немоторных симптомов БП снижение слезоотделения было в основном взаимосвязано с другими проявлениями вегетативной дисфункции (выраженностью запоров по шкале GSRS и шкале BSFS, наличием расстройств дефекации, запоров, дисфагии и нарушений вкуса/обоняния, суммарным количеством немоторных симптомов по шкале NMSQ; см. табл. 2), что указывает на общий патогенез этих расстройств — нейродегенерацию вегетативных центров [52]. В ряде предыдущих исследований было показано, что дизавтономия при БП тесно связана с тяжестью заболевания и другими немоторными нарушениями. Предположительное объяснение данного факта состоит в том, что при БП с дизавтономией распространение патологического альфа-синуклеина в центральной нервной системе и в периферических вегетативных структурах более диффузно, чем при БП без дизавтономии [21].

Заключение. Слезотделение значительно снижено практически у половины пациентов с БП II–III стадии, тест Ширмера является хорошим инструментом для документирования ССГ при БП. Связь недостаточности слезоотделения с наличием периодов выключения и их длительностью свидетельствует о роли дофаминовой дисрегуляции и нейродегенерации в формировании ССГ при БП. Взаимосвязь слезоотделения, желудочно-кишечных расстройств и снижения вкуса/обоняния, а также уменьшение продукции слюны более чем у трети наших пациентов с БП указывают на ведущую роль в формировании ССГ нейродегенерации вегетативных центров. При анализе влияния противопаркинсонической терапии на слезотделение не обнаружено зависимости от факта приема АДР, леводопы и ее дозы, однако подтверждена способность препаратов группы амантина уменьшать продукцию слезы у пациентов с БП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jul;64:40-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.023. Epub 2019 Apr 30.
2. Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ и др. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103 [Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhabov DV, et al. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):95-103. doi: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103].
3. Armstrong RA. Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:921-46. doi: 10.1016/bs.irm.2017.04.007. Epub 2017 May 31.
4. Visser F, Vlaar AMM, Borm CDJM, et al. Diplopia in Parkinson's disease: visual illusion or oculomotor impairment? *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2457-64. doi: 10.1007/s00415-019-09430-w. Epub 2019 Jun 18.
5. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012 May;96(5):614-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539. Epub 2011 Dec 1.
6. Borm CDJM, Werkmann M, de Graaf D, et al. Undetected ophthalmological disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3821-32. doi: 10.1007/s00415-022-11014-0. Epub 2022 Mar 9.
7. Никитина АЮ, Мельникова НВ, Мошетьева ЛК, Левин ОС. Зрительные нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20221221125

- [Nikitina AYU, Melnikova NV, Moshetova LK, Levin OS. Visual disturbances in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11-2):5-11. doi: 10.17116/jnevro20221221125 (In Russ.)].
8. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):334-65. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20.
9. Inomata T, Shiang T, Iwagami M, et al. Changes in Distribution of Dry Eye Disease by the New 2016 Diagnostic Criteria from the Asia Dry Eye Society. *Sci Rep*. 2018 Jan 30;8(1):1918. doi: 10.1038/s41598-018-19775-3. Erratum in: *Sci Rep*. 2018 Jul 4;8(1):10368.
10. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):276-83. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20.
11. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):404-37. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.002. Epub 2017 Jul 20.
12. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):438-510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011. Epub 2017 Jul 20. Erratum in: *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):842.
13. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):366-403. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.006. Epub 2017 Jul 20.
14. Sescousse G, Ligneul R, van Holst RJ, et al. Spontaneous eye blink rate and dopamine synthesis capacity: preliminary evidence for an absence of positive correlation. *Eur J Neurosci*. 2018 May;47(9):1081-6. doi: 10.1111/ejn.13895. Epub 2018 Mar 26.
15. Hamedani AG, Gold DR. Eyelid Dysfunction in Neurodegenerative, Neurogenetic, and Neurometabolic Disease. *Front Neurol*. 2017 Jul 18;8:329. doi: 10.3389/fneur.2017.00329
16. Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, et al. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med Sci Monit*. 2014 Nov 11;20:2243-9. doi: 10.12659/MSM.890861
17. Davies K, Ng WF. Autonomic Nervous System Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2021 Jul 26;12:702505. doi: 10.3389/fimmu.2021.702505
18. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2010 Jun;119(6):703-13. doi: 10.1007/s00401-010-0665-2. Epub 2010 Mar 14.
19. Wakabayashi K, Mori F, Tanji K, et al. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. *Acta Neuropathol*. 2010 Jul;120(1):1-12. doi: 10.1007/s00401-010-0706-x. Epub 2010 Jun 9.
20. Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Volteau C, et al. Colonic neuropathology is not associated with autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Apr;61:224-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.021. Epub 2018 Sep 18.
21. Leclair-Visonneau L, Magy L, Volteau C, et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):933-41. doi: 10.1007/s00415-018-8789-8. Epub 2018 Feb 20.
22. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, et al. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Jul;40:1-10. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.014. Epub 2017 Feb 21.
23. Nagino K, Sung J, Oyama G, et al. Prevalence and characteristics of dry eye disease in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Nov 1;12(1):18348. doi: 10.1038/s41598-022-22037-y
24. Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, Leavitt JA. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea*. 2013 May;32(5):631-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182574ade
25. Örnek N, Dag E, Örnek K. Corneal sensitivity and tear function in neurodegenerative diseases. *Curr Eye Res*. 2015 Apr;40(4):423-8. doi: 10.3109/02713683.2014.930154. Epub 2014 Jun 23.
26. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for Impaired Visual Acuity in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Mar 1;315(9):915-33. doi: 10.1001/jama.2016.0783
27. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):704-9. doi: 10.1002/mds.22868
28. Ахмадеева ГН, Магжанов РВ, Таюпова ГН, Байтимеров АР. Клинические особенности, диагностика и лечение когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-101-105
- [Akhmadeeva GN, Magzhanov RV, Tayupova GN, Baitimerov AR. The clinical features, diagnosis, and treatment of cognitive impairments in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):101-5. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-101-105 (In Russ.)].
29. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52. doi: 10.1136/jnnp.51.6.745
30. Stevens S. Schirmer's test. *Community Eye Health*. 2011 Dec;24(76):45.
31. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353
32. Hagell P, Nygren C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1191-8. doi: 10.1136/jnnp.2006.111161. Epub 2007 Apr 18.
33. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006 Jul;21(7):916-23. doi: 10.1002/mds.20844
34. Dimenäs E, Carlsson G, Glise H, et al. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;221:8-13. doi: 10.3109/0036529609095544
35. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Jan 31;6:12. doi: 10.1186/1477-7525-6-12
36. Новик АА, Ионов ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 320 с.
- [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guidelines for Quality of Life Research in Medicine]. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007. 320 p. (In Russ.)].
37. Комарова КВ, Раткина НН, Поленичкин ВК. Способ оценки секреторной функции слюнных желез. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(2):245-6. doi: 10.17816/KMJ1597
- [Komarova KV, Ratkina NN, Polenichkin VK. Method for assessing the secretory function of the salivary glands. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(2):245-6. doi: 10.17816/KMJ1597 (In Russ.)].
38. Еловицова ТМ, Григорьев СС. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта: Учебное пособие. Екатеринбург: Издательский Дом «ТИРАЖ»; 2018. 136 с. Доступно по ссылке: <https://dentalpress.ru/upload/dba7d3f2bf9300098986b1c541dec8b5/files/d19e1d3e7ce3527b20c2abfda3b58deb.pdf> (дата обращения 19.08.2022).

- [Elovikova TM, Grigor'ev SS. *Slyuna kak biologicheskaya zhidkost' i yeye rol' v zdorov'ye polosti rta: Uchebnoye posobiye* [Saliva as a biological fluid and its role in oral health: A tutorial]. Ekaterinburg: TIRAZh; 2018. 136 p. Available from: <https://dental-press.ru/upload/dba7d3f2bf9300098986b1c541dec8b5/files/d19e1d3e7ce3527b20c2abfda3b58deb.pdf> (accessed 19.08.2022) (In Russ.)].
39. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Sep;32(9):920-4. doi: 10.3109/00365529709011203
40. O'Leary MP, Barry MJ, Fowler FJ Jr. Hard measures of subjective outcomes: validating symptom indexes in urology. *J Urol*. 1992 Nov;148(5):1546-8; discussion 1564. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36965-3
41. Аляева ЮГ, редактор. Болезни предстательной железы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 240 с. Доступно по ссылке: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/Q0008940.pdf> [Alyeva YuG, editor. *Bolezni predstatel'noy zhelezy* [Prostate diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 240 p. Available from: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/Q0008940.pdf> (In Russ.)].
42. Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG, et al. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):250-4. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00641-5
43. Ulusoy EK, Ulusoy DM. Evaluation of corneal sublayers thickness and corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2021 Oct;131(10):939-45. doi: 10.1080/00207454.2020.1761353. Epub 2020 May 4.
44. Söğütli Sari E, Koc R, Yazici A, et al. Tear Osmolarity, Break-up Time and Schirmer's Scores in Parkinson's Disease. *Türk J Ophthalmol*. 2015 Aug;45(4):142-5. doi: 10.4274/tjo.46547. Epub 2015 Aug 5.
45. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, et al. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Apr 15;23(5):669-75. doi: 10.1002/mds.21887
46. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksüz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1795. doi: 10.1016/j.optha.2005.04.025
47. Aksoy D, Ortak H, Kurt S, et al. Central corneal thickness and its relationship to Parkinson's disease severity. *Can J Ophthalmol*. 2014 Apr;49(2):152-6. doi: 10.1016/j.cjco.2013.12.010
48. Ponirakis G, Al Hamad H, Sankaranarayanan A, et al. Association of corneal nerve fiber measures with cognitive function in dementia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Mar 2;6(4):689-97. doi: 10.1002/acn3.746
49. Pavlenko TA, Chesnokova NB, Nodel MR, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Manifestations of Catecholamine Dysfunction in the Eye in Parkinson's Disease As a Basis for Developing Early Diagnosis. *Acta Naturae*. 2020 Apr-Jun;12(2):52-62. doi: 10.32607/actanaturae.10906
50. Srivani Chapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1109-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.013
51. Пилипович АА, Воробьева ОВ. Дисфункция верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов на I–III стадиях болезни Паркинсона и ее коррекция агонистами дофаминовых рецепторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):86-93. doi: 10.17116/jnevro202212211186 [Pilipovich AA, Vorobieva OV. Upper gastrointestinal tract dysfunction and its correction by dopamine agonists for patients with Parkinson's disease of I–III stage. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11):86-93. doi: 10.17116/jnevro202212211186 (In Russ.)].
52. Брисяк ЛА, Полуэктова ЕА, Полуэктов МГ. Состояние микробиома кишечника как фактор развития болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):90-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96 [Brsikyan LA, Poluektova EA, Poluektov MG. The gut microbiome as a factor in the development of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):90-6. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-90-96 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.07.2023/24.11.2023/26.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пилипович А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7416-9050>

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0002-5663-6628>

Кучук А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3807-1352>