

ХЕГАЙ

Ольга Викторовна

**ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА ГАЛАНИНА НА МОТОРНЫЕ И НЕМОТОРНЫЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь

2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Профессор кафедры неврологии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Селянина Наталия Васильевна

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры неврологии ФУВ
ГБУЗ МО "Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского", доктор медицинских наук, доцент

Богданов Ринат Равилевич

Профессор кафедры неврологии
ФГБОУ ВО "Сибирский государственный
медицинский университет" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Жукова Наталья Григорьевна

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск)

Защита состоится «_____» _____ 2020 года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.pdma.ru, с авторефератом на сайтах www.pdma.ru и www.vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Болезнь Паркинсона (БП) – широко распространённое нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением базальных ганглиев (Левин О.С., Фёдорова Н.В., 2012, Lyons К.Е., Pahwa R., 2011). Распространённость БП варьирует в диапазоне от 5 до 25 на 100 тыс. населения (Катунина Е.А. с соавт., 2009, Раздорская В.В. с соавт., 2016, Lau L.M., Breteler M.M., 2006). На 2019 год в Пермском крае зарегистрировано 1413 человек с БП (данные регистра Пермского краевого центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств Пермской краевой клинической больницы). Несмотря на то, что БП классически относят к возрастассоциированным заболеваниям (Левин О.С., 2013, Hely M.A. et al, 2008), растёт вовлечённость лиц трудоспособного возраста (Воронова Е.А. с соавт., 2011, Lau L.M. с соавт., 2006).

В настоящее время в аспекте влияния на качество жизни больных и их семей определена актуальность как двигательных симптомов БП (Левин О.С., 2016, Wirdefeldt K. et al, 2011, Fahn S. et al, 2004), так и немоторных проявлений заболевания (Жукова И.А. с соавт., 2009, Гончарова З.А. с соавт., 2016, Торган Т.И., Байдина Т.В., 2012, Во Y.U., 2010, J.W. Langston, 2006). Являясь ядром клинической картины БП (Шток В.Н., Федорова Н.В., 2002, Gelb D. J. et al, 1999, Jankovic J., 2008), по мере прогрессирования заболевания моторные симптомы неуклонно усугубляются и часто не поддаются желаемому уровню компенсации. В свою очередь немоторные проявления, помимо прогрессирования по мере стадийного развития заболевания (Schrag A. et al, 2015, Sauerbier A. et al, 2016), могут выступать в роли предвестников БП на ранних, премоторных стадиях (Богданов Р.Р. с соавт., 2015, Похабов Д.В. с соавт., 2016, Todorova A. et al, 2013, Doppler K. et al, 2017).

Степень разработанности проблемы. В настоящее время выявленные патогенетические механизмы, такие как агрегация альфа-синуклеина (Bisaglia M. et al, 2009, Слободин Т.Н., 2011), гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции, патоморфологическая стадийность по теории Н. Braak (2002), генные ассоциации по праву можно считать прорывом в изучении паркинсонизма. Однако, учитывая клиническое разнообразие БП, многие механизмы симптомообразования остаются неясными, что в свете нейромедиаторной концепции БП (Шабанов П. Д., 2002, Lee F. J. S. et al, 2001, Nicola S. M., 2000 Seeman, P. et al, 1980) диктует необходимость изучения свойств биологически активных соединений, обладающих нейропротективными, либо, наоборот, нейроальтеративными свойствами с потенциальной возможностью участия в патогенезе БП. С этой позиции многообещающим представляется изучение свойств нейропептида галанина, имеющего обширные морфофункциональные связи со структурами и нейромедиаторными системами,

вовлечёнными в патогенез БП (Bartfai T. et al, 1992, Mazarati A.M. et al, 2000) и участвующего в модуляции функций классических нейротрансмиттеров.

Цель исследования: определить количественное содержание нейропептида галанина в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона и оценить его влияние на выраженность моторных и немоторных проявлений заболевания.

Основные задачи исследования:

1. Оценить неврологический статус пациентов с установленным диагнозом болезни Паркинсона.
2. Дать характеристику когнитивного, эмоционального, вегетативного статуса пациентов болезнью Паркинсона.
3. Определить количественное содержание нейропептида галанина в сыворотке крови у лиц с установленным диагнозом болезни Паркинсона.
4. Установить корреляции между результатами клинико-anamnestического обследования и количественным содержанием галанина сыворотки крови.
5. Сформулировать концепцию участия нейропептида галанина в патогенезе моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основана на последовательном использовании методов научного познания параллельно с опорой на клинико-лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Соблюдены все последовательные этапы диссертационной работы: обзор и анализ литературы по теме диссертации, оценена степень разработанности темы, разработан дизайн исследования, сформулирована гипотеза, выделены предмет и субъекты исследования. Основными методологическими характеристиками работы являются целостность, комплексность, системность, объективность и валидность. Субъектом исследования стали пациенты с установленным диагнозом болезни Паркинсона. Предметом исследования явилось дополнение диагностических подходов для объективизации некоторых моторных и немоторных проявлений, а также для определения степени тяжести вегетативной дисфункции.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с болезнью Паркинсона отмечаются моторные проявления, соответствующие стадии заболевания по классической шкале Хен и Яр, а также немоторные симптомы в виде депрессии, когнитивных нарушений, синдрома периферической вегетативной недостаточности, по тяжести не всегда сопоставимые с двигательным обликом заболевания, а также снижение физической и психической составляющей качества жизни.

2. У пациентов с болезнью Паркинсона отмечается снижение количественного содержания галанина сыворотки крови, сопряженное с выраженностью тремора покоя и поздними нарушениями.

3. Пониженное содержания сывороточного галанина оказывает влияние на выраженность когнитивного дефицита, депрессии, вегетативных расстройств. Определённые уровни галанина в сыворотке крови сопряжены с разными степенями тяжести вегетативных нарушений.

Научная новизна. Впервые выявлено низкое содержание галанина сыворотки крови у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированное с моторными и немоторными проявлениями заболевания. Доказано, что уровень сывороточного галанина может служить маркером степени тяжести вегетативных проявлений: при снижении количественного содержания галанина усугубляются проявления периферической вегетативной недостаточности (патент на изобретение №2712059 от 24.01.2020 "Способ диагностики степени тяжести вегетативных проявлений при болезни Паркинсона", соавтор Селянина Н.В.). Впервые выявлено, что наличие постуральных деформаций и тремора покоя при болезни Паркинсона ассоциировано с более низким содержанием сывороточного галанина. Доказано влияние галанина на выраженность когнитивных расстройств и депрессии: в исследовании впервые отражены особенности динамики уровня галанина в зависимости от тяжести депрессии и глубины когнитивного дефицита.

Теоретическая и практическая значимость. Исследование внесло вклад в изучение новых аспектов патогенеза БП, связанных с влиянием нейропептида галанина на поздние нарушения, амплитуду тремора, а также немоторные проявления в виде периферической вегетативной недостаточности и выраженности депрессии. Доказана необходимость определения сывороточного галанина у пациентов с болезнью Паркинсона с целью верификации степени тяжести вегетативных нарушений, на основании чего разработан патент "Способ диагностики степени тяжести вегетативных проявлений при болезни Паркинсона". Обоснована необходимость констатации количественного содержания гуморального галанина для объективной диагностики поздних (постуральных) деформаций.

Специальность, которой соответствует диссертация. Областью исследования научной работы является п.1 "Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы" и п.9 "Неврология вегетативных и невротических расстройств". Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Апробация результатов.

Основные положения работы представлены на межрегиональных научно-практических конференциях «Неврологические чтения в Перми», посвященной 95-летию кафедры неврологии ПГМУ (Пермь 2017), научных сессиях Пермского государственного медицинского университета (Пермь 2017, 2018), на конкурсе молодых ученых в рамках Неврологических чтений, посвященных 85-летию со дня рождения А.В.Шутова (Пермь, 2018), на конкурсе молодых учёных в рамках Межрегиональной научно-практической конференции «Вейновские чтения в Перми: междисциплинарная неврология» (Пермь 2019), на конкурсе молодых учёных в рамках III Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии», на конкурсе молодых учёных в рамках XVI Ежегодной конференции, посвящённой памяти академика А.М. Вейна (Москва, 2020).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России при чтении лекций и проведения практических занятий со студентами медико-профилактического и лечебного факультетов, в том числе на английском языке, а также ординаторами.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ ПК «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница» (Центр диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств) и неврологического отделения ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 72 отечественных и 141 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами, 22 рисунками, клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Простое одномоментное рандомизированное контролируемое исследование проведено на базе Пермского краевого центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" Пермской краевой клинической больницы». Исследование включало 1 визит, в ходе которого проводился сбор и анализ жалоб, анамнеза, объективное неврологическое обследование, заполнение

специализированных шкал и опросников, забор крови для определения уровня галанина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Критериями включения в исследование являлись установленный диагноз БП, подтвержденный соответствующими критериями диагностики, письменное согласие на исследование, которое отражает информированность участников и добровольность их согласия на проведение исследования. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, тяжелая деменция, беременность, сопутствующая неврологическая патология, онкологическая патология, острые инфекционные заболевания менее, чем за 4 недели до исследования, тяжелая соматическая патология, отказ пациента от участия в исследовании. Диагноз болезнь Паркинсона устанавливался на основании всемирно признанных критериев диагностики, разработанных Банком головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. Работа выполнена с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (Финляндия, 1964 г. с изменениями и дополнениями, внесёнными в Японии, 1975 г., Италии, 1983 г., Гонконге, 1989 г., ЮАР, 1996 г., Шотландии, 2000 г., США, 2002 г., Японии, 2004 г., Южной Кореи, 2008 г.). Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета после экспертной оценки (протокол №11 от 27.12.2017 г.).

В исследовании приняли участие 95 человек, из которых основную группу составили 73 пациента с различными формами БП, 39 женщин и 34 мужчины, в возрасте от 43 до 79 лет (67,9 [64;73] лет), в группу контроля вошли 22 практически здоровых лица, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1.

Клиническое обследование включало изучение жалоб, анамнеза, оценку неврологического статуса. При оценке жалоб особое внимание уделялось симптомам, которые соответствовали вовлеченности экстрапирамидной системы, более активно изучались жалобы, связанные с немоторными проявлениями БП: склонность к артериальной гипотонии, обморочные состояния, недержание мочи, учащенное ночное мочеиспускание, запоры, галлюцинации, ухудшение интеллектуально-мнестических функций. Были учтены особенности течения заболевания, сопутствующей патологии, лекарственного анамнеза, уделялось внимание характеру дебюта клинических проявлений, их прогрессированию, течению заболевания.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Для количественной оценки неврологического дефицита использована унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП). Для оценки когнитивных функций применялись краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment (MoCa-тест)). Для выявления депрессии и определения ее степени тяжести использована шкала Бека. С целью определения уровня тревожности применялся тест Спилбергера-Ханина. Изучение состояния вегетативной нервной системы проведено с использованием шкалы для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона, разработанной Н.Ф.Фёдоровой, А.Ю.Яблонской (ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, 2011). Для оценки качества жизни использован опросник MOS SF-36 (The Short Form-36).

Количественное содержание галанина в сыворотке крови пациентов определялось методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для количественного определения галанина (CEB084Hu ELISA Kit for galanin). Анализ выполнялся на базе медицинской лаборатории «МедЛабЭкспресс».

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Statistica-10. С помощью описательной статистики рассчитывались значения медианы, стандартного отклонения и интерквартильного размаха (25%, 75%). Для показателей, имеющих ненормальное распределение, использовались непараметрические методы исследования. При оценке двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, при оценке

вероятности справедливости нулевой гипотезы для двух групп использовался порог $p < 0,05$. С целью выявления взаимосвязи различных показателей применялся коэффициент корреляции Спирмена, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты основной группы предъявляли жалобы на характерные двигательные симптомы, что отражено на рисунке 2. Некоторые пациенты с поздними стадиями БП предъявляли жалобы на недостаточную длительность действия препаратов, позднее «включение», ухудшение самочувствия по ночам – затруднение поворотов в постели, падения. Жалобы на немоторные симптомы выявлялись в основном при более углубленном опросе, однако часть пациентов самостоятельно указывала на склонность к запорам, к пониженному АД, снижение обоняния, плохую переносимость высоких и низких температур, недержание мочи, императивные позывы к мочеиспусканию, усиленное потоотделение .

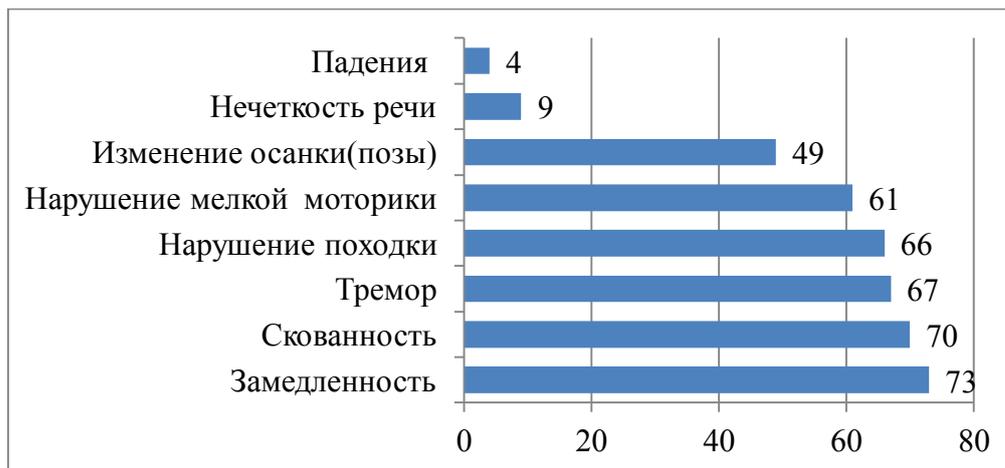


Рисунок 2. Структура жалоб со стороны моторных проявлений болезни Паркинсона

В качестве симптома дебюта заболевания большей частью основной группы был отмечен тремор покоя, появление/усиление которого было поводом обращения за медицинской помощью. До возникновения тремора многие пациенты отмечали наличие дискомфорта, тянущих болей в плечевом поясе, проксимальных отделах ног. Исследуемые лица с наличием двустороннего поражения наблюдали определенную эволюцию симптомов: дебют с одной стороны и постепенное присоединение с другой стороны с последующим доминированием симптоматики на стороне появления симптомов. Пациенты зачастую не придавали значения таким жалобам, как ухудшение обоняния, запоры, нарушения сна, которые связывались с другими «незначительными» причинами (перенесённые риниты на

фоне ОРВИ, хронические гастриты, стресс) и не являлись поводом для обращения за медицинской помощью.

При осмотре у всех больных были выявлены классические двигательные проявления БП, преобладающие на стороне дебюта заболевания. Гипокинезия проявлялась в виде общей замедленности движений, гипомимии, монотонной речи, олигокинезии, ахейрокинеза; во время проб на гипокинезию на первый план выступало снижение амплитуды движений, часто выявлялся феномен «истощения» движений. При исследовании мышечного тонуса были выявлены обе разновидности его повышения: преобладало нарушение тонуса в виде феномена «зубчатого колеса», реже наблюдался феномен «восковой куклы». Тремор, возникающий в покое, был выявлен практически у всех пациентов, в большинстве случаев он проявлялся в виде изолированного гиперкинеза, но у некоторых пациентов имело место сочетание тремора покоя с постуральным, либо кинетическим тремором. У многих пациентов был выявлен характерный наклон головы и туловища вперёд, фиксация конечностей в положении легкого сгибания (т.н. «поза просителя»). В нескольких случаях наблюдался наклон туловища в сторону (симптом Пизанской башни), тяжёлые позные нарушения в виде камптокармии, элементы хореоформного гиперкинеза как проявление моторных дискинезий. Постуральные расстройства оценивались с помощью толчковой пробы. Тяжесть заболевания по шкале Хён и Яр оказалась равной 2[2;3] баллам. 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. В статистических расчётах подлежала оценке симптоматика доминирующей стороны. Спектр двигательных симптомов у пациентов на разных стадиях представлен на рисунке 3.

Корреляционный анализ результатов оценки двигательных проявлений по УШОБП не выявил взаимосвязи с полом, возрастом, стажем заболевания, стадией заболевания по шкале Хён и Яр, длительностью леводопатерапии. Зависимости между выраженностью двигательных нарушений и формой заболевания также не выявлено.

Оценка немоторных проявлений по части 1 УШОБП составила в среднем 29[19;34] баллов.

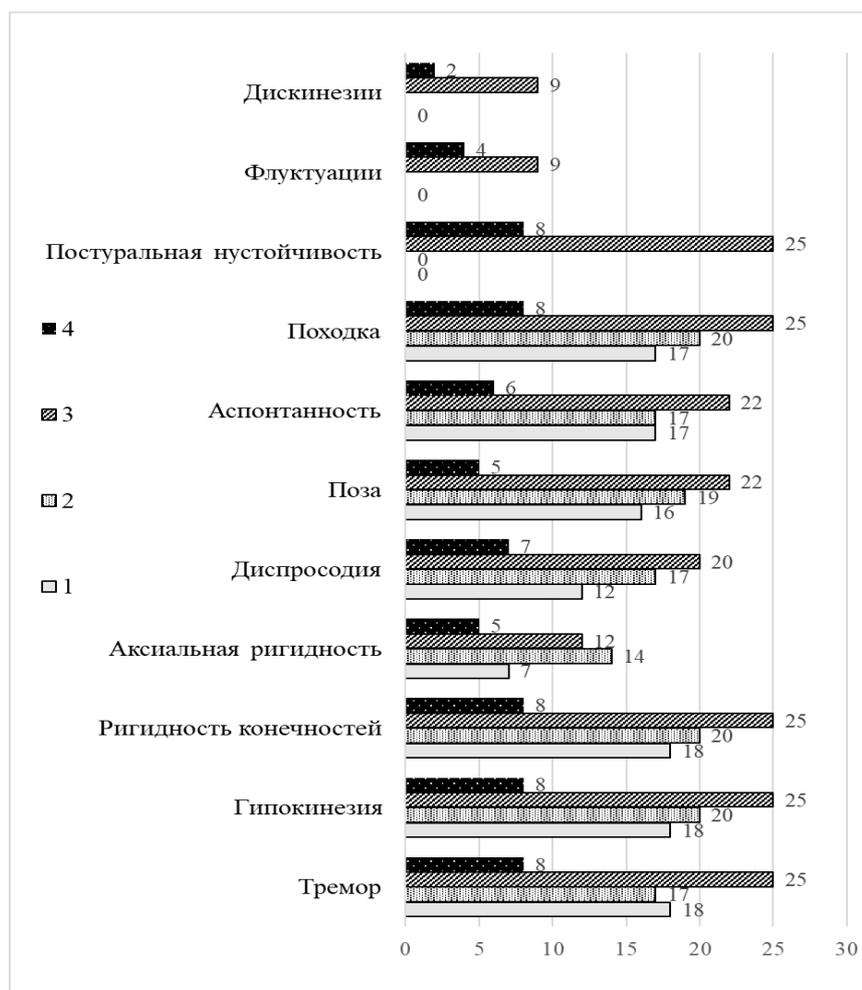


Рисунок 3. Частота выявления моторных симптомов на разных стадиях

Значимой взаимосвязи между выраженностью немоторных проявлений согласно шкалы УШОБП, полом, возрастом и такими хронологическими параметрами, как стадия заболевания по Хен и Яр, стажем заболевания и стажем леводопатерапии не получено. Было выявлено, что выраженность немоторных проявлений по УШОБП выше в группе пациентов, получающих комбинированную терапию (30 [23;33] баллов), чем в группе с монотерапией агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) (23,5[18;29] баллов, $p = 0,009011$). Зависимости рассматриваемых параметров от формы заболевания не наблюдалось.

Выраженность когнитивных нарушений по шкале МоСа в группе пациентов с БП составила в среднем 25[23;26] баллов, в контрольной группе - 28[27;29] баллов ($p=0,000693$), по шкале MMSE – 25[24;27] баллов, что интерпретируется как лёгкие когнитивные расстройства и 29[27;30] баллов в контрольной группе соответственно, $p=0,000007$. При конкретном анализе отдельных аспектов когнитивных функций обращали на себя внимание снижение концентрации внимания, памяти, нарушение регуляторных, зрительно-пространственных функций. При изучении корреляционных зависимостей наблюдалась сопряжённость когнитивных нарушений с выраженностью немоторных проявлений по

УШОБП (MMSE: $R = -0,77$; $p = 0,000000$, MoCa: $R = -0,69$; $p = 0,000000$), моторных проявлений по УШОБП (MMSE: $R = -0,56$; $p = 0,000000$, MoCa: $R = -0,41$; $p = 0,000272$).

В группе с БП зафиксированы все уровни тревожности. Средняя выраженность личностной тревожности составила 45[37;52] баллов, что соответствует среднему уровню, в то время как среди лиц контрольной группы данный показатель был достоверно ($p = 0,000000$) ниже, составив 25[23;30] баллов. Уровень ситуационной тревожности оказался равным 44[39;49] баллам, что соответствует умеренной степени выраженности и достоверно превышает показатели контрольной группы (25,5[24;29] баллов, $p = 0,000000$). В ходе корреляционного анализа была выявлена обратная корреляционная зависимость между выраженностью ситуационной тревожности и показателями MoCa-теста ($R = -0,24$; $p = 0,04$). Балльная оценка шкалы Бека в среднем соответствовала умеренной депрессии, составив 22[16;31] балла, что достоверно выше, чем в контрольной группе (10[8;20] баллов, $p = 0,001132$). Уровень депрессии продемонстрировал отрицательную корреляционную связь с количеством баллов по MoCa-тесту ($R = -0,63$; $p = 0,000001$), шкале MMSE ($R = -0,72$; $p = 0,000001$) и положительную корреляционную зависимость с выраженностью немоторных и моторных проявлений по части 1 и 2 УШОБП ($R = 0,74$; $p = 0,000001$ и $R = 0,80$; $p = 0,000001$ соответственно), выраженностью двигательного дефицита ($R = 0,50$; $p = 0,000008$), тяжестью моторных осложнений ($R = 0,35$; $p = 0,003$) по УШОБП.

Согласно шкалы оценки вегетативных нарушений в исследуемой группе были выявлены лёгкие ($n = 42$) и умеренные ($n = 30$) проявления и отсутствовали лишь в 1 случае. Тяжёлых вегетативных симптомов зафиксировано не было. Средняя выраженность вегетативных нарушений составила 13[7;9] баллов, что соответствует лёгким вегетативным расстройствам. Спектр выявленных вегетативных расстройств продемонстрирован на рисунке 4.

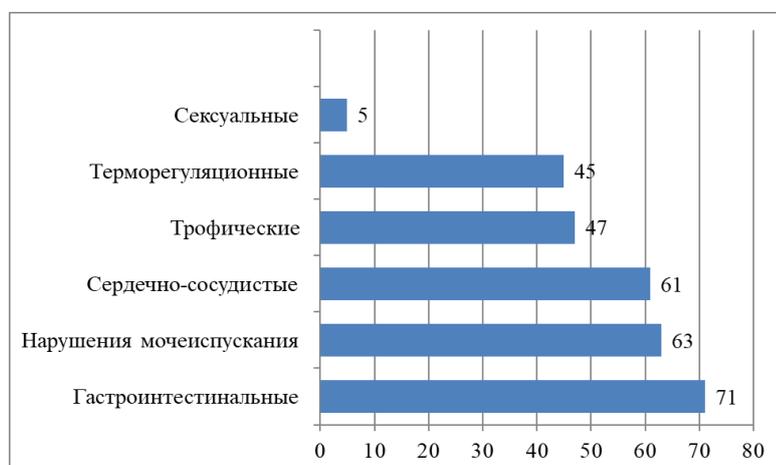


Рисунок 4. Структура вегетативных нарушений по частоте встречаемости

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.

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

Показатель	Основная группа (баллы) n=73	Контроль (баллы), n=22	p-value
Общая выраженность	15[7;19]	3[2;3]	0,000001
Желудочно-кишечные расстройства	8[2;5]	0[0;1,5]	0,000001
Сердечно-сосудистые нарушения	4[1;7]	1[0;2]	0,000063
Нарушения мочеиспускания	4[1;5]	0[0;1]	0,000001
Нарушения терморегуляции	1[0;1,5]	0[0;1]	0,047143
Трофические нарушения	1[0;2]	0,8[0;1]	0,000274
Сексуальные расстройства	0[0;1]	0[0;0]	0,620835

В ходе изучения корреляционных взаимосвязей была выявлена следующая закономерность: практически все показатели шкалы для оценки вегетативных нарушений имеют прямую зависимость от выраженности симптомов по УШОБП. Корреляционный анализ продемонстрировал зависимость общей выраженности вегетативных нарушений и депрессии ($R=0,82$; $p=0,000001$), выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE ($R=-0,74$; $p=0,000001$) и MoCa ($R=-0,71$; $R=0,000001$). Степень дисфункции расстройств мочеиспускания также положительно коррелировала с тяжестью депрессии ($R=0,67$; $p=0,000001$). Между нарушениями мочеиспускания и показателями MoCa-теста ($R=-0,56$; $p=0,000001$), MMSE ($R=-0,60$; $p=0,000001$) зафиксирована обратная корреляционная зависимость. Чем тяжелее протекала гастроинтестинальная дисфункция, тем более выражена была депрессия ($R=0,68$; $p=0,000001$) и когнитивный дефицит по шкале MMSE ($R=-0,62$; $p=0,000001$) и MoCa-тесту ($R=-0,57$; $p=0,000001$). Аналогичным образом с показателями шкал MMSE и MoCa коррелируют терморегуляционные ($R=-0,64$; $p=0,000001$ и $R=-0,5$; $p=0,000001$ соответственно) и трофические расстройства ($R=-0,68$; $p=0,000001$ и $R=-0,61$; $p=0,000001$). Как и другие вегетативные проявления, расстройства терморегуляции и трофические нарушения негативно сказываются на выраженности депрессии: $R=0,57$; $p=0,000001$ и $R=0,53$; $p=0,000001$ соответственно. Отдельного внимания заслуживает выявленная обратная корреляционная зависимость слабой степени между возрастом и общей

выраженностью вегетативной дисфункции ($R = -0,29$; $p = 0,011980$), расстройствами мочеиспускания ($R = -0,33$; $p = 0,004529$), гастроинтестинальными нарушениями ($R = -0,33$; $p = 0,004833$), нарушениями терморегуляции ($R = -0,33$; $p = 0,004011$) и трофическими расстройствами ($R = -0,32$; $p = 0,005704$). Была зафиксирована обратная корреляционная зависимость расстройств мочеиспускания ($R = -0,24$; $p = 0,037445$), желудочно-кишечных расстройств ($R = -0,25$; $p = 0,028203$), терморегуляционных ($R = -0,24$; $p = 0,038974$) и трофических нарушений ($R = -0,34$; $p = 0,003343$) от длительности леводопатерапии, в то время как со стажем заболевания взаимосвязей не выявлено. При изучении различий в зависимости от пола было выявлено, что расстройства мочеиспускания у лиц женского пола значительно более выражены (4[3;6] балла), чем среди лиц мужского пола (2[1;4] балла, $p = 0,012446$) и наоборот, сердечно-сосудистые нарушения оказались более выражены у мужчин (5,5[4;8] баллов), чем у женщин (2[1;4,5] балла, $p = 0,000083$). В группе, получающей монотерапию АДР, зафиксированы более выраженные расстройства мочеиспускания по сравнению с пациентами, получающими препараты леводопы ($p = 0,036215$). Такая же закономерность наблюдалась по отношению к расстройствам терморегуляции ($p = 0,014121$). Трофические расстройства, напротив, были проявлены сильнее в группе лиц, получающих комбинированную схему лечения ($p = 0,001274$) и монотерапию леводопой ($p = 0,001312$) в сравнении с группой АДР.

Качество жизни в основной группе оказалось снижено по всем субшкалам опросника MOS SF-36 и было значительно ниже, чем в группе контроля (рисунок 5).

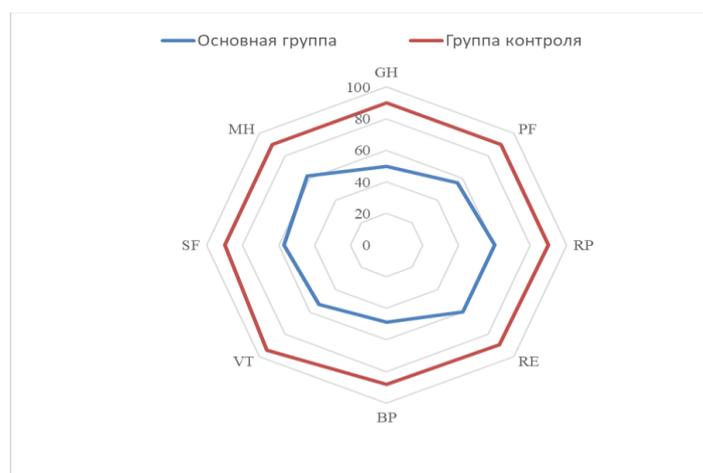


Рисунок 5. Диаграмма показателей качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона и в группе контроля

Как видно из таблицы 2, корреляционный анализ показателей качества жизни с проявлениями заболевания выявил следующие закономерности: чем выраженнее ситуативная тревожность, депрессия, немоторные проявления по, вегетативные нарушения,

двигательный дефицит и моторные осложнения, тем ниже оказалось качество жизни по шкале интенсивности боли. На показателях шкалы общего здоровья аналогичным образом сказываются депрессия, немоторные проявления, вегетативные нарушения, двигательные нарушения, а также моторные флуктуации. Была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между показателями жизненной активности и выраженностью, вегетативной дисфункцией, немоторными проявлениями по УШОБП. Показатели социального функционирования также ухудшаются под влиянием депрессии, вегетативных нарушений, моторных проявлений по УШОБП и моторных флуктуаций. Несмотря на отсутствие взаимосвязи уровня личностной и ситуационной тревожности, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, подвержено негативному влиянию со стороны вегетативной системы, депрессивных проявлений, немоторных и моторных симптомов по УШОБП. На уровне психического здоровья отрицательно сказывается вегетативная дисфункция, депрессия, немоторные проявления и моторные симптомы по УШОБП. Важно отметить, что выше отражена взаимосвязь с общей выраженностью вегетативных нарушений, в то время как негативное влияние на качество жизни оказывают симптомы со стороны каждой подсистемы. Половых различий по показателям качества жизни зафиксировано не было. Таким образом, на качество жизни при болезни Паркинсона оказывают влияние как моторные, так и немоторные симптомы заболевания, вовлекая физический и психологический компоненты здоровья.

Показатели шкал	Интенсивность боли	Общее состояние здоровья	Жизненная активность	Социальное функционирование	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	Психическое здоровье
Ситуационная тревожность	R= -0,25; P= 0,033670	—	—	—	—	—
Депрессия	R= -0,66; p= 0,000000	R= -0,58; p= 0,000000	R= -0,57; p= 0,000000	R= -0,53; p= 0,000002	R= -0,55; p= 0,000000	R= -0,52; p= 0,000003

Немоторные проявления по УШОБП	R= -0,66; p=0,000000	R= -0,57; p=0,000000	R= -0,60; p=0,000000	—	R= -0,53; p=0,000001	R= -0,52; p=0,000003
Вегетативные нарушения	R= -0,73; p=0,000000	R= -0,56; p=0,000000	R= -0,55; p=0,000001	R= -0,52; p=0,000002	R= -0,51; p=0,000003	R= -0,49; p=0,000013
Двигательный дефицит	R= -0,34; p=0,003140	R= -0,29; p=0,012137	—	—	—	—
Моторные проявления по УШОБП	—	—	—	R= -0,48; p=0,000020	R= -0,45; p=0,000058	R= -0,42; p=0,000187
Моторные осложнения	R= -0,38; p=0,000844	R= -0,34; p=0,003010	—	R= -0,25; p=0,029742	—	—

Содержание нейрпептида галанина в сыворотке крови пациентов основной группы находилось в диапазоне от 1,2 до 56,8 пг/мл, составив в среднем 6 [4,22;10,3] пг/мл.

В группе контроля уровень галанина варьировал от 2,2 до 45,2 пг/мл, составив в среднем 16,9 [9,8; 18,1] пг/мл, что значительно выше, чем в группе с БП, $p=0,001149$ (рисунок 6).

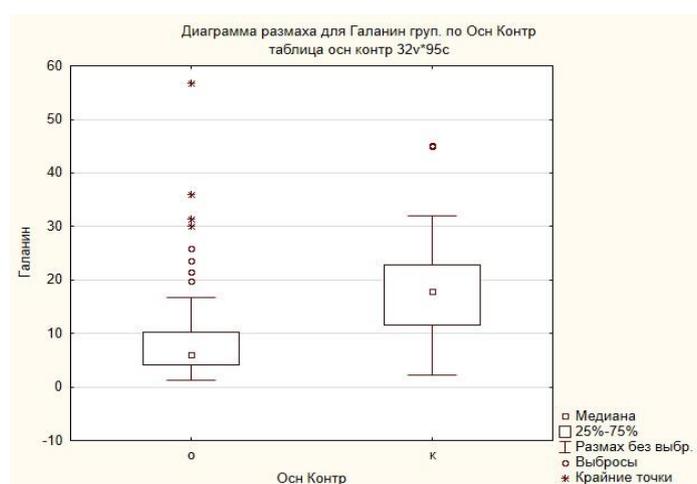


Рисунок 6. Сравнительная характеристика содержания галанина сыворотки крови пациентов основной и контрольной групп

Корреляционный анализ не показал взаимосвязи между уровнем галанина и полом, стадией заболевания по Хен и Яр, стажем леводопатерапии, формой заболевания, однако

выявил прямопропорциональную зависимость легкой степени связи уровня галанина от возраста ($R=0,24$; $p=0,040599$). В ходе корреляционного анализа была установлена прямая зависимость между уровнем галанина сыворотки и показателями шкал MoCa ($R=0,76$; $p=0,0000001$) и MMSE ($R=0,68$; $p=0,0000001$) (рисунки 7, 8). Также были выявлены следующие закономерности: чем выше уровень галанина, тем менее выражены немоторные ($R= -0,67$; $p=0,0000001$) и моторные ($R= -0,53$; $p=0,0000002$) проявления по части 1 и части 2 УШОБП. Важно отметить, что чем выше уровень галанина, тем менее выражен тремор покоя доминирующей стороны в руке ($R= -0,81$; $p=0,0000000$) и ноге ($R= -0,76$; $p=0,0000001$).

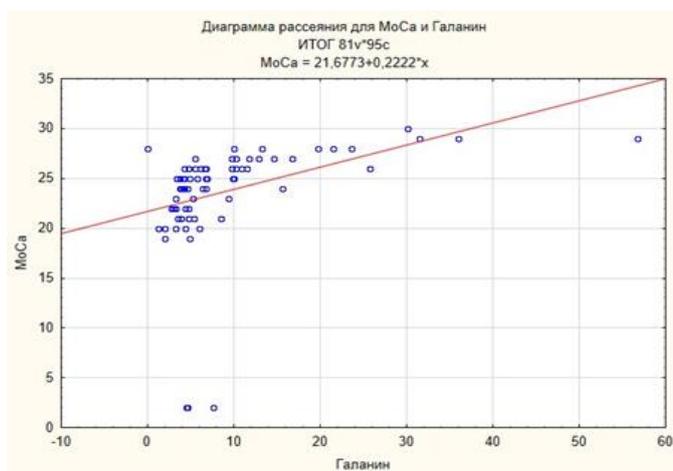


Рисунок 7. Зависимость между уровнем галанина сыворотки крови и выраженностью когнитивного дефицита по шкале MoCa

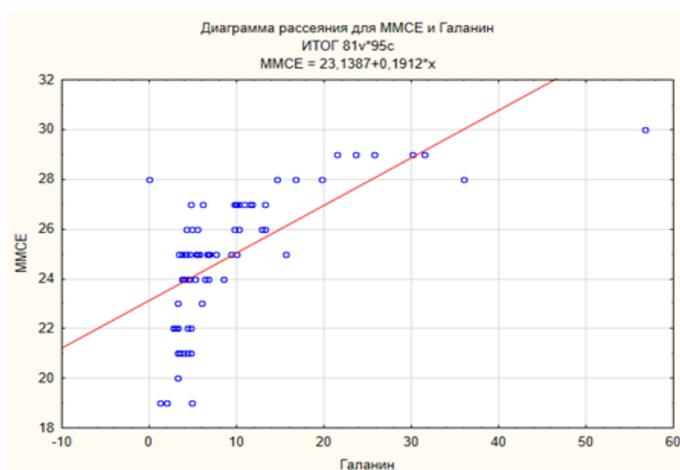


Рисунок 8. Зависимость между уровнем сывороточного галанина и выраженностью когнитивного дефицита по шкале MMSE

Количественное содержание галанина сопряжено с определённым уровнем деменции, согласно результатам теста MMSE. В группе с нормальными показателями когнитивных функций количественное содержание галанина составило $9,8[5,4;13,2]$ пг/мл, что

значительно выше, чем в группе с лёгкой деменцией (4,4[3,4; 5,1] пг/мл, $p=0,000002$) и с умеренной деменцией (2[2; 3,2] пг/мл, $p=0,0002760$). Значимой была и разница в количественном содержании в группах с лёгкой и умеренной степенью тяжести деменции ($p=0,019051$). Выявленная закономерность продемонстрирована на рисунке 9.

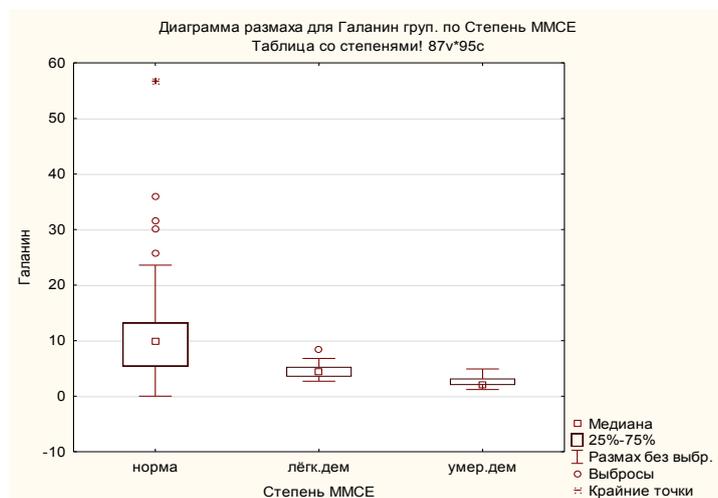


Рисунок 9. Распределение галанина в зависимости от уровня когнитивного дефицита по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE)

Количественное содержание изучаемого пептида продемонстрировало обратную взаимосвязь с выраженностью позных нарушений ($R = -0,73$; $p=0,000000$), проявляющихся изменением нормальной позы во фронтальной или сагиттальной плоскостях. Важно отметить, что количественное содержание галанина значительно выше у пациентов без позных нарушений (26,9[16,4;33,8] пг/мл) в сравнении с пациентами с минимальными проявлениями нарушения позы (8,2[4,6;18,5] пг/мл, $p=0,018130$), что позволяет использовать его как маркер формирования постуральных деформаций (рисунок 10). Значимых отличий уровня галанина в сыворотке крови у пациентов с очень лёгкими и лёгкими нарушениями не выявлено, однако уровень изучаемого нейропептида был значительно выше в группе с лёгкими позными нарушениями (8,9[4,8; 10,3] пг/мл), чем в группе с умеренной выраженностью позных расстройств (4,4[3,9;5,5] пг/мл, $p=0,000456$). У пациентов с тяжёлыми постуральными деформациями количественное содержание галанина (2[1,2;3,3] пг/мл) было также значительно ниже (рисунок 10), чем у пациентов с умеренными нарушениями, $p=0,000830$).

Примечательно, что уровень галанина продемонстрировал обратную взаимосвязь со всеми вегетативными проявлениями, включая общую выраженность вегетативных нарушений ($R= -0,84$; $p=0,000001$), сердечно-сосудистые расстройства ($R= -0,64$; $p=0,0000001$), нарушения мочеиспускания ($R= -0,61$; $p=0,0000001$), желудочно-кишечные

проявления ($R = -0,68$; $p = 0,0000001$), терморегуляционные ($R = -0,61$; $p = 0,0000001$) и трофические ($R = -0,62$; $p = 0,0000001$) расстройства.

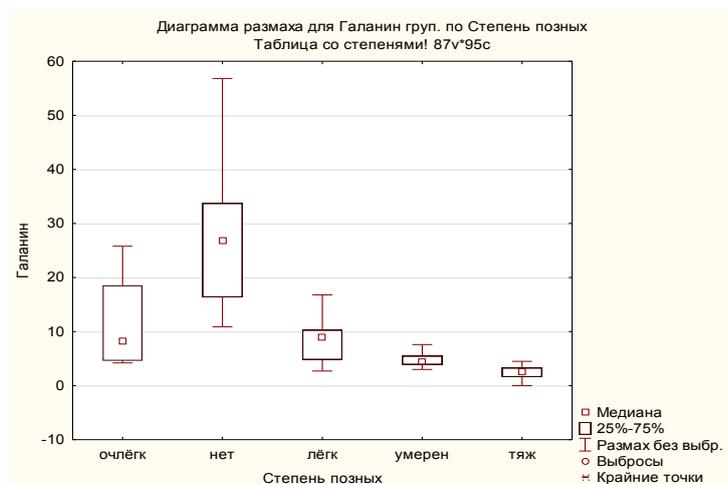


Рис. 10. Количественное содержание сывороточного галанина в зависимости от степени тяжести постуральной деформации

На основании полученных корреляций между уровнем галанина и выраженностью вегетативных нарушений, был проведён регрессионный анализ с целью сопоставления уровня галанина со степенью тяжести вегетативных расстройств по опроснику Яблонской - Федоровой. Оказалось, что при значении галанина сыворотки крови от 16 нг/мл и выше у пациентов БП отсутствовали вегетативные нарушения, при значении галанина 10-16 нг/мл диагностировался легкий уровень вегетативных нарушений, 4-10 нг/мл – умеренные нарушения, 2 нг/мл – тяжелые вегетативные нарушения (рисунок 11).

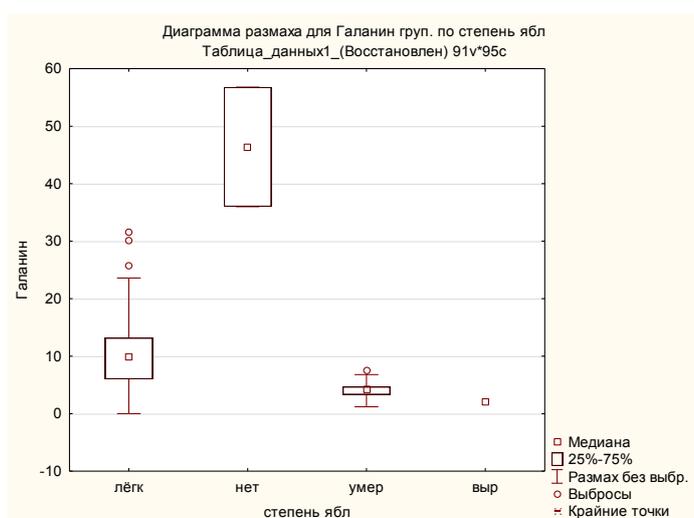


Рисунок 11. Количественное содержание сывороточного галанина в зависимости от степени тяжести вегетативной дисфункции

Полученные данные позволили прийти к выводу о возможности объективизации степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона. Результаты данного анализа оформлены в виде продукта интеллектуальной собственности (Патент на изобретение № 2712059 РФ МПК G01N 33/53 Способ диагностики степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона (соавт. Селянина Н.В.)).

Также была определена обратная связь сильной степени зависимости уровня галанина с выраженностью депрессии по шкале Бека ($R = -0,82$; $p = 0,0000001$). При анализе взаимосвязей депрессии и галанина была отмечена особенность: у пациентов с легкой депрессией уровень галанина был значительно выше ($10,9[10,1;13,1]$ пг/мл), чем у пациентов без признаков депрессии ($4,7[3,8;10,3]$, $p = 0,002000$), однако, затем, по мере усугубления депрессии, количественное содержание галанина последовательно уменьшалось и значительно отличалось от пациентов без депрессии: при умеренной - $9,8[6,7;10,9]$ пг/мл, ($p = 0,000100$), выраженной - $4,6[4,2;5,4]$ пг/мл ($p = 0,000021$) и тяжелой - $3,9[3,3;4,9]$ пг/мл, ($p = 0,047400$), что отражено на рисунке 12.

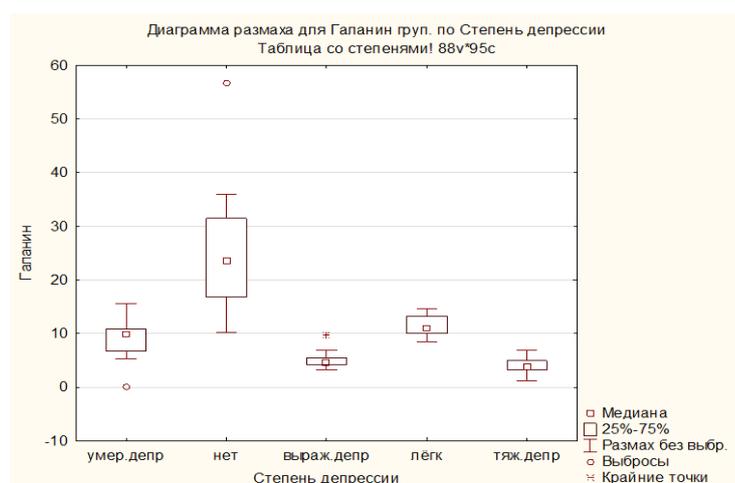


Рисунок 12. Количественное содержание галанина в зависимости от степени тяжести депрессии

Таким образом, у пациентов с БП отмечается снижение уровня галанина сыворотки крови, сопряжённое с выраженностью когнитивных расстройств, депрессии, вегетативных нарушений, включая расстройства ЖКТ, сердечно-сосудистые нарушения, нарушения мочеиспускания и терморегуляции, трофические расстройства. Снижение количественного содержания галанина также ассоциировано с большей выраженностью тремора и поздних нарушений. Половых различий и связи со стадией заболевания, длительностью леводопатерапии не получено. Достоверной разницы в содержании галанина в подгруппах с

различными формами БП не выявлено. Определение галанина сыворотки крови можно использовать в качестве объективного критерия диагностики степени тяжести вегетативных и позных нарушений при болезни Паркинсона.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с болезнью Паркинсона выявляется классический двигательный дефицит, в то время как немоторные проявления не сопряжены со стадией и формой заболевания, что говорит об их патогенетической самостоятельности.
2. В сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона определяется снижение количественного содержания галанина, ассоциированного с более выраженными клиническими симптомами. По мере снижения уровня галанина усугубляются двигательные и немоторные проявления заболевания: тремор покоя и выраженность позных нарушений, вегетативная дисфункция, когнитивный дефицит и тяжесть депрессии.
3. Характер зависимости сывороточного галанина от выраженности вегетативной дисфункции демонстрирует возможность использования количественного определения галанина в качестве метода диагностики и объективной верификации степени тяжести вегетативной дисфункции при болезни Паркинсона.
4. Выделенная концепция демонстрирует участие галанина в патогенезе болезни Паркинсона в соответствии с вовлеченностью галанинергических структур на всех последовательных стадиях заболевания и в целом, количественное содержание нейропептида галанина отражает степень тяжести моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с болезнью Паркинсона показано углубленное исследование вегетативного, когнитивного и эмоционального статуса с использованием клинических шкал и опросников с целью верификации степени тяжести немоторных проявлений.
2. Определение количественного содержания галанина сыворотки крови у пациентов с болезнью Паркинсона рекомендовано использовать в качестве дополнительного критерия определения степени тяжести вегетативных нарушений, а также верификации доклинических (начальных) проявлений автономной вегетативной дисфункции.
3. Содержание сывороточного галанина рекомендовано к использованию в качестве метода объективной диагностики постуральных деформаций, а также дифференциальной диагностики их степеней тяжести.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хегай, О.В. Сравнительная характеристика немоторных проявлений болезни Паркинсона у мужчин и женщин / О.В. Хегай, Н.В. Селянина // Журнал «Медицинский альманах». – 2018 г. – N 5. – С.120-122 (из перечня ВАК).
2. Хегай, О.В. Влияние немоторных проявлений болезни Паркинсона на качество жизни / О.В. Хегай, Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Пермский медицинский журнал. – 2018 г.–Vol. 35, №5. – С.6-11 (из перечня ВАК).
3. Хегай, О.В. Влияние нейропептида галанина на моторные проявления болезни Паркинсона/ О.В. Хегай, Н.В. Селянина // Практическая медицина. - 2019. - Т.17. №7. - С. 134-137 (из перечня ВАК).
4. Хегай, О.В. Клинико-лабораторные ассоциации галанина при болезни Паркинсона /О.В. Хегай//Медицинский алфавит. - 2020. - №1.- С54 (из перечня ВАК).
5. Хегай, О.В. Вегетативные проявления болезни Паркинсона / О.В. Хегай, Н.В. Селянина // Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 95-летию кафедры неврологии «Неврологические чтения в Перми» – 2017. – С.153-159.
6. Хегай, О.В. Качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона / О.В. Хегай, Н.В. Селянина // Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию со дня рождения профессора А.А. Шутова «Неврологические чтения в Перми». – 2018. – С. 132-138.
7. Khagai O.V. Autonomic nervous system dysfunction in patients with Parkinson's disease // Молодая наука – практическому здравоохранению : тезисы докладов 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. Секция «Иностранный язык и профессия». – 2018. – С. 140-142.
8. Хегай, О.В. Клиническая картина автономной вегетативной дисфункции и их соотношение с другими проявлениями у пациентов с болезнью Паркинсона // Актуальные вопросы неврологии: сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции неврологов и нейрохирургов /под редакцией Татаренко С.А., Пономаревой Г.Л. – Киров: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2018 . – С. 46-49.

9. Хегай, О.В. Влияние болевого синдрома на клинические проявления болезни Паркинсона / О.В. Хегай, Н.В. Селянина // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17. – №S1. – С.15-16.
10. Хегай О.В. Влияние нейропептида галанина на вегетативные проявления болезни Паркинсона. Сборник материалов III Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии», г. Нижний Новгород. – 2019. – С.33-35.
11. Хегай О.В. Нейропептид галанин у пациентов с первично диагностированной болезнью Паркинсона/ О.В. Хегай, Н.В. Селянина// Сборник материалов Межрегиональной ежегодной научно-практической конференции «Неврологические чтения в Перми», посвященной 150-летию со дня рождения В.П. Первушина. -2019. - С. 170-176.
12. Пат. 2712059 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона / Селянина Н.В., Хегай О.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019131165 ; заявл. 01.10.19 ; опубл. 24.01.2020, Бюл. №3.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

АТФ - аденозинтрифосфат

БДГ – быстрые движения глаз

БП – болезнь Паркинсона

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГТФ - гуанинтрифосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КЖ – качество жизни

ЛТ – личностная тревожность

МАО - моноаминоксидаза

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СТ – ситуационная тревожность

ТМЯ – туберомаммилярное ядро

УШОБП – унифицированная шкала оценки при болезни Паркинсона

ЦНС – центральная нервная система

BP - Bodily pain - интенсивность боли

GH – general health – общее состояние здоровья

MH - Mental Health - психическое здоровье

MMSE – Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

MoCa – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская когнитивная шкала)

PH - Physical health - физический компонент здоровья

RE - Role-Emotional - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP - Role-Physical Functioning - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF – social functioning – социальное функционирование

VT – vitality – жизненная активность