

Слюнотечение при болезни Паркинсона и подходы к его коррекции



Ф. А. Аббасов



М. М. Юсупова



Е. В. Бриль

Ф. А. Аббасов¹, М. М. Юсупова¹, Е. В. Бриль^{1,2}

¹Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Слюнотечение является распространенным немоторным симптомом болезни Паркинсона, с которым сталкиваются около половины пациентов на различных стадиях заболевания. Слюнотечение может значительно снижать качество жизни и быть источником аспирации. В данной статье отражены особенности возникновения данного симптома при болезни Паркинсона, его распространенность, а также особенности диагностики и современные методики лечения, включая применение препаратов ботулотоксина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, слюнотечение, дисфагия, слюнные железы, ботулинотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drooling in Parkinson's disease and current treatment options

F. A. Abbasov¹, M. M. Yusupova¹, E. V. Bril^{1,2}

¹Federal Neurological Centre for Extrapyraxidal Diseases and Mental Health of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Drooling is a common non-motor symptom of Parkinson's disease, affecting about half of patients at different stages of the disease. Drooling can significantly reduce quality of life and be a source of aspiration. This article reviews features and prevalence of this symptom in Parkinson's disease, as well as its assessment and current treatment options, including botulinum toxin therapy.

KEY WORDS: Parkinson's disease, nonmotor symptoms, drooling, dysphagia, salivary glands, botulinum toxin therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности возраст-зависимым нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. По данным эпидемиологических исследований, БП затрагивает 1–2 % населения старше 65 лет и 3–5 % людей старше 85 лет [1]. Клиническая картина БП представлена моторными симптомами (тремор, брадикинезия, ригидность, постоуральная неустойчивость) в сочетании с немоторными проявлениями [2].

Присутствие немоторных симптомов (НМС) в клинической картине заболевания было впервые отмечено еще Джеймсом Паркинсоном, который описал у пациентов нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, депрессию и тревожность, вегетативную дисфункцию и когнитивные нарушения [3]. Тем не менее в течение длительного времени БП рассматривалась исключительно как заболевание, связанное с дефицитом дофамина, а внимание врачей-клиницистов и исследователей в первую

очередь было направлено на лечение и изучение моторных симптомов. Только к началу XXI века БП стала рассматриваться как мультисистемное заболевание головного мозга с поражением различных недофаминергических нейромедиаторных систем, что приводит к разнообразным НМС [4]. НМС могут возникать на любой стадии заболевания [5].

НМС при БП представляют собой гетерогенную группу симптомов, которые могут быть связаны как с дефицитом дофамина или других нейромедиаторов, так и с приемом противопаркинсонической терапии, с флуктуациями либо наличием генетически обусловленных причин возникновения [6].

Одним из распространенных при БП немоторных нарушений является слюнотечение. Частота встречаемости слюнотечения при БП варьирует от 10 до 84 % [7–11]. Такой разброс отражает различия в методиках оценки этого симптома, а также гетерогенность исследуемых групп

пациентов с БП. По данным систематического обзора J. G. Kalf *et al*, совокупная распространенность слюноотечения у пациентов БП составляет около 56 %, что подтверждается и более поздними исследованиями [12–14].

Слюнотечение (сиалорея) – это непроизвольное подтекание слюны из ротовой полости [15]. Слюнотечение является нормальным явлением для детей в возрасте от 15 до 36 месяцев, после чего формируется навык контроля за секретом слюнных желез. С возраста 4 лет слюнотечение расценивается как патологическое [16]. Слюнотечение может развиваться вследствие гиперсаливации (повышенной продукции слюны) либо вследствие нарушения удаления секретов полости рта.

Нормальная работа слюнных желез

Большая часть слюны выделяется тремя парами крупных слюнных желез: околоушными, подчелюстными и подъязычными. В среднем за сутки выделяется 1,0–1,5 л слюны, которая необходима для различных функций (смачивание пищи и пищевого комка, участие в пищеварении, поддержание иммунитета и гомеостаза ротовой полости, поддержание здоровья зубов). В покое слюна выделяется со скоростью 0,3 мл/мин, а при стимуляции (вкусовой или обонятельной) скорость слюноотделения может возрастать до 7 мл/мин [17]. При этом в покое около $\frac{2}{3}$ слюны выделяется подчелюстными и подъязычными слюнными железами, а при стимуляции $\frac{2}{3}$ слюны вырабатывается околоушными железами за счет выраженного повышения их активности [18].

Саливация контролируется как симпатической, так и парасимпатической нервной системой. Увеличению саливации способствует работа парасимпатической нервной системы. Парасимпатическая иннервация околоушной слюнной железы происходит через языкоглоточный нерв, а иннервация подъязычной и подчелюстной железы – через лицевой нерв.

Процесс удаления слюны из полости рта зависит от адекватных механизмов глотания, что требует скоординированной работы мимических и жевательных мышц, мышц языка, а также мышц глотки и пищевода.

Акт глотания состоит из трех фаз: ротовой, глоточной и пищеводной. Ротовая фаза является произвольной, а глоточная и пищеводная – непроизвольными. Функцией ротовой и глоточной фаз является перемещение пищевого комка в пищевод, а также закрытие дыхательных путей с целью защиты их от аспирации, часто их объединяют в одну фазу – ротоглоточную, в которой выделяют произвольный и непроизвольный компоненты. У пациентов с неврологическими заболеваниями, включая БП, наиболее часто нарушается ротоглоточный этап глотания [18].

Распространенность и последствия слюнотечения при болезни Паркинсона

Исходя из литературных данных можно выделить несколько факторов, ассоциированных со слюнотечением при БП [10, 12, 13, 14]. К факторам, которые могут быть ассоциированы с большей частотой встречаемости слюнотечения, относят длительность течения заболевания и более высокую стадию по шкале Hoehn-Yahr [10, 13], поздний дебют БП [10, 13], возраст пациента [10, 13],

большую выраженность дизартрии и дисфагии [13, 14], больший суммарный балл по III части шкалы UPDRS (унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (*англ.* the Movement Disorder Society – Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [14, 19], большую суммарную суточную дозу леводопы [10, 14], а также наличие когнитивных нарушений [20, 21].

В настоящий момент дисфагия считается наиболее значимым фактором риска развития слюнотечения [13, 22–24]. Однако, по данным исследования J. C. Nienstedt *et al.*, при БП слюнотечение встречается чаще у пациентов с тяжелой дисфагией, но в то же время не является предиктором дисфагии (слюнотечение отсутствовало у 39 % пациентов с тяжелой дисфагией, в то время как у 41 % с тяжелым слюнотечением не было признаков дисфагии). Чувствительность слюнотечения, как предиктора обнаружения наличия дисфагии, по данным фиброларингоскопии (ФЛС), составляла 61 %, специфичность – 58 %. Сильной стороной данного исследования является то, что дисфагия оценивалась как объективно, при помощи ФЛС, так и субъективно, при помощи опросников [20].

Интересно отметить, что в исследовании M. J. Eadie *et al.*, которое проводилось в долеводопную эру, слюнотечение отмечалось у 86 % пациентов БП с дисфагией и только у 44 % пациентов без дисфагии [25]. Эти данные показывают, с одной стороны, большую распространенность слюнотечения при нарушенном глотании, а с другой – что адекватная противопаркинсоническая терапия положительно влияет либо на саливацию, либо на дисфагию.

Несмотря на то что большая часть факторов риска предполагает большую продолжительность заболевания и большую выраженность моторных и немоторных симптомов, частота встречаемости слюнотечения у пациентов *de novo*, которые никогда не получали противопаркинсоническую терапию, может достигать 19,4–23,3 % [13].

Важно понимать, что слюнотечение не является лишь косметическим дефектом: оно может негативно влиять как на физическое, так и социальное благополучие [10]. Большинство осложнений хронической сиалореи являются локальными – периоральный дерматит, галитоз, избыточный бактериальный рост в полости рта, однако слюнотечение также может способствовать развитию респираторных инфекций вследствие аспирации слюны [26]. Слюнотечение сказывается и на психоэмоциональном состоянии пациентов, у которых на фоне этого симптома отмечается низкое качество жизни вследствие высокой выраженности аффективных нарушений и социального дискомфорта [27]. Слюнотечение также увеличивает нагрузку на ухаживающих лиц [28].

Особенности слюнотечения при болезни Паркинсона

Точные механизмы развития слюнотечения при болезни Паркинсона остаются неизвестными. Накопление слюны в ротовой полости при БП не связано с гиперсаливацией, что подтверждается исследованиями функции слюнных желез (сиалометрией), в которых показана нормальная или даже сниженная секреция слюны у пациентов [29, 30]. Дефицит дофамина – одно из возможных объяснений пони-

женного слюноотделения у пациентов с БП: в исследованиях на крысиных моделях БП показано, что стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к секреции слюны. Поражения стриатума, паллидума или их путей могут значительно влиять на секрецию слюны [31]. На фоне нормального или пониженного слюноотделения у пациентов с БП отмечается значительное увеличение скорости выделения слюны в ответ на стимуляцию по сравнению с группой контроля, что также может способствовать развитию слюнотечения [32].

Нарушение глотания является другим фактором, способствующим развитию слюнотечения. Вероятно, у большинства пациентов с БП нет значительных нарушений рефлекторной фарингеальной фазы глотания. Вместе с тем было показано, что частота произвольного глотания имеет решающее значение для возникновения слюнотечения [20]. Встречаемость и выраженность слюнотечения выше у пациентов с когнитивными нарушениями [21]. Снижение частоты произвольных глотательных движений или произвольного глотания коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений, которые влияют на исполнительные лобные функции, связанные с произвольным глотанием, не затрагивая рефлекторные стволовые механизмы. Дисфагия также может быть результатом брадикинезии орофарингеальной, мимической и жевательной мускулатуры; а также плохого двигательного контроля над мышцами языка. Дисфагия является фактором риска развития слюнотечения, хотя, как было указано выше, не является его предиктором [10]. Пациенты с критической дисфагией чаще испытывают слюнотечение по сравнению с пациентами с легкой дисфагией [20].

У пациентов с длительно текущей БП отмечается снижение максимального давления языка по сравнению с пациентами с легкими или умеренно выраженными симптомами. Время прохождения пищевого комка через ротоглотку отрицательно коррелирует со скоростью движения языка [33].

Нарушение моторики верхних отделов пищевода также может вызывать дисфагию и слюнотечение, однако этот фактор не может быть



Рисунок 1. Факторы, влияющие на развитие слюнотечения при БП

единственной причиной дисфагии [34]. Кроме того, тяжелая гипомимия с непроизвольным открыванием рта и нарушением положения головы и шеи с формированием флексорной установки может вызывать слюнотечение у пациентов из-за снижения способности удерживать слюну в ротовой полости [35].

Следует отметить и ятрогенные факторы, влияющие на секрецию слюны. Многие лекарственные препараты, применяемые при болезни Паркинсона, потенциально могут вызывать гиперсаливацию, особенно при применении в высоких дозировках. Наиболее выраженная гиперсаливация отмечается при использовании клозапина: до 1/3 пациентов, получающих высокие дозы клозапина, сталкиваются с развитием слюнотечения, однако большинство данных получено из наблюдений над пациентами, страдающими психиатрическими заболеваниями, при которых используются большие дозировки клозапина, чем при БП [36].

К другим препаратам, которые потенциально могут вызывать гиперсаливацию, относят ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), нейролептики, а также бензодиазепины, которые также могут негативно влиять на глотание в связи с седативным эффектом, что опосредованно усиливает слюнотечение. Лекарственные препараты, раздражающие пищевод (тетрациклин, доксициклин, препараты железа, НПВС и другие), также могут вызывать гиперсаливацию [37].

Существуют данные и по влиянию отдельных противопаркинсонических препаратов на саливацию. Прамипексол не влияет на саливацию [38], ропинирол иногда может вызывать гиперсаливацию [39]. На фоне приема препаратов леводопы отмечено снижение саливации [40].

Считается, что глубокая стимуляция головного мозга не влияет на глотание, а также не имеет положительного влияния на слюнотечение [10].

Факторы, влияющие на развитие слюнотечения при БП приведены на рисунке 1.

Слюнотечение может быть дневным и ночным, при котором отмечается подтекание слюны из ротовой полости во сне – симптом «мокрой подушки». На выраженность ночного слюнотечения могут влиять положение во сне и носовое, ротовое дыхание. В исследовании J. G. Kalf *et al.* оценивалась распространенность дневного и ночного слюнотечения у пациентов с БП и было отмечено, что слюнотечение в дневные часы обычно развивается в среднем спустя 3 года после появления ощущения накопления слюны в ротовой полости или появления ночной саливации [41].

Это согласуется с данными исследования S. M. Fereshtehnejad *et al.*, в котором при наблюдении за пациентами с БП в течение 4 лет встречаемость слюнотечения выросла с 11,7 до 55,3%, однако тяжесть слюнотечения не увеличивалась за период наблюдения [42]. К факторам, влияющим на тяжесть слюнотечения, относят возраст и балл по MMSE (краткая шкала оценки психического статуса, *англ.* Mini-Mental State Examination), но не длительность заболевания и суточный эквивалент дозы леводопы [13].

Тяжесть слюнотечения	Баллы
Сухо (никогда нет слюнотечения)	1
Легкое (только влажные губы)	2
Умеренное (влажные губы и подбородок)	3
Выраженное (одежда становится влажной)	4
Обильное (одежда, руки, предметы становятся мокрыми)	5
Частота слюнотечения	Баллы
Никогда не бывает слюнотечения	1
Слюна течет время от времени	2
Частое слюнотечение	3
Постоянное слюнотечение	4

Рисунок 2. Шкала частоты и тяжести слюнотечения (DFSS)

Изучалась также связь слюнотечения с моторными флуктуациями на фоне приема препаратов леводопы [43]. Патогенез немоторных флуктуаций изучен хуже, чем моторных, но известно, что до 60% пациентов с БП с моторными флуктуациями могут испытывать также немоторные флуктуации. У пациентов со слюнотечением чаще встречаются как моторные, так и немоторные флуктуации [14]. Немоторные симптомы (особенно сенсорные и вегетативные) чаще отмечаются в периоде выключения [43]. Частоты флуктуаций слюнотечения на фоне действия препаратов леводопы варьирует от 4 до 36% [44, 45].

Диагностика слюнотечения и оценка динамики

Существуют различные методы оценки слюнотечения, которые делятся на объективные (измерение количества выделяемой слюны), а также субъективные (валидированные опросники и шкалы).

Объективная оценка имеет преимущества, поскольку позволяет более точно измерить выраженность слюнотечения и его уменьшение в ответ на лечение, однако является более трудоемкой и реже используется в клинической практике. К методам объективной оценки относят радиоизотопное сканирование слюнных желез, взвешивание количества выделяемой слюны при помощи стоматологических ватных валиков, а также подсчет использованных бумажных платочков для вытирания слюны с лица в течение дня [10].

Существует большое количество шкал и опросников для субъективной оценки слюнотечения, к наиболее распространенным относят опросник немоторных симптомов БП (англ. Non-Motor Symptoms Questionnaire for PD), шкалу оценки оральных моторных нарушений при БП (англ. the Rabboud Oral Motor Inventory for PD), клиническую шкалу оценки сialореи при БП (англ. the Sialorrhea Clinical Scale for PD), а также DFSS (шкала тяжести и частоты слюнотечения, англ. Drooling Severity and Frequency Scale) [10].

DFSS является наиболее часто используемой шкалой для оценки слюнотечения любого генеза; при изменении балла по этой шкале по меньшей мере на 2 лечение считается успешным (рис. 2) [46].

Подходы к коррекции слюнотечения

Несмотря на то что слюнотечение при БП не связано с гиперпродукцией слюны, основные подходы к лечению данного симптома направлены на снижение функции слюнных желез. Методики коррекции слюнотечения при БП включают отмену препаратов, способных вызывать гиперсаливацию, оптимизацию противопаркинсонической терапии, немедикаментозное лечение, назначение медикаментозной терапии, использование малоинвазивных методик, оперативных вмешательств и радиотерапии [10, 16]. Следует отметить, что радиотерапия и оперативные вмешательства применяются при тяжелой и резистентной к менее инвазивным методам лечения сialорее.

К немедикаментозному лечению слюнотечения относят разнообразные методики, направленные на улучшения акта глотания. К ним относят применение жевательной резинки, когнитивно-поведенческую терапию, логопедическую коррекцию, а также ношение зубных протезов для улучшения окклюзии зубов [47]. Также используют шейные воротники для уменьшения флексорного положения головы и шеи [10].

В настоящий момент нет достоверных данных о том, что немедикаментозное лечение эффективно для долгосрочного контроля слюнотечения у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями. Однако оно может быть использовано в дополнение к медикаментозной терапии [47].

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включает применение антихолинергических препаратов или препаратов, обладающих антихолинергическим эффектом [47]. Действие данной группы препаратов связано с блокированием рецепторов ацетилхолина и, таким образом, подавлением парасимпатических влияний на слюнные железы и является частым побочным эффектом данной группы препаратов. Уменьшение продукции слюны приводит к меньшим трудностям в ее удалении из ротовой полости в условиях брадикинезии и других оральных двигательных нарушений.

Медикаментозные препараты могут назначаться перорально, внутривенно, внутримышечно, чрескожно или сублингвально. Используемые, по данным литературы, антихолинергические препараты приведены в таблице [47, 18].

Антихолинергические препараты обладают системным действием, что может приводить к множественным побочным эффектам, к которым особенно склонны чувствительные пациенты с нейродегенеративными заболеваниями [47]. Известно, что применение данной группы препаратов может приводить к зрительным нарушениям, запорам, задержке мочи, седации, делирию, а также снижению когнитивных функций. Холинолитики противопоказаны при закрытоугольной глаукоме, миастении и анамнестических данных о задержке мочи.

Большинство медикаментозных препаратов не одобрены для лечения гиперсаливации и используются off-label. К сожалению, антихолинергические препараты, указанные в актуальных рекомендациях по лечению немоторных симптомов БП (ипратропия бромид, гликопирролат), не зарегистрированы в РФ.

Таблица

Антихолинергические препараты, используемые в мире для коррекции слюнотечения

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Ипратропия бромид ^{1,2}	Спрей	1–2 дозы сублингвально до 4 раз в день
Гликопирролат ²	Таблетки	1–2 мг 3 раза в день
Скополамин ^{1,2}	Трансдермальный пластырь	0,5 мг на кожу каждые 72 часа
Амитриптилин ¹	Таблетки	10–50 мг в сутки
Атропин ¹	Глазные капли 0,5%	1–2 капли сублингвально 4–6 раз в день
Тригексифенидил ¹	Таблетки	5–15 мг в сутки, титрация с более низких доз
Бипериден ¹	Таблетки	До 8 мг в сутки, титрация с более низких доз

Примечание: 1 – нет зарегистрированных показаний для лечения слюнотечения; 2 – лекарственные препараты не зарегистрированы в России.

Ботулинотерапия

Инъекции препаратов ботулотоксина (БТ) в слюнные железы являются малоинвазивной методикой терапии слюнотечения [10, 16]. Первые данные об эффективности БТ для коррекции слюнотечения получены в 1997 году [48], что затем было подтверждено множеством исследований [49–52]. В настоящий момент применение препаратов БТ может рассматриваться как первая линия лечения хронической сialореи при БП [53]. Инъекции БТ в слюнные железы позволяют добиться уменьшения частоты и тяжести слюнотечения у пациентов с неврологическими заболеваниями, включая БП.

Механизм действия БТ связан с его способностью блокировать высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель из парасимпатических терминалей. БТ нарушает образование везикул и их высвобождение в синаптическую щель [18]. При этом каждый серотип БТ имеет свою внутриклеточную мишень. Различие мишеней серотипов БТ может определять сроки наступления терапевтического эффекта, его длительность, а также частоты побочных эффектов.

Применение БТ для коррекции вегетативных нарушений является менее изученным, чем применение БТ для коррекции спастичности и гиперкинезов. Существуют данные, что БТ имеет более быстрый и более пролонгированный эффект при воздействии на нейроэндокринные синапсы по сравнению с нервно-мышечными синапсами [54].

Инъекции большого количества слюнных желез препаратами БТ приводит к большему терапевтическому эффекту, в настоящий момент инъекции в обе пары околоушных и подчелюстных желез являются наиболее распространенной тактикой для коррекции слюнотечения при БП и позволяют добиться клинического эффекта без развития ксеростомии за счет сохранения работы малых слюнных желез, а также подъязычных слюнных желез [55].

Эффект от введения БТ развивается через 48–72 часа, а максимальный эффект проявляется через 10–14 дней после инъекции. Эффект от ботулинотерапии длится от 8 до 20 недель, после чего требуются повторные введения БТ. Повторные введения могут иметь пролонгированное действие, и эффект может длиться до года [46]. Это является преимуществом ботулинотерапии по сравнению с антихолинергическими препаратами, которые требуют ежедневного приема.

В настоящий момент официально одобренными дозировками БТ являются 2500–3500 Ед для римаботулотоксина Б и 100 Ед для инкоботулотоксина А. Однако в ряде исследований оценивались и большие дозировки БТ, при этом не отмечалось большей частоты тяжелых побочных эффектов [18, 46].

Диффузия БТ необходима для развития терапевтического действия препарата, однако избыточная диффузия, приводящая к распространению токсина вне мишени, является ключевым фактором возникновения нежелательных реакций. На диффузию БТ влияют объем и доза вводимого БТ, концентрация БТ, а также, возможно, техника инъекции.

По данным литературы, существуют попытки потенцирования действия препарата путем увеличения объема вводимого БТ [54], хотя клинический эффект от подобной тактики остается спорным [56]. На разведение БТ и тем самым на объем вводимого препарата должны влиять вес пациента, размер мишени и риск распространения препарата на близлежащие структуры [56]. К наиболее распространенным в клинической практике разведениям БТ относят 100 и 50 Ед/мл. Существует корреляция между дозой БТ и степенью выраженности и продолжительности эффекта, однако после достижения адекватной дозы БТ продолжительность действия значительно не меняется [46].

Известно, что диффузия БТА из места инъекции ограничена, что может быть преодолено при введении препарата в ткань железы в несколько точек [57].

При инъектировании слюнных желез существует риск диффузии препарата в орофарингеальную мускулатуру, что сопряжено с риском развития дисфагии, главным образом это справедливо для инъекций в подчелюстную слюнную железу у пациентов с дисфагией либо с субклиническим поражением нижнего мотонейрона [58]. Следует отметить, что подобные нежелательные реакции не являются клинически значимыми у пациентов с установленными трахеостомой и гастростомой.

Использование методик навигации (ультразвуковой или электромиографической) приводит к увеличению эффективности и безопасности процедуры, а также может снижать ее травматичность, однако это не подтверждается в ряде исследований, в которых инъекции по анатомическим ориентирам не приводили к достоверно значимому снижению эффективности лечения или к большей частоте побочных эффектов [49, 58].

Ботулинотерапия – весьма безопасная процедура. Большинство побочных эффектов – транзиторные и невыраженные. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с действием БТ, – вязкая слюна, ксеростомия, локальная мышечная слабость, которая может приводить к нарушению жевания и глотания [18]. Кроме того, встречаются нежелательные реакции, связанные с самой инъекцией, – боль в месте инъекции, травматизация сосудисто-нервных структур, образование интра- и перигландулярной гематомы, травматизация протока слюнной железы, инфицирование места инъекции, подкожной жировой клетчатки, слюнной железы [59].

В настоящий момент нет консенсуса относительно многих аспектов применения БТ для лечения слюнотечения любого генеза, включая оптимальные суммарные дозы препарата, количество инъецируемых желез, необходимость навигационного контроля введения препарата, количество точек введения в железу, разведение препарата. Все это может негативно влиять на эффективность терапии, а также приводить к ложным выводам об ограниченной эффективности данного метода лечения.

В настоящий момент в РФ не зарегистрированы препараты БТ типа Б, а среди БТ типа А только Инкоботулотоксин А одобрен для применения при слюнотечении любого генеза у взрослых.

Выводы

Таким образом, слюнотечение является многофакторным симптомом болезни Паркинсона, значительно влияющим на качество жизни пациента и ухаживающих лиц.

Ботулинотерапия является методом выбора долгосрочного контроля хронической сialореи у пациентов с болезнью Паркинсона, однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на формирование стандартизированных протоколов лечения данного состояния.

Список литературы / References

- Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F., et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008 Sep; 255 Suppl 5: 18–32.
- Postuma R.B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30 (12): 1591–601.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring; 14 (2): 223–36; discussion 222.
- Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 2006 Apr; 59 (4): 591–6.
- Titova N.V., Chaudhuri K.R. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. Т. 11. № 4. С. 5–18.
- Titova N.V., Chaudhuri K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the underwater part of the iceberg. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017. V. 11. No. 4. P. 5–18.
- Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct; 14 (5): 310–22.
- van der Marck M.A., Kalf J.G., Sturkenboom I.H., et al. Multidisciplinary care for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15 (Suppl 3): S219–223.
- Nicarella D.H., Rosso A.L., Mattos J.P., et al. Dysphagia and sialorrhea: the relationship to Parkinson's disease. *Arquivos de Gastroenterol*. 2013; 50 (1): 42–9.
- Scott B., Borgman A., Engler H., et al. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand*. 2000; 102 (1): 37–433.
- Srivanthapoom P., Pandey S., Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20 (11): 1109–18.
- Смоленцева И.Г. Моторные и немоторные нарушения на развернутых стадиях болезни Паркинсона: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М 2001; 46: 20–21.
- Smolentseva I.G. Motor and non-motor disorders in the advanced stages of Parkinson's disease: Abstract of the thesis of dis. ... Dr. med. Sciences M. 2001; 46: 20–21.
- Kalf J.G., de Swart B.J., Borm G.F., et al. Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2009 Sep; 256 (9): 1391–6.
- van Wamelen D.J., Leta V., Johnson J., et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia*. 2020 Dec; 35 (6): 955–961.
- Ou R., Guo X., Wei Q., et al. Prevalence and clinical correlates of drooling in Parkinson disease: a study on 518 Chinese patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21 (3): 211–5.
- Залаялова З.А. Гиперсаливация при болезни Паркинсона: причины и возможности лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015; 115 (10–2): 71–77.
- Zalialova Z.A. Hypersalivation in Parkinson's disease: causes and treatment options. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2015; 115 (10–2): 71–77.
- Steffen A., Jost W., Bäumer T., et al. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Jul; 126 (7): 853–862.
- Edgar W.M. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: Report of a consensus meeting. *Br. Dent. J*. 1990; 169: 96–98.
- Isaacson J., Patel S., Torres-Yaghi Y., et al. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel)*. 2020 Oct 31; 12 (11): 691.
- Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R., et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord*. 2008 Nov 15; 23 (15): 2129–70.
- Nienstedt J.C., Buhmann C., Bihler M., et al. Drooling is no early sign of dysphagia in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol. Motil*. 2018 Apr; 30 (4): e13259.
- Rana A.Q., Khondker S., Kabir A., Owalia A., Khondker S., Emre M. Impact of cognitive dysfunction on drooling in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2013; 70 (1–2): 42–5.
- Nicarella D.H., Rosso A.L., Mattos J.P., et al. Dysphagia and sialorrhea: the relationship to Parkinson's disease. *Arg Gastroenterol*. 2013 Jan–Mar; 50 (1): 42–9.
- Nóbrega A.C., Rodrigues B., Torres A.C., et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14 (3): 243–5.
- Perez-Lloret S., Negre-Pages L., Ojeda-Senard A., et al. Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary analysis from the French COPARK cohort. *Eur J Neurol*. 2012; 19 (1): 28–37.
- Eadie M.J., et al., Tyrer J.H. Alimentary disorder in parkinsonism. *Aust Ann Med* 1965; 14: 13–22.
- Nóbrega A.C., Rodrigues B., Melo A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14: 646–8.
- Leibner J., Ramjit A., Sedig L., et al. The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Aug; 16 (7): 475–7.
- Damian A., Adler C.H., Hentz J.G., et al. Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18: 1089–93.
- Del Tredici K., Hawkes C.H., Ghebremedhin E., et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 703–713.
- Tumilasci O.R., Cersosimo M.G., Belforte J.E., et al. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21: 660–667.
- Pazo J.H., Belforte J.E. Basal ganglia and functions of the autonomic nervous system. *Cell Mol Neurobiol*. 2002; 22: 645–54.
- Nicarella D.H., de Rosso A.L., Maliska C., et al. Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14: 338–41.
- Umemoto G., Tsuboi Y., Kitashima A., et al. Impaired food transportation in Parkinson's disease related to lingual bradykinesia. *Dysphagia*. 2011 Sep; 26 (3): 250–5.
- Sung H.Y., Kim J.S., Lee K.S., et al. The prevalence and patterns of pharyngo-esophageal dysmotility in patients with early-stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 30; 25 (14): 2361–8.
- Kalf J.G., Munneke M., van den Engel-Hoek L., et al. Pathophysiology of diurnal drooling in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26: 1670–6.
- Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: a review of treatment strategies. *Can J Psychiatry*. 2007 Jun; 52 (6): 377–84.
- Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E., et al. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int J Med Sci*. 2015 Sep 22; 12 (10): 811–24.
- Samuels E.R., Hou R.H., Langley R.W., et al. Comparison of pramipexole with and without domperidone co-administration on alertness, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Nov; 64 (5): 591–602.
- Tillic M., Tonkic A., Jukic I., et al. Side effects of ropinirole in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Bratisl Lek Listy*. 2008; 109 (6): 273–5.
- Proulx M., de Courval F.P., Wiseman M.A., et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Feb; 20 (2): 204–7.
- Kalf J.G., Bloem B.R., Munneke M. Diurnal and nocturnal drooling in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012 Jan; 259 (1): 119–23.
- Fereshtehnejad S.M., Zeigami Y., Dagher A., Postuma R.B. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017; 140 (7): 1959–1976.
- Левин О.С., Смоленцева И.Г., Иванов А.К. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 90–96.
- Levin O.S., Smolentseva I.G., Ivanov A.K. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2010; 110 (3): 90–96.
- Stacy M., Bowron A., Guttman M., et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord*. 2005 Jun; 20 (6): 726–33.
- Wijjas T., Kaphan E., Azulay J.P., et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002 Aug 13; 59 (3): 408–13.
- Ruiz-Roca J.A., Pons-Fuster E., Lopez-Jornet P. Effectiveness of the Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019 Mar 6; 8 (3): 317.

47. McGeachan A.J., McDermott C.J. Management of oral secretions in neurological disease. *Pract Neurol.* 2017 Apr; 17 (2): 96–103.
48. Bushara K.O. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment: botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses.* 1997; 48: 337–339.
49. Jost W.H., Friedman A., Michel O., et al. SIALX: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of onabotulinumtoxin A for sialorrhea. *Neurology.* 2019 Apr 23; 92 (17): e1982–e1991.
50. Isaacson S.H., Ondo W., Jackson C.E., et al. Safety and Efficacy of Rimabotulinumtoxin B for Treatment of Sialorrhea in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (4): 461–469.
51. Guidubaldi A., Fasano A., Ialongo T., et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Feb 1; 26 (2): 313–9. DOI: 10.1002/mds.23473.
52. Chinnapongse R., Gullo K., Nemeth P., et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord.* 2012; 27: 219–26.
53. Jost W.H. Use of Botulinum Neurotoxin in Parkinson's Disease: A Critical Appraisal. *Toxins (Basel).* 2021 Jan 25; 13 (2): 87.
54. Ko S.H., Shin Y.B., Min J.H., et al. Botulinum toxin in the treatment of drooling in tetraplegic patients with brain injury. *Ann Rehabil Med.* 2013 Dec; 37 (6): 796–803.
55. Seppi K., Ray Chaudhuri K., Coelho M., et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Feb; 34 (2): 180–198.
56. Davis T. Botulinum toxin injection, dilution confusion: The impact of toxin diffusion on clinical practice. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020; 13 (2): 201–204.
57. Barbero P., Busso M., Tinivella M., et al. Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia. *J Neurol.* 2015 Dec; 262 (12): 2662–7.
58. van Hulst K., Kouwenberg CV., Jongerius P.H., et al. Negative effects of submandibular botulinum neurotoxin A injections on oral motor function in children with drooling due to central nervous system disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2017 May; 59 (5): 531–537.
59. Reddihough D., Erasmus C.E., Johnson H., et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur J Neurol.* 2010 Aug; 17 Suppl 2: 109–21.

Статья поступила / Received 19.01.22
Получена после рецензирования / Revised 21.01.22
Принята к публикации / Accepted 22.01.22

Сведения об авторах

Аббасов Фархад Акиф оглы, врач-невролог¹, ORCID: 0000-0002-0555-0445
Юсупова Милуша Мунировна, к.м.н., зав. неврологическим
профпатологическим отделением¹, ORCID: 0000-0003-0730-0156
Брил Екатерина Витальевна, к.м.н., доцент², руководитель¹,
ORCID: 0000-0002-6524-4490

¹Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний
и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской
Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени
А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Брил Екатерина Витальевна. E-mail: e.brill@inbox.ru

About authors

Abbasov Farhad Akif oglu, neurologist¹, ORCID: 0000-0002-0555-0445
Yusupova Milyausha M., PhD Med, head of Dept of Neurological Occupational
Pathology¹, ORCID: 0000-0003-0730-0156
Bril Ekaterina V., PhD Med, associate professor², head¹,
ORCID: 0000-0002-6524-4490

¹Federal Neurological Centre for Extraparallel Diseases and Mental Health
of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical
Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Department
of Neurology, Moscow, Russia

Corresponding author: Bril Ekaterina V. E-mail: e.brill@inbox.ru

Для цитирования: Аббасов Ф.А., Юсупова М.М., Брил Е.В. Слюнотечение при
болезни Паркинсона и подходы к его коррекции. Медицинский алфавит. 2022;
(1): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-35-41>

For citation: Abbasov F.A., Yusupova M.M., Bril E.V. Drooling in Parkinson's disease
and current treatment options. *Medical alphabet.* 2022; (1): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-35-41>



29 апреля 2022 г., Санкт-Петербург

Всероссийская научно-практическая
кардиологическая конференция



Ганелинские чтения

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции «Ганелинские чтения», которая пройдет 29 апреля 2022 г. в отеле «Холидей Инн Московские Ворота» (Санкт-Петербург, Московский пр., д. 97А). Конференция состоится в ограниченном очном формате (в связи с эпидемиологической ситуацией) с онлайн трансляцией докладов.

Темы конференции:

- Вопросы острого коронарного синдрома
- Современные подходы к ведению пациентов с хронической ишемической болезнью сердца
- Вопросы хирургического лечения коронарной болезни сердца

Ожидается участие более 800 кардиологов, терапевтов, анестезиологов-реаниматологов. Представлена заявка в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО на соответствие установленным требованиям.

www.medum.org info@medum.org

MEUM medum
медум