

нических клинических исследованиях обнаружено повышение ИЛ-10 в крови пациентов с БП, однако связь уровня ИЛ-10 с клиническими проявлениями заболевания практически не анализируется. В связи с этим целью представляемого исследования было выявить связь выраженности симптомов БП с уровнем ИЛ-10 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с учетом применяемой терапии леводопой.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 87 пациентов с БП — 47 (54%) женщин и 40 (46%) мужчин, размах выборки по возрасту был от 43 до 82 лет, медиана составила 65 (57; 73) лет. Критерии включения в исследование: наличие БП в стадии заболевания с 1,0 по 4,0 по шкале Хен и Яра [7]; информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты исключались из исследования при наличии заболевания, которое могло повлиять на оценку выраженности симптомов БП и общий прогноз, выраженной патологии органов зрения и слуха, когнитивных расстройств, препятствующих проведению исследования, тяжелой депрессии, требующей наблюдения психиатра, инфекционных, воспалительных заболеваний, злокачественных новообразований, хирургической патологии. Контрольную группу составили 20 клинически здоровых добровольцев, соотносимых по полу и возрасту с основной группой: 10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 50 до 78 лет; 65 (58; 71) лет. Диагноз БП устанавливался в соответствии с критериями Банка головного мозга Общества БП Великобритании [8], стадия — с классификацией Хен и Яра. Продолжительность заболевания колебалась от 2 до 16 лет. Большинство пациентов имели смешанную форму БП (67,8%), но по преобладающему компоненту нами были выделены две подгруппы: тремор-доминантная (ТД) — 41 (47%) пациент, и акинетико-ригидно-доминантная (АРД) — 46 (53%) больных БП. Леводопотерапию получали 69 (79,3%) пациентов, которых разделили на две группы: 1-ю — получающие начальную дозу леводопы (до 375 мг/сут); 2-ю — получающие стандартную поддерживающую дозу леводопы (от 400 до 1075 мг/сут). Длительность приема леводопы варьировала от 4 мес до 12 лет.

Клиническое исследование проводилось с объективизацией имеющихся нарушений с помощью шкал: 1) двигательные нарушения: шкала Хен и Яра; III часть УШОБП [9]; 2) нарушения повседневной активности: II часть УШОБП; 3) осложнения лечения: IV часть УШОБП; 4) когнитивные функции: шкала «Краткая оценка психического статуса» (КШОПС) [10], тест «рисования часов» [11]; 5) аффективные нарушения: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД) [12].

У всех пациентов и групп контроля был осуществлен забор крови, 13 (10 мужчин, 3 женщины) пациентам была проведена диагностическая поясничная пункция, и получена ЦСЖ. Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови и ЦСЖ определялось ме-

тодом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специфической тест-системы на основе соответствующих моноклональных антител, разработанной ООО «Цитокин». Оптическую плотность измеряли на анализаторе «ALISA».

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, 2008). Оцениваемые признаки охарактеризовались медианой, верхней и нижней квартилью. При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна–Уитни, трех и более групп – критерий Кроскала–Уолиса, медианный тест; при анализе статистических зависимостей вычислялся коэффициент корреляции Спирмена. Значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови больных колебалась от 2,0 до 29,0 пг/мл. Медиана концентрации ИЛ-10 у больных 5,9 (4,8—7,9) пг/мл не отличалась ($p=0,3$) от группы контроля 6,5 (5,5—12,3) пг/мл. Не было выявлено гендерных различий по уровню ИЛ-10, а также связи концентрации ИЛ-10 с возрастом пациентов, стадией БП, длительностью, тяжестью и возрастом начала болезни, латерализацией моторного дефицита. Однако оказалось, что содержание ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с разными клиническими вариантами БП отличается: у больных группы АРД уровень ИЛ-10 был ниже (5,3 (3,6—6,4) пг/мл), чем у больных с преобладанием в клинической картине дрожательного синдрома — (6,4 (5,5—8,1) пг/мл); $p=0,03$. В целом пациенты группы АРД имели более позднюю стадию заболевания — 2,5 (2,0—3,0), чем в группе ТД — 1,5 (1,0—2,5), $p=0,004$. Также выявлены различия среди этих групп по выраженности клинического дефицита по УШОБП, достигшие наибольшего значения по III подшкале УШОБП: у группы АРД медиана составила 37 (26—46) баллов, у группы ТД значительно меньше — 27 (14—40) баллов, $p=0,009$. Суммарная оценка по УШОБП у 1-й группы оказалась 47 (38—68) баллов, у 2-й группы — 37 (19—56) баллов, $p=0,004$. При оценке тяжести немоторных симптомов отмечалась положительная корреляционная зависимость только между уровнем ИЛ-10 и выраженностью тревоги и депрессии по ГШТД ($R=0,4$ по обеим подшкалам), $p=0,01$. При этом не обнаружено различия между группами ТД и АРД: 9 (4—9) и 8 (7—9) баллов по ГШТД соответственно. Не обнаружено зависимости между суммой баллов КШОПС, теста рисования часов и уровнем ИЛ-10.

Для оценки влияния леводопотерапии на содержание ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП было проведено сравнение уровня ИЛ-10 у 3 групп: у не получавших леводопу ($n=18$) концентрация ИЛ-10 была 6,0 (3,8—7,1) пг/мл; у получавших низкие дозы препарата ($n=41$), — 5,7 (4,4—6,3) пг/мл; высокие дозы ($n=28$) — 7,9 (5,4—19,4). Оказалось, что у пациентов последней группы уровень ИЛ-10

был выше, чем у пациентов без леводопатерапии, $p=0,04$.

Концентрация ИЛ-10 в ЦСЖ больных колебалась от 2,6 до 7,7 пг/мл, медиана концентрации ИЛ-10 составила 7,0 (6,7—7,6) пг/мл. При анализе тех же показателей, что и в сыворотке крови, различий выявлено не было. Обращает на себя внимание, что у пациента К. с ранним началом БП и не получающим леводопатерапию, уровень ИЛ-10 в ЦСЖ составил 2,6 пг/мл, что в 2,7 раза ниже медианного значения.

Обсуждение

Исследование показателей цитокинового профиля при БП идет уже почти 10 лет, однако данные об уровне ИЛ-10 в крови при данной патологии скудны и весьма противоречивы, а содержанию ИЛ-10 в ЦСЖ посвящены в лучшем случае единичные работы. При этом авторами не учитывалось влияние противопаркинсонических препаратов [13]. Малое количество исследований, посвященных изучению уровня ИЛ-10 при БП, вызывает удивление, так как этот показатель может стать новой терапевтической мишенью. Согласно полученным нами данным, уровень ИЛ-10 в крови пациентов группы ТД выше, чем в группе АД, что согласуется с данными М. Rentzos и соавт. (2009) [13]. В сходном исследовании они также показали, что уровень ИЛ-10 при дрожательной форме БП в 1,5 раза выше, чем при акинетико-ригидной. Вероятно, более выраженное повышение ИЛ-10 в сыворотке крови при преобладании дрожательного клинического варианта БП связано с различными иммунопатогенетическими механизмами, вовлеченными в развитие разных подтипов БП. Известно, что различные клинические фенотипы БП имеют патоморфологические, эпидемиологические отличия [14, 15]. Учитывая, что тяжесть и стадия БП (по Хен и Яру и УШОБП) в группе с преобладанием акинетико-ригидного компонента выше, можно было ожидать, что в этой группе пациентов также будет обнаружено преобладание тех или иных немоторных проявлений. По выраженности когнитивного дефицита мы выявили различия при сравнении суммарного количества баллов шкалы КШОПС в группах ТД и АД, $p=0,05$. Однако по уровню депрессии и тревоги различий между описанными выше группами не обнаружено, что может указывать на наличие единого механизма развития аффективных нарушений при БП, который не зависит от клинической формы БП.

Известно, что наряду с нейромедиаторными нарушениями в патогенезе депрессии, не связанной с нейродегенеративными заболеваниями, так же, как и в патогенезе депрессии при БП, играют роль механизмы воспаления [16, 17]. Результаты исследований взаимосвязи между депрессивными нарушениями и продукцией ИЛ-10 противоречивы: есть данные о повышении уровня последнего на фоне депрессии [18], неизменности [19] и уменьшении [20], колебании уровня в зависимости от подтипа депрессии [21]. Таким образом, вовлечение цито-

кинов в патофизиологию аффективных нарушений несомненно, но непосредственные механизмы и вектор влияния до сих пор неизвестны. Результаты нашего исследования показывают, что уровень ИЛ-10 имеет положительную корреляционную связь только с выраженностью эмоционально-аффективных нарушений. Это, по-видимому, означает, что уровень ИЛ-10 весьма чувствительный и специфический диагностический маркер. Депрессия и тревога оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов и их близких, вне зависимости от степени тяжести двигательных симптомов БП. Однако данные расстройства часто диагностируются с опозданием, что лишает пациентов адекватной терапии [22]. Определение уровня ИЛ-10 в крови совместно с другими биохимическими показателями может быть полезно для прогнозирования развития у пациентов депрессивных и тревожных нарушений уже на начальных стадиях БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glass C.K., Saijo K., Winner B., Marchetto M.C., Gage F.H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010; 19; 140 (6): 918—34.
2. Lucas S.M., Rothwell N.J., Gibson R.M. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl. 1): S232—40.
3. Mosley R.L., Hutter-Saunders J.A., Stone D.K. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(1): 81—93.
4. Милюхина И.В., Карпенко М.Н., Тимофеева А.А., Клименко В.М., Скоромец А.А. Роль воспаления в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2013; 18(3): 51—5.
5. Chen C.C., Manning A.M. Cytokine. 1996; 8(1): 58—65.
6. Arimoto T., Choi D. Y., Lu X., Liu M., Nguyen X.V., Zheng N. et al. Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol. Aging*. 2007; 28 (6): 894—906.
7. Hoehn M., Jahn M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17(5): 427—42.
8. Gibb W., Lees A. The relevance of lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1988; 51: 745—52.
9. Fahn S., Elton R. Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease. *McMillan Health-care Inform.* 1987; 5: 153—63.
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental status. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189—96.
11. Manos P.J., Wu R. The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int. J. Psychiatry Med.* 1994; 24 (3): 229—44.
12. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361—70.
13. Rentzos M., Nikolaou C., Andreadou E., Paraskevas G.P., Rombos A., Zoga M. et al. Circulating interleukin-10 and interleukin-12 in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2009; 119: 332—7.
14. Залаялова З.А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона. Руководство для врачей. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левина О.С., ред. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М.: ИЦН РАМН; 2011: 55—9.
15. Van Rooden S.M., Heiser W.J., Kok J.N., Verbaan D., van Hilten J.J., Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Movement Disord.* 2010; 25(8): 969—78.

16. *Raison C.L., Capuron L., Miller A.H.* Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27 (1): 24—31.
17. *Miller A.H., Maletic V., Raison C.L.* Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry.* 2009; 65 (9): 732—41.
18. *Kubera M., Kenis G., Bosmans E., Zieba A., Dudek D., Nowak G., Maes M.* Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol. J. Pharmacol.* 2000; 52 (3): 237—41.
19. *Huang T., Chien-Te L.* T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007, 61: 415—20.
20. *Parissis J.T., Adamopoulos S., Rigas A., Kostakis G., Karatzas D., Venetsanou K.* et al. Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (10): 1326—8.
21. *Rothermundt M., Arolt V., Peters M., Gutbrodt H., Fenker J., Kersting A.* et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J. Affect. Disord.* 2001; 63 (1—3): 93—102.
22. *Левин О.С.* Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: Шток В.Н., ред. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ; 2002: 125—51.
9. *Fahn S., Elton R.* Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease. *McMillan Healthcare Inform.* 1987; 5: 153—63.
10. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-mental status. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189—96.
11. *Manos P.J., Wu R.* The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int. J. Psychiatry Med.* 1994; 24 (3): 229—44.
12. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361—70.
13. *Rentzos M., Nikolaou C., Andreadou E., Paraskevas G.P., Rombos A., Zoga M.* et al. Circulating interleukin-10 and interleukin-12 in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2009; 119: 332—7.
14. *Zaljalova Z.A.* Tremor phenotypes of Parkinson's disease. In: *Guide for physicians: II National Congress of Parkinson's disease and movement disorders, Moscow, 2011: 55-059* (in Russian).
15. *Van Rooden S.M., Heiser W.J., Kok J.N., Verbaan D., van Hilten J.J., Marinus J.* The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Movement Disord.* 2010; 25(8): 969—78.
16. *Raison C.L., Capuron L., Miller A.H.* Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27 (1): 24—31.
17. *Miller A.H., Maletic V., Raison C.L.* Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry.* 2009; 65 (9): 732—41.
18. *Kubera M., Kenis G., Bosmans E., Zieba A., Dudek D., Nowak G., Maes M.* Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol. J. Pharmacol.* 2000; 52 (3): 237—41.
19. *Huang T., Chien-Te L.* T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2007, 61: 415—20.
20. *Parissis J.T., Adamopoulos S., Rigas A., Kostakis G., Karatzas D., Venetsanou K.* et al. Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (10): 1326—8.
21. *Rothermundt M., Arolt V., Peters M., Gutbrodt H., Fenker J., Kersting A.* et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J. Affect. Disord.* 2001; 63 (1—3): 93—102.
22. *Levin O.S.* Psychiatric symptoms in Parkinson's disease and their correction. In: *Extrapyramidal disorder. Guide to diagnosis and treatment.* Ed. Shtok V.N., Moscow; Medpress-inform, 2002: 125—51 (in Russian).

REFERENCES

1. *Glass C.K., Saijo K., Winner B., Marchetto M.C., Gage F.H.* Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010; 19; 140 (6): 918—34.
2. *Lucas S.M., Rothwell N.J., Gibson R.M.* The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl. 1): S232—40.
3. *Mosley R.L., Hutter-Saunders J.A., Stone D.K.* Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(1): 81—93.
4. *Milyukhina I.V., Karpenko M.N., Timofeeva A.A., Klimenko V.M., Skoromec A.A.* The role of inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2013; 18(3): 51—5 (in Russian).
5. *Chen C.C., Manning A.M.* Cytokine. 1996; 8; 1: 58—65.
6. *Arimoto T., Choi D. Y., Lu X., Liu M., Nguyen X.V., Zheng N.* et al. Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol. Aging.* 2007; 28(6): 894—906.
7. *Hoehn M., Jahr M.D.* Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17(5): 427—42.
8. *Gibb W., Lees A.* The relevance of lewy body to the pathogen-