

УДК 616.858-074-003.215

**КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА****Т.И. Торган, Т.В. Байдина,**

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Торган Татьяна Ивановна – e-mail: t-torgan@mail.ru

Обследовано 98 пациентов с болезнью Паркинсона. Определена концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-6 в сыворотке крови больных. У пациентов с болезнью Паркинсона выявлены более высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Установлена связь некоторых клинических проявлений болезни Паркинсона и концентрации воспалительного цитокина.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, ИЛ-6.

We examined 98 patients with Parkinson's disease. The concentration of the proinflammatory cytokine interleukin (IL) -6 in the serum was defined. In patients with Parkinson's disease showed higher levels of IL-6 in serum as compared to the control group. The relationship of clinical manifestations of Parkinson's disease and the concentration of the inflammatory cytokine.

Key words: parkinson's disease, non-motor symptoms, IL-6.

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся брадикинезией, тремором покоя, ригидностью и постуральной неустойчивостью [1]. Этиология данного заболевания в большинстве случаев остается неизвестной, но благодаря многочисленным исследованиям становится очевидным, что гибель нейронов является результатом не только одной, а нескольких причин [2]. В последних исследованиях обсуждается роль воспалительных процессов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [3], в частности болезни

Альцгеймера и болезни Паркинсона. При исследовании черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона было зарегистрировано повышенное содержание активированной микроглии и провоспалительных цитокинов, имеются сообщения о повышении концентрации интерлейкина (ИЛ)-6 в полосатом теле, а также в спинно-мозговой жидкости пациентов с БП [4]. Исследования, посвященные роли воспаления в развитии болезни Паркинсона, являются единичными [5].

Целью настоящего исследования было изучить концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке

крови больных болезнью Паркинсона и оценить его связь с моторными и немоторными проявлениями заболевания.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии лечебного факультета Пермской ГМА. Верификацию диагноза осуществляли в соответствии с общепринятой международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) от 1995 г. Специальный код рубрики для болезни Паркинсона – G20. Общую формулировку диагноза строили согласно рекомендациям Центра экстрапиримидных заболеваний Минздрава РФ с указанием клинической формы, присутствия постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы, распределения выявленных симптомов в конечностях; выраженности когнитивных нарушений, депрессии и вегетативной недостаточности; с уточнением стадии болезни по Хен и Яру (1967) и темпа прогрессирования. Обследовано 97 пациентов (64 женщины и 33 мужчины) с болезнью Паркинсона без деменции. Средний возраст больных составил 64 (58–72) года. В группу контроля вошли 19 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой (8 женщин и 11 мужчин, средний возраст – 63 года (58–70)). В исследование не включались пациенты, страдающие воспалительными заболеваниями. По степени тяжести заболевания пациентов разделили на 2 группы: 39 больных – с легкой степенью тяжести (1–2-я стадия по шкале Хен-Яр), 58 – среднетяжелой степени (3–4-я стадия по шкале Хен-Яр). Клиническое обследование проводили по схеме: оценка объективного соматического, неврологического статуса, профессиональный анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания, учитывали возраст манифестации болезни Паркинсона и длительность заболевания. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений болезни Паркинсона (УРШОБП, часть 1). Повседневную активность и степень тяжести двигательных расстройств оценивали также с помощью УРШОБП, часть 2 и часть 3 соответственно. Для оценки усталости использовалась шкала MFI-20, наличие усталости констатировали при суммарном значении шкалы, превышающем 60 баллов. Оценка эмоциональных расстройств производилась при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), дневной сонливости – при помощи шкалы сонливости Эпворта. У 60 больных и 19 человек контрольной группы была определена концентрация провоспалительного цитокина – ИЛ-6 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы «Вектор Бест». Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистые сухие пробирки без гепарина в утреннее время с 9 до 11 часов. Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ STATISTICA v. 6.0 с использованием непараметрических методов. Количественные признаки охарактеризованы медианой, верхней и нижней квартилью. Для сравнения двух независимых признаков использован критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Средняя продолжительность болезни составила 4 (3–6) года. Длительность заболевания существенно отличалась у больных с разной тяжестью заболевания. При легкой степе-

ни тяжести показатель был равен 3 (2–4) годам, при среднетяжелой степени – 5 (3–7) годам ($p=0,000$). Стадия заболевания по шкале Хен-Яр в среднем составила 2,5 (2,0–2,5). Принципиальных различий по частоте поражения левого и правого полушария в дебюте болезни Паркинсона не было: у 43 пациентов заболевание началось с симптомов патологии левого полушария, у 54 – правого. По форме болезни пациенты распределились следующим образом: 82 имели смешанную форму болезни, 15 – акинетико-ригидную. Среднее значение когнитивного дефицита у пациентов основной группы составило 3 (2–4) балла. Показатель был существенно хуже ($p=0,003$) у пациентов со среднетяжелой степенью заболевания, чем с легкой: 2 (1–3) балла и 4 (2–4) балла соответственно. Среднее значение показателя повседневной активности составило 12 (8–15) баллов. Меньшее ограничение повседневной активности ($p=0,011$) выявлено при правосторонней локализации процесса в головном мозге (10; 8–14 баллов). Выраженное ограничение повседневной активности наблюдалось при левосторонней локализации процесса – 12 (10–16) баллов, что объясняется тем, что все обследуемые были правшами, а многие задания из теста (письмо, нарезание продуктов) базируются на функционировании рабочей руки. Показатель повседневной активности не зависел от формы заболевания: при смешанной форме он составил 12 (9–15) баллов, при акинетико-ригидной – 10 (7–12), $p=0,085$. Различия между группами, возможно, достигли бы статистической значимости при большем количестве больных во второй группе, так как более инвалидизирующее влияние акинезии по сравнению с тремором очевидно. Средняя выраженность двигательных расстройств по шкале УРШОБП равнялась 34 (28–38) баллам. Не выявлено зависимой выраженности двигательных расстройств от латерализации процесса: при преобладании патологии правого полушария показатель составил 34 (28–40) баллов, левосторонней – 34 (28–38) балла ($p=0,730$). Тяжесть двигательных расстройств не зависела от формы болезни: при смешанной форме – 35 (29–39) баллов, при акинетико-ригидной – 29 (26–34) баллов ($p=0,105$).

Усталость зарегистрирована у 42 (43%) пациентов, а среднее значение выраженности усталости у больных болезнью Паркинсона составило 58 (49–66) баллов и было достоверно ($p=0,000$) выше, чем в группе контроля (33 балла; 30–36). Эти данные доказывают распространенность и выраженность усталости при болезни Паркинсона [6].

Средний уровень депрессии у пациентов основной группы составил 7 (6–9) баллов. Нормальное значение этого показателя (0–7 баллов) было у 49 больных, субклинически выраженная депрессия (8–10 баллов) наблюдалась у 13 больных, клинически выраженная депрессия (11 и выше баллов) – у 24. Средний уровень тревоги составил 7 (4–9) баллов. Нормальное значение показателя (0–7 баллов) было у 49 больных, субклинически выраженная тревога (8–10 баллов) наблюдалась у 23 больных, клинически выраженная (11 и выше баллов) – у 14.

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови больных колебалась от 0 до 5,0 пг\мл. Медиана концентрации ИЛ-6 у больных основной группы (0,6; 0,2–1,15 пг\мл) была достоверно выше ($p=0,042$), чем в группе контроля (0,3; 0,0–0,9 пг\мл). Таким образом, у больных Паркинсонизмом имеются признаки системного воспаления, что, учитывая данные о

нарушении гематоэнцефалического барьера при этом заболевании, может косвенно свидетельствовать о наличии нейровоспаления, к которому, как известно, чувствительна нигростриарная система [7]. Концентрация ИЛ-6 не отличалась у женщин (0,75; 0,3–1,3 пг/мл) и мужчин (0,3; 0,0–0,9 пг/мл), $p=0,127$. Не выявлено различий концентрации ИЛ-6 у пациентов с легкой степенью тяжести (0,5; 0,2–1,9 пг/мл) и среднетяжелой степенью болезни (0,8; 0,3–1,1 пг/мл), $p=0,577$. Уровень провоспалительного цитокина при акинетико-ригидной форме болезни (0,6; 0,3–0,85 пг/мл) не отличался от такового при смешанной форме (0,55; 0,2–1,6 пг/мл), $p=0,649$. Концентрация ИЛ-6 также не зависела от преимущественной латерализации дегенеративного процесса: при преобладании левосторонней нейродегенерации – 0,6 (0,2–2,20) пг/мл, при правосторонней – 0,55 (0,25–1,05) пг/мл, $p=0,457$. Уровень ИЛ-6 не отличался у больных с усталостью (0,9; 0,45–1,75 пг/мл) и без нее (0,5; 0,2–0,9 пг/мл), $p=0,064$, однако обращает на себя внимание наличие выраженных различий между группами, не достигшее степени статистической значимости. Концентрация провоспалительного цитокина в сыворотке крови была одинаковой у больных с депрессией (0,6; 0,2–1,6 пг/мл) и без нее (0,5; 0,1–0,9 пг/мл), $p=0,351$, а также у пациентов с тревогой (0,5; 0,3–1,1 пг/мл) и без тревоги (0,5; 0,05–0,95), $p=0,495$. Проведен корреляционный анализ связи ИЛ-6 с основными проявлениями заболевания, не выявивший достоверной связи между двигательными симптомами болезни и воспалительным цитокином. Однако, концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови коррелировала с суммарным баллом астении ($R=0,40$; $p=0,001$) и с уровнем депрессии ($R=0,43$; $p=0,006$), что, по-видимому, отражает общность механизмов формирования этих синдромов. Известно, в частности, что у больных рассеянным склерозом усталость, как и депрессия, коррелирует с нарушением обмена серотонина [8]. Не выявлено достоверной связи между концентрацией ИЛ-6 и когнитивным дефицитом ($R=0,11$; $p=0,358$), показателем тревоги ($R=0,07$; $p=0,638$) и показателем дневной сонливости ($R=0,03$; $p=0,788$). Наши результаты, таким образом, согласуются с некоторыми более ранними исследованиями, подтверждающими роль провоспалительных цитокинов в формировании недвигательных симптомов при болезни Паркинсона.

Проведен корреляционный анализ связи концентрации исследуемого цитокина с различными характеристиками заболевания раздельно в группах больных с легкой и среднетяжелой степенью тяжести болезни Паркинсона. У пациентов с легкой степенью тяжести выявлена связь ИЛ-6 с нарушением ходьбы по шкале УРШОБП ($R=-0,44$, $p=0,039$), общей брадикинезией ($R=-0,42$, $p=0,048$), тяжестью двига-

тельных расстройств ($R=-0,66$, $p=0,000$). Не выявлено достоверной корреляционной связи концентрации ИЛ-6 с длительностью болезни ($R=-0,21$, $p=0,314$) и общим баллом УРШОБП ($R=-0,35$, $p=0,100$).

У пациентов со среднетяжелой степенью болезни Паркинсона выявлена достоверная корреляционная связь ИЛ-6 с нарушением почерка ($R=0,50$, $p=0,001$), частотой падений ($R=0,45$, $p=0,004$), снижением повседневной активности ($R=0,40$, $p=0,009$), гипокинезией правой руки ($R=0,33$, $p=0,034$), общей брадикинезией ($R=0,35$, $p=0,025$), общим баллом УРШОБП ($R=0,39$, $p=0,013$). Не выявлено достоверной корреляционной связи концентрации ИЛ-6 с длительностью болезни ($R=0,20$, $p=0,203$), возрастом больных ($R=0,09$, $p=0,541$), степенью тяжести болезни ($R=0,16$, $p=0,304$).

Выводы

1. Пациенты с болезнью Паркинсона имеют значительно более высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, что может косвенно свидетельствовать об участии воспаления в механизмах развития болезни. Установленная сопряженность некоторых клинических проявлений болезни Паркинсона и концентрации воспалительного цитокина подтверждает роль нейровоспаления в патогенезе болезни Паркинсона.

2. Участие воспаления в патогенезе и симптомообразовании болезни Паркинсона, особенно ее немоторных проявлений, предполагает необходимость исследования потенциальных терапевтических возможностей противовоспалительных препаратов при этом заболевании.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnum C.J., Tansey M.G. Modeling neuroinflammatory pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Brain Res.* 2010. № 4. P. 113–132.
2. Mrak R.E., Griffin W.S.T. Potential inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2005. № 8. P. 369–375.
3. Nagatsu T., Sawada M. Cellular and molecular mechanisms of Parkinson's disease: neurotoxins, causative genes, and inflammatory cytokines. *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2006. № 26. P. 781–802.
4. Dantzer R. From inflammation to Sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. № 9. P. 46–56.
5. Scalzo P. Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance. *Neuroscience Letters.* 2010. P. 56–58.
6. Торган Т.И., Байдина Т.В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т.8. № 2. С. 535–538.
7. Herrera A.J., Castano A., Venero J.L. The single intranigral injection of LPS as a new model for studying the selective effects of inflammatory reactions on dopaminergic system. *Neurobiol Dis.* 2000. № 4. P. 429–47.
8. Акинцева Ю.В., Байдина Т.В. Тромбоцитарный серотонин у больных рассеянным склерозом. *Врач-аспирант.* 2011. № 54 (48). С. 614–619.