

УДК 616.858-036.1-06:[616.441-002:616.344-002-031.84]:[616.72-031.13:616.13-002]-002.77]-097

Т.А. ЧЕБОРАКА

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

Особенности течения болезни Паркинсона при сопутствующей аутоиммунной патологии

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте наиболее распространенное нейродегенеративное расстройство центральной нервной системы. Последние исследования показывают роль воспалительного процесса в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Роль врожденного иммунитета центральной нервной системы играют иммунокомпетентные клетки – микроглия. Активированная микроглия является отличительным признаком при нейродегенеративных заболеваниях.

Цель – изучить особенности показателей аутоантител к мозговым антигенам у больных с БП и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), оценить их связь с клиническими проявлениями заболевания.

Материалы и методы. Нами было обследовано 30 пациентов с БП. На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных больные с БП были поделены на две группы в зависимости от наличия АИТ: первая (основная) группа – 20 пациентов с БП и АИТ, вторая (контрольная) группа – 10 пациентов с БП. Проведено общеклиническое и неврологическое обследование, оценка двигательных функций по унифицированной шкале оценки БП, лабораторные исследования по определению уровня аутоантител к нейроантигенам, в частности аутоантител (АТ) к основному белку миелина (ОБМ), АТ к нейроспецифической энolahе (НПЭ), АТ к белку S100, АТ к общему человеческому мозговому антигену (ОЧМА).

Результаты. При исследовании показателей аутоантител к мозговым антигенам выявлено статистически достоверное повышение уровня АТ к ОБМ ($U=0,001$; $p=0,001$), АТ к НСЭ ($U=32,5$; $p=0,003$), АТ к белку S100 ($U=28,0$; $p=0,002$), АТ к ОЧМА ($U=14,0$; $p=0,001$) в основной группе. Наблюдалась сильная статистически значимая прямая корреляция между показателями АТ к ОБМ и выраженностью ригидности ($p=0,8$; $p=0,001$), АТ к НСЭ и ригидностью ($p=0,7$; $p=0,001$), умеренная статистически значимая прямая корреляция между выраженностью постуральной неустойчивости и показателями АТ к ОБМ ($p=0,5$; $p=0,01$), АТ к ОЧМА ($p=0,6$; $p=0,006$). Выявлена сильная статистически значимая обратная корреляция между выраженностью тремора и АТ к ОБМ ($p=0,8$; $p=0,001$), АТ к НСЭ ($p=0,7$; $p=0,001$).

Выводы. Пациенты с БП на фоне АИТ имеют более высокие показатели АТ к мозговым антигенам в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой. Повышение уровня нейроантигенов в сыворотке крови коррелировало с более высокими показателями ригидности, тремора, акинезии, постуральной неустойчивости согласно III раздела UPDRS, что свидетельствует о более выраженном двигательном дефиците у данной группы больных.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, аутоиммунный тиреоидит, нейровоспалительный процесс, микроглия, иммунные показатели, двигательные нарушения

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание, вовлекающее в патологический процесс и вызывающее неуклонную гибель нейронов, начиная с ядер вагуса, голубого пятна, холинергических и серотонинергических нейронов, клеток черной субстанции, нейронов лимбических структур, коры [3].

Частота распространенности БП варьирует от 120 до 180 случаев на 100 000 населения. В возрасте до 50 лет данная патология встречается относительно редко (примерно в 10 % случаев), однако с возрастом показатели распространенности БП достигают 1 %, а среди лиц старше 80 лет – 4 % [1].

В литературе много сведений по поводу причин возникновения данного заболевания, однако однозначного ответа на этот вопрос до сих пор не найдено. Ученые обратили внимание на то, что течение БП зависит от ряда факторов, одним из которых является наличие воспалительного и аутоиммунного процессов.

Доказательства причастности воспалительного процесса к развитию БП получены из исследований, в которых прослеживается повышение экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-1 β , фактор некроза опухоли – фактор- α (TNF- α) и интерлейкин (IL)-6) у пациентов с БП, по сравнению со здоровыми.

Ферменты, при участии которых происходит воспалительный процесс (индуцибельная нитрооксид синтетаза (iNOS) и циклооксигеназа-2 (COX-2)), были обнаружены в ткани посмертного мозга пациентов с БП [6].

Окислительный стресс играет роль в патогенезе заболевания, являясь причиной развития и прогрессирования нейродегенерации. Косвенный маркер оксидативного стресса 8-гидроксидеоксигуанозин (8-OHdG) связан с прогрессированием БП. Эндогенная антиоксидантная система глутатиона является важным нейтрализатором свободных радикалов в головном мозге, функция которого зависит от двух ферментов: глутатионпероксидазы (GPX) и глутатион-S-трансферазы (GST), которые контролируют переход из окисленного состояния в восстановленное. Выявлено повышение уровня окисленной формы глутатиона и GST не только в черной субстанции, но и в периферических клетках крови [2].

Воспалительная реакция является защитной реакцией организма на раздражители. Роль врожденного иммунитета в центральной нервной системе (ЦНС) играет микроглия. Микроглия – это комплекс иммунокомпетентных клеток головного мозга, которые предупреждают вторжение патогенных факторов и способны

стимулировать иммунный ответ [8]. Результаты многих исследований показывают, что активированная микроглия и нейровоспалительные процессы играют определенную роль в развитии БП. В то время как умеренная активация микроглии имеет положительные эффекты, хроническая, в ответ на повреждение нейронов (что происходит при БП), приводит к гибели жизнеспособных клеток. Цикл нейротоксической активации микроглии на нейрональное повреждение называется реактивным микроглиозисом и является признаком нескольких патологий мозга [5].

Уровень экспрессии таких мембранных рецепторов как CD45, CD14 и CD11b невысокий при неактивном состоянии микроглии [7]. При ее активации повышается регуляция поверхностных клеточных рецепторов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как главный комплекс гистосовместимости класса II, CD40, CD80, CD86, CD11b [13].

ЦНС ранее рассматривали как систему иммунологически привилегированную, защищенную гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) от проникновения патогенов и иммунных клеток в паренхиму. Однако за последние несколько лет данное утверждение изменилось, поскольку связи между ЦНС и периферией значительно шире, чем считалось ранее. Действительно, повреждение ГЭБ и воспалительный процесс играют важную роль в патологии многочисленных нейродегенеративных заболеваний, которые приводят к повреждению сосудистой стенки и стимулируют лейкоцитарную миграцию в паренхиму мозга [11]. Системный воспалительный процесс оказывает влияние на этиологию, патогенез и прогрессирование нейродегенеративных заболеваний.

Субстрат, который производится поврежденными дофаминергическими (ДА) нейронами, может активировать микроглию [6]. Фагоцитоз внеклеточно агрегированного α -синуклеина и активация НАДФН-оксидазы имеют важное в дальнейшем значение для процесса активации микроглии и нейродегенерации ДА-нейронов [12]. Нейромеланин – нейропигмент, который высвобождается поврежденными ДА-нейронами, индуцирует активацию микроглии за счет угнетения протеасом [9]. Его накопление в черной субстанции компактной части среднего мозга коррелирует с длительностью заболевания. Также экстранейрональный меланин нашли вблизи активированной микроглии у пациентов с метил-4-фенил-2,3-дигидропиридин (МФДР)-индуцированным паркинсонизмом [13].

Несмотря на многочисленные исследования, до конца не изучено влияние воспалительного процесса на прогрессирование заболеваний. Воспалительные компоненты, вызывающие повреждение структур головного мозга, должны тщательно изучаться.

Цель исследования – изучить особенности показателей АТ к мозговым антигенам у пациентов с болезнью БП и АИТ, оценить их связь с клиническими проявлениями заболевания.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 30 пациентов. На основании клинико-anamnestических и лабораторных данных больные с БП были распределены на две группы в зависимости от наличия АИТ: первая (основная) группа – 20 пациентов с БП и АИТ, вторая (контрольная) группа – 10 пациентов с БП. В исследование были включены больные в возрасте от 52 до 79 лет, медиана составила 62 (57,00; 70,75) года. Возраст начала заболевания колебался от 50 до 70 лет, медиана – 57 (54,25; 66,50) лет.

В исследовании преимущественно приняли участие пациенты с 1,5 – 2,5 стадиями БП по шкале Хен-Яр – 25 (83,3 %). Диагноз БП устанавливался в соответствии с клинико-диагностическими кри-

териями банка мозга Британского общества БП, двигательная активность оценивалась с помощью Унифицированной шкалы оценки клинических симптомов при БП – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Пациенты исключались из исследования при наличии следующих критериев: повторный инсульт/инсульты со ступенчатым прогрессированием паркинсонических симптомов; повторная травма/травмы головы в анамнезе; энцефалит в анамнезе; окулогирные кризы; лечение нейролептиками до начала появления паркинсонических симптомов; длительная ремиссия; унилатеральное поражение спустя 3 года от начала заболевания; супрануклеарный паралич; мозжечковые нарушения; ранняя тяжелая вегетативная дисфункция; ранняя тяжелая деменция; наличие патологических рефлексов; наличие опухоли мозга или гидроцефалии по данным компьютерной томографии; отрицательный ответ на прием больших доз леводопы; воздействие МФТП-токсина. У 20 больных основной группы и 10 человек контрольной группы были определены показатели АТ к мозговым антигенам, которые включали АТ к основному белку миеллина (ОБМ), АТ к белку S-100, АТ к нейроспецифической энлазе (НСЭ), АТ к общему человеческому мозговому антигену (ОЧМА). Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica 6.0». Количественные признаки охарактеризованы медианой, верхней и нижней квартилью. При сравнении двух независимых признаков использовался критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену. Значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении анализа показателей АТ к мозговым антигенам были выявлены следующие различия между группами: по показателям АТ к ОБМ получены статистически значимые различия между двумя группами. Более высокие показатели были в основной группе (группа 1): $Me=39,0$; IQR: 36,9 – 40,1; Range: 34,1 – 44,5, что статистически значимо выше показателей группы 2: $Me=30,9$; IQR: 30,2 – 32,4; Range: 30,0 – 33,7. Статистически достоверно более высокие показатели АТ к ОБМ ($p=0,001$) были у больных основной группы с БП и АИТ.

По показателям уровня АТ к белку S-100 получены статистически значимые различия между двумя группами. Более высокие показатели были в основной группе (группа 1): $Me=15,6$; IQR: 14,7 – 16,4; Range: 14,0 – 17,6, что статистически значимо выше показателей группы 2: $Me=14,1$ IQR: 13,1 – 14,7; Range: 12,7 – 15,6. Статистически значимо более высокие показатели АТ к белку S-100 ($p=0,002$) были у больных основной группы с БП и АИТ.

По показателям уровня АТ к НСЭ статистически более высокие показатели получены в основной группе: $Me=32,0$; IQR: 28,5 – 34,4; Range: 24,9 – 37,0, по сравнению с контрольной группой: $Me=26,9$; IQR: 25,9 – 28,0; Range: 23,4 – 28,2. В основной группе были статистически значимо более высокие показатели, чем в контрольной ($p=0,003$).

По показателям АТ к ОЧМА получено статистически значимые различия между двумя группами. Более высокие показатели были в основной группе (группа 1): $Me=36,5$; IQR: 33,7 – 39,8; Range: 30,2 – 45,4; что статистически достоверно выше показателей группы 2: $Me=31,3$ IQR: 30,9 – 32,0; Range: 25,6 – 34,0. Статистически значимо более высокие показатели АТ к ОЧМА ($p=0,001$) выявлены у больных основной группы с БП и АИТ.

При сравнении основной и контрольной групп с применением критерия Манна-Уитни получены различия по всем показателям на уровне статистической значимости $p < 0,05$ (табл. 1).

При проведенні статистичного аналізу показателів рухових проявів БП були виявлені наступні відмінності між групами: показателі ригідності були статистично значимо вище в 1 групі: Me 5,5; IQR: 4,0 – 7,0; Range: 4,0 – 7,0, чим в 2 групі: Me 3,0; IQR: 2,0 – 4,0; Range: 4,0 – 4,0 (U=25,0, p=0,001); тремор статистично значимо більше виражений в 1 групі: Me=5,0; IQR: 4,0 – 6,0; Range: 4,0 – 6,0, чим в 2 групі: Me=0,5; IQR: 0,0 – 1,0; Range: 2,0 – 4,0 (U=0,001, p=0,001). По показателям акінезії отримані статистично значимі відмінності між двома групами. Більш високі показателі були в основній групі (група 1): Me=22,5; IQR: 14,3 – 29,3; Range: 12,0 – 31,0, що статистично достовірно вище показателів групи 2: Me=16,0; IQR: 15,0 – 17,0; Range: 15,0 – 17,0. Статистично значимо більш високі показателі акінезії (U=50,0, p=0,03) виявлені у хворих основної групи з БП і АИТ.

Показатель постуральної неустойчивості виявлен у 75 % пацієнтів основної групи і у 50 % хворих – контрольної. Таким образом, існує сильна статистично значима зв'язь між наявністю АИТ у хворих з БП і проявленістю постуральної неустойчивості ($\chi^2_2=0,75$, V Крамера = 0,5, p=0,02) (табл. 2).

Прослідковувачи кореляційні зв'язі між наявністю рухових проявів БП і показателями АТ к мозговим антигенам ми виявили сильну статистично значиму пряму кореляційну зв'язь між показателями АТ к ОБМ і вираженістю ригідності (p=0,8, p=0,001), гіпокінезії (p=0,7, p=0,001), АТ к НСЭ і вираженістю ригідності (p=0,7, p=0,001). Проведений аналіз виявив умеренну статистично значиму пряму зв'язь

Таблиця 1. Характеристика показателів аутоантител к мозговим антигенам в групах порівняння

Показатели	1 группа		2 группа		Сравнение групп	
	Q1 Me Q3	Min Max	Q1 Me Q3	Min Max	U	p
АТ к ОБМ	36,9 39,0 40,1	34,1 44,5	30,2 30,9 32,4	30,0 33,7	0,001	0,001
АТ к белку S-100	14,7 15,6 16,4	14,0 17,6	13,1 14,1 14,7	12,7 15,6	28,0	0,002
АТ к НСЭ	28,5 32,0 34,4	24,9 37,0	25,9 26,9 28,0	23,4 28,2	32,5	0,003
АТ к ОЧМА	33,7 36,5 39,8	30,2 45,4	30,9 31,3 32,0	25,6 34,0	14,0	0,001

Таблиця 2. Двигательні прояви хвороби Паркінсона у пацієнтів в залежності від приналежності к групі

Показатели	1 группа		2 группа		Сравнение групп	
	Q1 Me Q3	Min Max	Q1 Me Q3	Min Max	U	p
Ригидность	4,0 5,5 7,0	4,0 7,0	2,0 3,0 4,0	2,0 4,0	25,0	0,001
Тремор	4,0 5,0 6,0	4,0 6,0	0,0 0,5 1,0	2,0 4,0	0,001	0,001
Акінезія	14,3 22,5 29,3	12,0 31,0	15,0 16,0 17,0	15,0 17,0	50,0	0,03

між постуральною стійкістю і показателями АТ к ОБМ (p=0,5, p=0,01), АТ к ОЧМА (p=0,6, p=0,006). Також була виявлена сильна статистично значима обернена кореляційна зв'язь між вираженістю тремора і показателями АТ к ОБМ (p=0,8, p=0,001), АТ к НСЭ (p=0,7, p=0,001).

Выводы

Пацієнти з БП мають високі показателі АТ к мозговим антигенам (ОБМ, S-100, НСЭ, ОЧМА) в сировотці крові, що може свідечувати про ролі нейровоспалительного процесу в патогенезі БП. Пацієнти з БП на фоні АИТ мають більш високі рівні АТ к мозговим антигенам в сировотці крові, порівняно з контрольної групою.

Установлені кореляційні зв'язі між руховими проявами БП і показателями АТ к мозговим антигенам.

Показателі ригідності, тремора, акінезії, постуральної неустойчивості, згідно III розділу UPDRS, статистично значимо більш високі в основній групі, що говорить про більш виражені двигателі дефіциті у данної групи хворих.

Список использованной литературы

1. Левин О. С. Болезнь Паркинсона / О. С. Левин, Н. В. Федорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
2. Пономарев В. В. Лабораторные биомаркеры ранней диагностики болезни Паркинсона / В. В. Пономарев, А. В. Бойко, О. А. Ионова // Міжнародний неврологічний журнал. – 2016. – № 3. – С. 17–22.
3. Слободин Т. Н. Является ли болезнь Паркинсона не только нейродегенеративным, но и воспалительным заболеванием? / Т. Н. Слободин // East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – 2015. – Vol. 1, No. 2. – P. 37–43.
4. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration / S. J. Allen, J. J. Watson, D. K. Shoemark [et al.] // Pharmacol. Ther. – 2013. – № 138 (2). – P. 155–175.
5. Block M. L. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / M. L. Block, L. Zecca, J. S. Hong // Nat Rev Neurosci. – 2007. – № 8 (1). – P. 57–69.
6. Collins L.M. Inflammation in Parkinson's disease: Causes and Consequences / L. M. Collins, A. Toulouse, M. Nolan // Mechanisms in Parkinson's Disease – Models and Treatments. 2012, In Tech. – P. 439–466.
7. Ferrari C. C. Parkinson's disease and systemic inflammation / C. C. Ferrari, R. Tarelli // Parkinsons Dis. – 2011. – P. 436–813.
8. Garden G. A. Microglia biology in health and disease / G. A. Garden, T. Möller // J Neuroimmune Pharmacol. – 2006. – № 1 (2). – P. 127–137.
9. Kim H. J. NF-kappaB and IKK as therapeutic targets in cancer / H. J. Kim, N. Hawke, A. S. Baldwin // Cell Death Differ. – 2006. – № 13 (5). – P. 738–747.
10. Perry V. H. Microglia in neurodegenerative disease / V. H. Perry, J. A. Nicoll, C. Holmes // Nat Rev Neurol. – 2010. – № 6 (4). – P. 193–201.
11. Stolp H. B., Dziegielewska K. M. Review: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases / H. B. Stolp, K. M. Dziegielewska // Australia Neuropathology and Applied Neurobiology. – 2009. – № 35. – P. 132–146.
12. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease / Zhang W., Wang T., Pei Z. [et al.] // FASEB J. – 2005. – № 19 (6). – P. 533–542.
13. Whittom P. S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease / P. S. Whittom // Br. J Pharmacol. – 2007. – № 150 (8). – P. 963–976.
14. DeLong M. R. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in Parkinson disease / M. R. DeLong, T. Wichmann // JAMA Neurol. – 2015. – № 72 (11). – P. 1354–1360.
15. Foltynie T. Can Parkinson's disease be cured by stimulating neurogenesis? / T. Foltynie // J. Clin. Investig. – 2015. – № 125. – P. 978–980.
16. Reducing C-terminal-truncated alpha-synuclein by immunotherapy attenuates neurodegeneration and propagation in Parkinson's disease-like models / D. Games, E. Valera, B. Spencer [et al.] // J. Neurosci. – 2014. – № 34 (28). – P. 9441–9454.
17. Hoban D. B. GDNF-secreting mesenchymal stem cells provide localized neuroprotection in an inflammation-driven rat model of Parkinson's disease / D. B. Hoban, L. Howard, E. Dowd // Neuroscience. – 2015. – № 303. – P. 402–411.
18. Failure of neuroprotection despite microglial suppression by delayed-start myeloperoxidase inhibition in a model of advanced multiple system atrophy: clinical implications / C. Kaindlstorfer, P. Sommer, B. Georgievska [et al.] // Neurotox. Res. – 2015. – № 28 (3). – P. 185–194.

19. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial / H. Kaufmann, R. Freeman, I. Biaggioni [et al.] // *Neurology*. – 2014. – № 83 (4) – P. 328–335.
20. Can parkin be a target for future treatment of Parkinson's disease? / S. Kubo, T. Hatano, M. Takanashi, N. Hattori // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2013. – № 17 (10). – P. 1133–1144.
21. The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target / H. A. Lashuel, C. R. Overk, A. Oueslati, E. Masliah // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2013. – № 14 (1). – P. 38–48.
22. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials / M. Mandler, E. Valera, E. Rockenstein [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2014. – № 127 (6). – P. 861–879.
23. Environmental neurotoxic challenge of conditional alpha-synuclein transgenic mice predicts a dopaminergic olfactory-striatal interplay in early PD / S. Nuber, D. Tadros, J. Fields [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2014. – № 127 (4). – P. 477–494.
24. Evidence for alpha-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism / S. B. Prusiner, A. L. Woerman, D. A. Mordes [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* – 2015 – № 112 (38) – P. E5308–E5317.
25. Alpha7 nicotinic receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease / M. Quik, D. Zhang, M. McGregor, T. Bordia // *Biochem. Pharmacol.* – 2015 – № 97(4). – P. 399–407.
26. Schrag A. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease / A. Schrag, A. Sauerbier, K. R. Chaudhuri // *Mov. Disord.* – 2015 – № 30 (11) – P. 1490–1504.
27. Adipose-derived human mesenchymal stem cells induce long-term neurogenic and antiinflammatory effects and improve cognitive but not motor performance in a rat model of Parkinson's disease / A. Schwerk, J. Altschuler, M. Roch [et al.] // *Regen. Med.* – 2015 – № 10 (4) – P. 431–446.
28. Siebert M. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies / M. Siebert, E. Sidransky, W. Westbroek // *Brain*. – 2014 – № 137(Pt 5) – P. 1304–1322.
29. Singleton A. B., The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications / A. B. Singleton, M. J. Farrer, V. Bonifati // *Mov. Disord.* – 2013 – № 28 (1) – P. 14–23.
30. ESCRT-mediated uptake and degradation of brain-targeted alpha-synuclein single chain antibody attenuates neuronal degeneration in vivo / B. Spencer, S. Emadi, P. Desplats [et al.] // *Mol. Ther.* – 2014 – № 22 (10) – P. 1753–1767.
31. Lentivirus mediated delivery of neurosin promotes clearance of wild-type alpha-synuclein and reduces the pathology in an alpha-synuclein model of LBD / B. Spencer, S. Michael, J. Shen [et al.] // *Mol. Ther.* – 2013 – № 21 (1) – P. 31–41.
32. A brain-targeted, modified neurosin (kallikrein-6) reduces alpha-synuclein accumulation in a mouse model of multiple system atrophy / B. Spencer, E. Valera, E. Rockenstein [et al.] // *Mol. Neurodegener.* – 2015 – № 10 – P. 48.
33. Products of the Parkinson's disease-related glyoxalase DJ-1, D-lactate and glycolate, support mitochondrial membrane potential and neuronal survival / Y. Toyoda, C. Erkut, F. Pan-Montojo [et al.] // *Biol. Open* – 2014 – № 3 (8) – P. 777–784.
34. Valera E. Immunotherapy for neurodegenerative diseases: focus on α -synucleinopathies / E. Valera, E. Masliah // *Pharmacol. Ther.* – 2013 – № 138 (3) – P. 311–322.
35. Valera E. and Masliah E. Combination therapies: the next logical Step for the treatment of synucleinopathies? / E. Valera, E. Masliah // *Mov. Disord.* – 2016 – № 31 (2) – P. 225–234.
36. Lenalidomide reduces microglial activation and behavioral deficits in a transgenic model of Parkinson's disease / E. Valera, M. Mante, S. Anderson [et al.] // *J. Neuroinflammation* – 2015 – № 12 – P. 93.

Резюме

Особливості перебігу хвороби Паркінсона при супутній аутоімунній патології

T.O. Чеборак

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Хвороба Паркінсона (ХП) – друге за частотою найпоширеніше нейродегенеративне захворювання нервової системи. Останні дослідження показують роль запального процесу в патогенезі нейродегенеративних захворювань. Роль вродженого імунітету центральної нервової системи грають імунокомпетентні клітини – мікроглія. Активована мікроглія є відмінною ознакою нейродегенеративних захворювань.

Мета дослідження – вивчити особливості показників аутоантитіл до мозкових антигенів хворих з ХП та аутоімунним тиреоїдитом (АІТ), оцінити їх зв'язок з клінічними проявами захворювання.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 30 пацієнтів з ХП. На підставі клініко-анамнестичних та лабораторних даних хворі з ХП були поділені на дві групи залежно від наявності АІТ: перша (основна) група – 20 пацієнтів з ХП та АІТ, друга (контрольна) група – 10 пацієнтів з ХП. Проведено загальноклінічне та неврологічне обстеження, оцінку рухових функцій за Уніфікованою шкалою оцінки ХП, лабораторні дослідження з визначення рівня аутоантитіл до нейроантігенів, зокрема аутоантитіл (АТ) до основного білка мієліну (ОБМ), АТ до нейроспецифічної ендолази (НСЕ), АТ до білка S100, АТ до загального людського мозкового антигену (ЗМА).

Результати. При дослідженні показників АТ до мозкових антигенів виявлено статично достовірне підвищення рівня АТ до ОБМ ($U=0,001$, $p=0,001$), АТ до НСЕ ($U=32,5$, $p=0,003$), АТ до білка S100 ($U=28,0$, $p=0,002$), АТ до ЗМА ($U=14,0$, $p=0,001$) в основній групі. Спостерігалась сильна статистично значима пряма кореляція між показниками АТ до ОБМ та вираженістю ригідності ($p=0,8$, $p=0,001$), АТ до НСЕ та ригідністю ($p=0,7$, $p=0,001$); помірна статистично значима пряма кореляція між вираженістю постуральної нестійкості та показниками АТ до ОБМ ($p=0,5$, $p=0,01$), АТ до ЗМА ($p=0,6$, $p=0,006$). Виявлено сильну статистично значиму зворотну кореляцію між вираженістю тремору та АТ до ОБМ ($p=0,8$, $p=0,001$), АТ до НСЕ ($p=0,7$, $p=0,001$).

Висновки. Пацієнти з ХП на фоні АІТ мають більш високі показники рівня АТ до мозкових антигенів у сироватці крові, порівняно з контрольною групою. Підвищення рівня нейроантігенів у сироватці крові корелювало з більш високими показниками ригідності, тремору, акінезії, постуральної нестійкості згідно з III розділом UPDRS, що свідчить про більш виражений руховий дефіцит у хворих даної групи.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, аутоімунний тиреоїдит, нейрозапальний процес, мікроглія, імунні показники, рухові порушення

Summary

Features of the course of Parkinson's disease with concomitant autoimmune pathology

T.O. Cheboraka

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder of the central nervous system. The recent researches prove that inflammatory processes contribute to pathogenesis of the neurodegenerative disorders. In the central nervous system (CNS), the main innate immune defensive role is played by the immunocompetent resident cells, the microglia. Neurodegenerative diseases present microglia activation as the main hallmark.

Objective. To study the specific autoantibodies markers to brain antigens in patients with PD and autoimmune thyroiditis, evaluate their correlation with clinical manifestations of the disease.

Materials and methods. The study involved 30 patients with PD. Based on clinical, anamnestic and laboratory findings, patients with PD were divided into two groups depending on the autoimmune thyroiditis presence: the study group – of 20 patients with PD and autoimmune thyroiditis, the control group – of 10 patients with PD. There have been performed general clinical and neurological examinations, evaluation of motor functions with the use of unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), laboratory tests to determine the antibodies to neuro autoantibodies, autoantibodies to the myelin basic proteins (MBP) in particular, antibodies to neurospecific enolase (ANE), antibodies to the protein S100, antibodies to general human brain antigen (GHBA).

Results. During study the correlation between autoantibodies and brain antigens, we detected significant increase in antibodies to MBP ($U=0,001$, $p=0,001$), antibodies to ANE ($U=32,5$, $p=0,003$), antibodies to the protein S100 ($U=28,0$, $p=0,002$), antibodies to GHBA ($U=14,0$, $p=0,001$) in the study group. There is also observed a strong statistically significant direct correlation between rates of antibodies to MBP and rigidity severity ($p=0,8$, $p=0,001$), antibody to ANE and rigidity ($p=0,7$, $p=0,001$); moderate statistically significant direct correlation between the severity of postural instability and performance of antibodies to MBP ($p=0,5$, $p=0,01$), antibodies to GHBA ($p=0,6$, $p=0,006$). There has been also revealed a strong statistically significant inverse correlation between tremor severity and antibodies to MBP ($p=0,8$, $p=0,001$), antibodies to ANE ($p=0,7$, $p=0,001$).

Conclusions. Patients with Parkinson's disease on the background of the autoimmune thyroiditis have higher indices of autoantibodies to brain antigens in blood serum compared to the control group. Increased serum of neuroantigens correlated with higher rigidity, tremor, akinesia, postural instability according to UPDRS section III, indicated to a more pronounced motor deficit in this group of patients.

Key words: Parkinson's disease, autoimmune thyroiditis, neuroinflammation, microglial cells, immune markers, motor symptoms