



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.858:616.9

С.А. Айдаров, М.А. Кульмирзаев, М.П. Солодовников, Г.Г. Чахвадзе
АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЭТИОЛОГИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В представленной статье приводятся результаты исследования работ авторов о роли этиологического фактора инфекционных заболеваний в развитии болезни Паркинсона. Мы провели обзор литературы, используя отчеты систематических обзоров, с целью исследования доказательства потенциального воздействия инфекционных заболеваний в развитии болезни Паркинсона. Мы искали в электронных базах данных статьи, соответствующие критериям отбора и определили 17 исследований для включения в данный обзор. В данных исследованиях выяснился высокий риск между развитием болезни Паркинсона и инфекционными болезнями, такими как вирус простого герпеса 1 и 6 типов, гепатита С, кори, гриппа, коронавируса. Данные исследования показывают необходимость более методологически строгих исследований для установления роли инфекционных агентов в развитии болезни Паркинсона и выявления потенциальных механизмов, участвующих в развитии данной патологии под влиянием инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, вирус простого герпеса, коронавирус, липополисахариды, детские инфекции, вирус гриппа, вирусный гепатит С.

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся тремором покоя, брадикинезией, ригидностью мышц и постуральной неустойчивостью [1]. По данным литературы, болезнью Паркинсона страдают ~ 7,5 миллионов человек во всем мире, а распространенность растет с возрастом. Распространенность БП варьируется от 5 до 20 случаев на 100 000 населения [2], распространенность и заболеваемость значительно возрастает у лиц в возрасте старше 50 лет. Предполагается, что абсолютное число пациентов с болезнью Паркинсона (БП) будет расти во всем мире в результате старения населения и увеличения в ожидаемой продолжительности жизни. Ожидается, что к 2030 году болезнью Паркинсона будет болеть около 9 миллионов человек [3, 4]. Было выявлено несколько факторов риска заболевания, такие как семейная предрасположенность, неоднократные травматические повреждения головного мозга, депрессия и воздействие пестицидов и токсических веществ [5, 6].

Роль инфекционных заболеваний остается спорной. Было обнаружено, что нейровирулентный штамм вируса гриппа типа А избирательно

поражает черную субстанцию у мышей. Хронический вирусный гепатит С (ВГС) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени, поражающих ~ 180 миллионов пациентов во всем мире [7]. Отмечается высокая распространенность внепеченочных проявлений хронической ВГС [8]. Сообщалось, что ВГС может поражать центральную нервную систему (ЦНС), что приводит к разрушению дофаминергической передачи в стриарной системе и гибели нейронов [9].

Многочисленные случаи постэнцефалитного паркинсонизма (ПЭП) были зарегистрированы после некоторых вирусных инфекций (вирус гриппа H5N1, вирус Коксаки, японский энцефалит, энцефалит Сент-Луис и ВИЧ-инфекция), но эти случаи паркинсонизма часто не проявляются теми же клеточными или молекулярными патологиями, что и при БП, и представляются как «фенокопии» БП. Хотя при этих случаях вирусной инфекции не проявлялись классическим БП, эти результаты привели к многочисленным клиническим исследованиям в конце 1970-х и начале 1980-х годов.

Вирус простого герпеса

В статье Marttila et al. (1981 г.) проводилось исследование антител в сыворотке 37 пациентов, ко-



торые случайным образом были отобраны из 421 пациентов с болезнью Паркинсона, также была отобрана группа с антителами в сыворотке и в СМЖ, включающая в себя 30 пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона. Исследование показало, что у пациентов с БП увеличена реакция гуморального иммунитета против вируса простого герпеса (ВПГ) и, кроме того, преимущественно против антигенов ВПГ 1 типа. Это было обнаружено только в сыворотке крови и антитела к ВПГ не обнаруживались в спинномозговой жидкости [10].

Обнаружение ДНК ВПГ 1 типа при образцах мозга человека проводилось в 1981 г. Fraser et al. [11]. В исследовании использовалась мозговая ткань человека без клинических признаков инфекции ВПГ 1 типа. Последовательность ДНК ВПГ 1 типа были обнаружены в 6 из 11 тестируемых образцов ДНК мозга человека.

В работе Hemling et al. (2003 г.) [12] проводилась аутопсия пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и болезнью Паркинсона. Были взяты 439 образцов головного мозга пациентов с клинически диагностированным и неврологически подтвержденным диагнозом болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона при жизни, также было 40 пациентов из контрольной группы без клинических или неврологических признаков заболеваний ЦНС. Исследовались зоны ЦНС такие как гиппокамп, лобная кора, височная кора и передняя центральная извилина. Средний возраст 40 пациентов с БП был 76,6 года (диапазон 66 – 88 лет). 17 были мужчинами и 23 женщинами. Среди 34 пациентов с БА только у 1 (2,9%) положительной результат ДНК ВПГ 1 типа. Из 34 пациентов с БА у 88,2% пациентов был положительный результат ДНК ВПГ 6 типа и 26,5% ДНК вируса ветряной оспы. Из 40 пациентов с БП у 17,5% были положительный результат ВПГ 1 типа и у 75% был положительный результат ВПГ 6 типа, тогда как у 40,0% был обнаружен ДНК вируса ветряной оспы.

Коронавирус

Возможная связь между болезнью Паркинсона и заражением коронавирусом была представлена в работе Fazzini et al. [13]. Автор провел исследование спинномозговой жидкости контрольной группы (n=18), пациентов с болезнью Паркинсона (n=20) и другими неврологическими заболеваниями (n=29). Анализ проводился слепым методом посредством ИФА, где измерялся титр антител на четыре антигена коронавируса: вирус гепатита мышей JHM (J) и A59 (A), а также коронавируса человека 229E (E)

и OC43 (O). По сравнению с контрольной группой у пациентов с БП был повышен ($p < 0,05$) ответ на антигены J (0,0856 против 0,0207) и A (0,1722 против 0,0636). Реакция ($p > 0,05$) на O (0,0839 против 0,0071) была больше, чем на E (0,1261 против 0,0743). По сравнению с группой контроля, у пациентов с БП имелся высокий титр антител к антигену J (0,0856 против 0,0277, $p < 0,05$). Титры антител ($p > 0,05$) на антигены A (0,1722 против 0,0929) и O (0,0839 против 0,0446) были больше, чем на антиген E (0,1261 против 0,0946). Результаты данного исследования могут свидетельствовать о возможной связи между коронавирусом и БП.

Липополисахариды бактериальной стенки

В 2001 г. было сообщено о случае случайного заражения работника лаборатории 10 микрограммами липополисахаридов (LPS) Salmonella minnesota через открытую рану на большом пальце левой руки [14]. У пациента наблюдалась воспалительная реакция на LPS, проявившееся лихорадкой, гриппоподобными симптомами, кашлем с одышкой и рвотой. Через три недели от момента заражения наблюдались генерализованные судорожные приступы, нарушения чувствительности и симптомы паркинсонизма (брадикинезия, ригидность, тремор покоя, скованность). На позитронно-эмиссионная томографии отмечалось повреждение коры головного мозга и дофаминергической системы в полосатом теле. Через 6 лет после заражения у пациента была диагностирована болезнь Паркинсона. Лечение противопаркинсоническими препаратами (амантадин, леводопа) улучшило качество жизни пациента.

Исследование возможных механизмов, лежащих в основе моделей воздействия LPS в механизме развития болезни Паркинсона на моделях животных, было рассмотрено в обзоре литературы Mei Liu et al. [15]. Авторы указывают, что LPS индуцирует активацию микроглии, что в свою очередь приводит к активации провоспалительных и нейротоксических факторов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и оксид азота (NO), что приводит к повреждению нейронов. Поврежденный нейрон, возможно, вырабатывает медиаторы повреждения, такие как нейромеланин и аномальный α -синуклеин, что приводит к реактивному микролиозу. Это нейронное микромиральное взаимодействие может усилиться и стать самоусиливающим, чтобы привести к прогрессирующей дофаминергической нейродегенерации. Исследования показали,



что дофаминергические нейроны более уязвимы, чем другие структуры в nigrostriарной системе, к нейротоксичности, опосредованной воспалением, из-за неустойчивого окислительно-восстановительного равновесия и колокализации с большой популяцией микроглии [16].

Детские инфекции

Согласно анализу, проведенному Vlajinac et al. (2013 г.), БП была в значительной степени связана с паротитом (соотношение шансов БП=7,86, ДИ 95%=3,77-16,36), скарлатиной (СШ=12,18, ДИ 95%=1,97-75,19), гриппом (СШ=8,01, ДИ 95%=4,61-13,92), коклюшом (СШ=19,90, ДИ 95%=2,07-190,66) и ВПГ (СШ=11,52, ДИ 95%=2,25-58,89). У пациентов с туберкулезом, корью и ветряной оспой не было статистически значимой связи с БП. В анализе участвовало 110 испытуемых и 220 человек контроля, выбранных среди пациентов без дегенеративных заболеваний ЦНС [17].

Анализ случаев болезни Паркинсона и инфекций в детском возрасте был проведен в когорте из 50 002 мужчин [18]. Сниженный риск болезни Паркинсона ассоциировался с большим числом детских вирусных инфекций. Ассоциация была статистически значимой для коревой инфекции (ОШ=0,53, ДИ 95%: 0,31- 0,93). У пациентов перенесших коревую инфекцию в детском возрасте наблюдалась низкая заболеваемость БП. Авторы исследования связывают это с неблагоприятным воздействием кори в зрелом возрасте, а также в субклиническом или атипичном течении заболевания в зрелом возрасте.

В работе Marttila et al. (1982 г.) [19] при проведении радиоиммунного анализа сыворотки крови и спинномозговой жидкости у 56 пациентов с БП и с аналогичным количеством контроля с учетом возраста и пола с другими неврологическими заболеваниями на наличие титров антител к кори, не было обнаружено статистически значимого различия между группой с БП и группой контроля (11.1 против 10.8).

Вирус гриппа.

В работе Anne Harris et al. (2012 г.) [20], включавший 808 пациентов (403 случая и 405 контролей), была обнаружена ассоциация тяжелой формы гриппа с БП (ОШ 2,01, 95% ДИ: 1,16-3,48). Авторы отмечают что эффект был незначителен, в случаях которые имели место за 10 или более лет до постановки диагноза болезни Паркинсона. Также в работе были проанализированы случаи

заболевания пациентов и возможной связи с домашними животными.

Вирусный гепатит С

В мета-анализе проведенном Wijarnpreecha et al. (2018 г.) [21], включавшим в себя 4 исследований с 323 974 участниками, было обнаружено более высокий риск развития БП среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) по сравнению с участниками не инфицированными ВГС. Исследования проводились в Тайване (Tsai et al., Wu et al.), Корее (Kim et al.), Великобритании (Pakroor et al.).

Исследование Tsai et al. (2015 г.) [22], включало в себя 49 967 пациентов с вирусным гепатитом. Кроме того, для контроля было включено 199 868 людей без вирусного гепатита. Пациенты были поделены по группам инфицированных вирусным гепатитом В (35 619), вирусным гепатитом С (10 286), сочетание гепатита В и С (4 062), а также контрольная группа неинфицированных вирусным гепатитом (199 868). В сравнении ВГС и ВГВ, у пациентов с ВГС была более высокая частота БП, чем у пациентов с ВГВ (64,06 против 55,56 на 10000 человеко-лет, ОР=1,31, 95% ДИ=0,74-2,32). При сравнении ВГС и контрольной группы, у пациентов с ВГС-инфекцией наблюдалась значительно более высокая заболеваемость (213,84 против 192,13 на 10000 человеко-лет) и риск (ОР=1,36, 95% ДИ=1,04-1,77), чем у контрольной группы. Связь между ВГС и БП оставалась статистически значимой после корректировки по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям (скорректированный ОР=1,29, 95% ДИ=1,06-1,56).

В ретроспективном исследовании, проведенном Wu et al. (2015 г.) [9], был проведен анализ интегрированной программы скрининга 62 276 человек. Анализ показал статистически значимый уровень между ВГС и БП (ОР=1,39, 95% ДИ=1,07-1,80).

В исследовании Kim et al. (2016 г.) [23] был проведен анализ 1558 пациентов с БП и 1558 контрольных групп. Общая распространенность антител к гепатиту С (anti- HCV) в группе БП была значительно выше, чем в контрольной группе. Также в работе было отмечено, что лиц старше 70 лет наблюдалась значительная связь между ВГС и БП; однако у лиц младше 70 лет ассоциация не была отмечена.

Исследование Pakroor et al. (2017 г.) [24] включало в себя пациентов с гепатитом В (21 633), гепатитом С (48 428), аутоиммунным гепатитом (6 225),

хроническим гепатитом в активной фазе (4 234) и пациенты с ВИЧ-инфекцией (19 870). В контрольной группе было 6 132 124 человек. Пациенты с БП в группе с ВГВ составлял 1,76 (95%, ДИ=1,28-2,37), БП в группе пациентов с гепатитом С составлял 1,51 (95%, ДИ=1,18-1,9). Не было отмечено значительного уровня распространенности БП в группе пациентов с аутоиммунным гепатитом, хроническим гепатитом или в группе ВИЧ-инфекции. Также наблюдение велось за пациентами через 1 год и был обнаружен повышенный риск БП после у пациентов с гепатитом В или С.

В работе Golabi et al. (2017 г.) [25] был проведен анализ 1 236 734 пациентов (средний возраст 76 лет, 41% мужчин). Из них 6 040 пациентов (0,5%) были инфицированы ВГС. Авторы отмечают, что 0,8% (n=49) группы с ВГС и 1,3% (n=16,004) группы без ВГС, болели БП ($p < 0,001$). После коррекции групп по возрасту, полу и расе, распространенность болезни Паркинсона была сходной между

группами инфицированными ВГС и неинфицированными ВГС ($p > 0,05$). По этим данным, автор предполагает, что ассоциации между БП и инфицированием ВГС не имеется.

Заключение

В обзоре проанализирован уже имеющийся опыт исследователей в вопросах между инфекционным поражением ЦНС (от хронического воспаления до нарушения синаптической передачи) и БП, а также проведены параллели между данными состояниями. Приведенные исследования указывают на необходимость более детального и углубленного изучения вопроса о развитии болезни Паркинсона в результате инфицирования вирусами ВПГ 1 и 6 типов, ВГС, кори, гриппа. Учитывая распространенность болезни Паркинсона среди пациентов с инфекционными заболеваниями, дальнейшие исследования в данном направлении могут помочь в целях долгосрочного прогноза исхода у лиц с данными инфекциями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Beitz J. M. Parkinson's disease: a review // *Front Biosci.* – 2014. – Т. 6. – №. 6574.31.
2. Twelves D., Perkins K.S.M., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* – 2003. – Т. 18. – №. 1. – P. 19-31.
3. Pringsheim T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis // *Movement disorders.* – 2014. – Т. 29. – №. 13. – P. 1583-1590.
4. Ross G. W., Abbott R. D. Living and dying with Parkinson's disease // *Movement Disorders.* – 2014. – Т. 29. – №. 13. – P. 1571-1573.
5. Ascherio A. et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* – 2006. – Т. 60. – №. 2. – P. 197-203.
6. Noyce A. J. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease // *Annals of neurology.* – 2012. – Т. 72. – №. 6. – P. 893-901.
7. Hanafiah K. M. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology.* – 2013. – Т. 57. – №. 4. – P. 1333-1342.
8. Wijarnpreecha K. et al. Hepatitis C infection and renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *World journal of gastrointestinal pathophysiology.* – 2016. – Т. 7. – №. 4. – P. 314.
9. Wu W. Y. Y. et al. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease // *Journal of viral hepatitis.* – 2015. – Т. 22. – №. 10. – P. 784-791.
10. Marttila R. J. et al. Herpesviruses and Parkinsonism: herpes simplex virus types 1 and 2, and cytomegalovirus antibodies in serum and CSF // *Archives of neurology.* – 1981. – Т. 38. – №. 1. – P. 19-21.
11. Fraser N. W. et al. Herpes simplex type 1 DNA in human brain tissue // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1981. – Т. 78. – №. 10. – P. 6461-6465.
12. Hemling N. et al. Herpesviruses in brains in Alzheimer's and Parkinson's diseases // *Annals of neurology.* – 2003. – Т. 54. – №. 2. – P. 267-271.
13. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease // *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* – 1992. – Т. 7. – №. 2. – P. 153-158.
14. Niehaus I. Parkinsonism caused by lipopolysaccharides in the CNS (a case report). Poster presentation // *XIV International Congress on Parkinson's Disease.* – 2001. – Т.
15. Liu M., Bing G. Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease // *Parkinson's disease.* – 2011. – Т. 2011.

16. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // Nature Reviews Neuroscience. – 2007. – Т. 8. – №. 1. – P. 57.
17. Vlajinac H. et al. Infections as a risk factor for Parkinson's disease: a case-control study // International Journal of Neuroscience. – 2013. – Т. 123. – №. 5. – P. 329-332.
18. Sasco A.J., Paffenbarger JR R.S. Measles infection and Parkinson's disease // American journal of epidemiology. – 1985. – Т. 122. – №. 6. – P. 1017-1031.
19. Marttila R.J., Rinne U.K., Tiilikainen A. Virus antibodies in Parkinson's disease: Herpes simplex and measles virus antibodies in serum and CSF and their relation to HLA types // Journal of the neurological sciences. – 1982. – Т. 54. – №. 2. – P. 227-238.
20. Harris M. A. et al. Association of Parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors // Movement Disorders. – 2012. – Т. 27. – №. 9. – P. 1111-1117.
21. Wijarnpreecha K. et al. Hepatitis C virus infection and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // European journal of gastroenterology & hepatology. – 2018. – Т. 30. – №. 1. – P. 9-13.
22. Tsai H. H. et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for Parkinson disease: a nationwide cohort study // Neurology. – 2016. – Т. 86. – №. 9. – P. 840-846.
23. Kim J.M. et al. Association between hepatitis C virus infection and Parkinson's disease // Movement Disorders. – 2016. – Т. 31. – №. 10. – P. 1584-1585.
24. Pakpoor J. et al. Viral hepatitis and Parkinson disease: a national record-linkage study // Neurology. – 2017. – P. 10.1212/WNL. 03848.
25. Golabi P. et al. The Prevalence of Parkinson disease among patients with hepatitis C infection // Annals of hepatology. – 2017. – Т. 16. – №. 3. – P. 342-348.

С.А. Айдаров, М.А. Кульмирзаев, М.П. Солодовников, Г.Г. Чахвадзе
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

ПАРКИНСОН АУРУЫ ЭТИОЛОГИЯСЫНДА ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРДЫҢ РӨЛІ

Ұсынылған мақалада Паркинсон ауруының дамуындағы жұқпалы аурулардың этиологиялық факторының рөлі туралы авторлардың жұмыстарының зерттеу нәтижелері келтіріледі. Біз Паркинсон ауруының дамуындағы жұқпалы аурулардың әлеуетті әсерінің дәлелдемелерін зерттеу мақсатында жүйелі шолу есептерін пайдалана отырып, әдебиеттерге шолу жасадық. Біз электрондық деректер базасынан іріктеу критерийлеріне сәйкес келетін мақалаларды іздедік және осы шолуға енгізу үшін 17 зерттеулерді анықтадық. Осы зерттеулерде Паркинсон ауруы мен 1 және 6 типті қарапайым герпес вирусы, С гепатиті, қызылша,

тұмау, коронавирусы сияқты жұқпалы аурулар арасында жоғары тәуекел анықталды. Бұл зерттеулер Паркинсон ауруының дамуындағы инфекциялық агенттердің рөлін анықтау және инфекциялық аурулардың әсерінен осы патологияның дамуына қатысатын әлеуетті механизмдерді анықтау үшін неғұрлым әдіснамалық қатаң зерттеулердің қажеттілігін көрсетеді.

Негізгі сөздер: Паркинсон ауруы, нейродегенеративтік ауру, кәдімгі ұшық вирусы, коронавирус, липополисахаридтер, балалар инфекциясы, тұмау вирусы, С вирустық гепатиті.



S.A. Aidarov, M.A. Kulmirzayev, M.P. Solodovnikov, G.G. Chakhvadze
"National Centre for Neurosurgery" JSC, Astana, Republic of Kazakhstan

THE ROLE OF INFECTIOUS DISEASES IN THE ETIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE

The article presents the results of the authors' research on the role of the etiological factor of infectious diseases in the development of Parkinson's disease. We conducted a literature review using systematic review reports to investigate evidence of the potential impact of infectious diseases in the development of Parkinson's disease. We searched electronic databases for articles that met the selection criteria and identified 17 studies for inclusion in this review. These studies revealed a high risk between the development of Parkinson's disease and infectious diseases, such as herpes simplex virus types 1 and

6, hepatitis C, measles, influenza, coronavirus. These studies show the need for more methodologically rigorous studies to determine the role of infectious agents in the development of Parkinson's disease and identify potential mechanisms involved in the development of this pathology under the influence of infectious diseases.

Keywords: Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, herpes simplex virus, coronavirus, lipopolysaccharides, childhood infections, influenza virus, viral hepatitis C.