

## **Сравнительная характеристика особенности клинических проявлений хеликобактер ассоциированных больных с болезнью Паркинсона.**

**1.Мансурова Наргиза Асраровна**

**2.Боймуродов Рамазон Рахмат угли**

Ташкентский педиатрический медицинский институт

### **Аннотация**

Инфицирование *H. pylori* может ухудшать нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона. У инфицированных *H. pylori* пациентов по сравнению с неинфицированными пациентами чаще встречалось ухудшение двигательных функций. Одним из возможных объяснений этой связи является негативное воздействие микроорганизма на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, где происходит всасывание базисного препарата для лечения болезни Паркинсона — L-допа. Проведенные исследования подтверждают эту гипотезу, так как проведение успешной эрадикационной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона приводило к улучшению всасывания L-допа и, как следствие, к уменьшению у пациентов двигательных расстройств.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, хеликобактер пилори, леводопа, двигательные нарушения.

**Актуальность темы исследования:** Исследования последних лет привели к возникновению инфекционной гипотезы паркинсонизма, связи паркинсонизма с инфекционной патологией желудочно-кишечного тракта. Инфицирование *H. pylori* может ухудшать нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона. У инфицированных *H. pylori* пациентов по сравнению с неинфицированными пациентами чаще встречалось ухудшение двигательных функций. Одним из возможных объяснений этой связи является негативное воздействие микроорганизма на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, где происходит всасывание базисного препарата для лечения болезни Паркинсона — L-допа. Проведенные исследования подтверждают эту гипотезу, так как проведение успешной эрадикационной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона приводило к улучшению всасывания L-допа и, как следствие, к уменьшению у пациентов двигательных расстройств. Определенное значение в прогрессировании болезни Паркинсона у пациентов, инфицированных *H. pylori*, отводится увеличению поступления в кровь в ответ на инфицирование провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ ), что может приводить к нарушению функционирования гематоэнцефалического барьера, обуславливая воспалительные изменения в микроглии и эффект нейротоксичности. Также предполагается, что в ответ на активацию провоспалительных цитокинов при инфицировании *H. pylori* возможно формирование воспалительных процессов в головном мозге, приводящих к гибели дофаминергических нейронов и повышающих риск развития болезни

Паркинсона. Одновременно изучена эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* у больных паркинсонизмом. Оказалось, что у 40% больных идиопатически паркинсонизмом обнаруживаются антитела к *Helicobacter pylori* в крови. Нет никакой другой инфекции в желудочно-кишечном тракте, или в организме человека для которой доступен столь широкий спектр диагностических тестов, как в случае инфекции *H. pylori*. Методы обнаружения бактерии включают непосредственно гистологическую визуализацию, выявление бактерии по уреазной активности, по метаболитическим продуктам деградации мочевины, обнаружение антигенов, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и антитела в результате системного иммунного ответа. В настоящее время существуют как инвазивные, так и неинвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori*. Инвазивные методы, такие как гистология, экспресс-тест на уреазу, микробиологическое культивирование и полимеразная цепная реакция, требуют проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и исследование полученных биоптатов. Неинвазивные тесты включают тест на антиген *H. pylori* в кале, серологию и уреазные дыхательные тесты. Благодаря высокой чувствительности и специфичности современные неинвазивные тесты обеспечивают высокую надежность выявления *H. pylori*. Эндоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка оправдана для проведения бактериологического исследования *H. pylori* и оценки чувствительности к антибиотикам. Целесообразность проведения ЭГДС только для диагностики *H. pylori* сомнительна, однако

забор биоптатов на *H.pylori* при диагностической эндоскопии у пациентов с симптомами тревоги должен быть осуществлен.

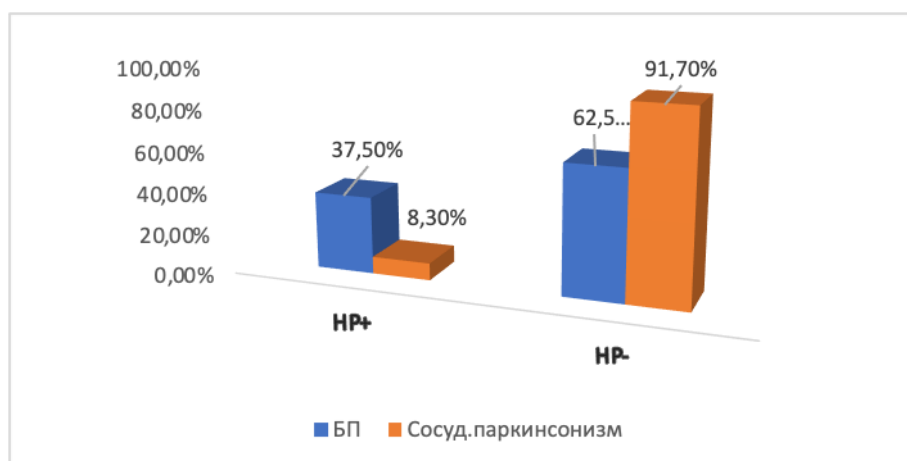
**Цель работы:** изучить клинические проявления болезни Паркинсона у больных с положительной helicobacter pylori

**Материалы и методы исследования:** Нами обследовано 36 больных с Паркинсонизмом. Среди данного контингента 24 пациентов были с болезнью Паркинсона, 12 – с сосудистым паркинсонизмом, из них 20 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $67,4 \pm 4,98$  лет, продолжительность заболевания от 2 до 22 лет ( $9,3 \pm 1,42$ ) лет. Критериями включения для пациентов с БП были следующими: БП, диагностированная на основании клинικο-диагностических критериев Банка Головного мозга Общества БП Великобритании [4], степень тяжести БП оценивалась в соответствии со шкалой Хена и Яра. В исследования не включались пациенты с психическими отклонениями, с операциями на желудке, предшествующим приемом анти-*H. pylori*, прием антибиотиков в анамнезе в течение последних 6 месяцев или прием антацидов, антагонистов  $H_2$ -рецепторов, ингибиторов протонной помпы, домперидона, прокинетических препаратов или любых препаратов, потенциально влияющих на перистальтику и целостность желудочно-кишечного тракта в течение последних 2 месяцев. Сбор и оценка данных. Данные были собраны с помощью личных интервью, а также в ходе физических и неврологических обследований. Стадия Хена и Яра и моторная часть Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS)-III

использовались для оценки моторной тяжести БП. Уреазный дыхательный тест (УДТ). На наличие *H. Pylori* был использован уреазный дыхательный тест, который основан на способности уреазы разлагать мочевины до  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{NH}_4^+$ . Из  $\text{HCO}_3^-$  образуется  $\text{CO}_2$ , который, попадая в кровоток, затем транспортируется в легкие. Для проведения УДТ необходима мочевина, меченная радиоактивным углеродом  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ . В исследования берутся 2 фоновые пробы выдыхаемого воздуха. Уровень радиоактивного изотопа в выдыхаемом воздухе определяют в течение 10-30 минут. Затем пробы направляются на масс-спектрометрию. Результат выражается как приращение  $^{13}\text{CO}_2 - \delta^{13}\text{CO}_2$ , его экскреция (‰) и считается положительной при значениях выше 5‰. Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Mac с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-16.13.1, Prism 7 включая встроенных функций статистической обработки.

**Результаты исследование и обсуждение.** В рамках работы было обследовано 36 пациентов, из которых 24 с идиопатической болезни Паркинсона и 12 человек с сосудистым Паркинсонизмом, которые составили контрольную группу. По данным анамнеза средний возраст начала заболевания (момента с которого пациенты стали замечать симптомы БП) составил  $59,1 \pm 5,28$ . Согласно классификации по степени тяжести заболевания Хен и Яра выявили, что значительно преобладают пациенты с II – III стадией (II стадия 30,8% и III стадия 30,7%). Выраженность моторных симптомов оценивался по III части UPDRS. Средние баллы общей оценки

тяжести двигательных проявлений составил  $29,4 \pm 7,96$ . Анализируя результаты распространённости *H. Pylori* показали, что у 37,5% пациентов с БП выявился положительный хеликобактер пилори по сравнению с 8,3% пациентов с сосудистом паркинсонизмом,  $p < 0,05$  (рис 1).



**Рис 1. Частота встречаемости *H. Pylori* в исследуемых группах.**

Пациенты с хеликобактер пилори имели достоверно больше длительность заболевания  $10,4 \pm 2,61$  чем пациенты с отрицательной хеликобактер пилори  $6,75 \pm 5,06$ ,  $p < 0,05$ . Двигательные симптомы являются наиболее значимой причиной заболеваемости среди пациентов с БП. Выраженность моторных нарушений оцениваемая по III части UPDRS значительно отличались между пациентами *H. Pylori* положительными  $25,5 \pm 7,87$  и *H. Pylori* отрицательными  $35,6 \pm 13,16$ ,  $p < 0,02$ . При сравнении возрастов статистически не отличались ( $65,8 \pm 4,25$  и  $69,8 \pm 5,54$  соответственно). Анализируя степень тяжести заболевания между двумя группами, отметили, что пациенты с более развернутой и тяжелой стадией

имеют достоверно больше положительный хеликобактер пилори  $3,2 \pm 1,09$  и  $2625 < 0,89$ ,  $p < 0,05$  (табл 1).

**Таблица 1.**

**Клиническая характеристика больных БП в зависимости от выявляемости H.Pylori**

Пациенты с БП	H.Pylori положительный n=9	H.Pylori отрицательный n=15
H&Y стадии	$3,2 \pm 1,09$	$2,25 \pm 0,89$
UPDRS III	$35,6 \pm 13,16$	$25,5 \pm 7,87$
Длительность заболевания	$10,4 \pm 2,61$	$6,75 \pm 5,06$
возраст	$69,8 \pm 5,54$	$65,8 \pm 4,25$

Наше исследование выявило H. Pylori положительный у 37,5% пациентов с БП, что согласуется с другими исследованиями, обнаружившими распространенность 40–60% среди пациентов с БП [5,6]. Распространенность в нашей работе также сходна с работой проведенной в Индии [7]. Исследования, проведенные в Великобритании и Китае, показали, что распространенность H. pylori выше среди пациентов с болезнью Паркинсона, что указывает на причинную роль [8, 9]. Schulz и соавторы предположили, что H. pylori инфекция может способствовать дегенерации дофаминергических нейронов за счет увеличения уровня глюкозидов холестерина, подобно токсинам саговника [10]. Наши пациенты с инфекцией



*H. pylori* имели значительно большую продолжительность заболевания по сравнению с *H. Pylori*-негативными пациентами. Исследование, проведенное в Малайзии, также показало, что распространенность инфекции *H. pylori* была связана с более длительным течением заболевания. Плохая перистальтика желудка, ухудшение моторной функции, плохая гигиена и стимулирующий рост эффект леводопы могут привести к тому, что у пациентов с БП продолжительность заболевания может увеличиться. продолжительность заболевания более предрасположена к инфекции *H. Pylori* [11]. Таким образом, по-видимому, существует двунаправленная связь между инфекцией *H. pylori* и болезнью Паркинсона, что приводит к тяжелой заболеваемости. Двигательные симптомы являются наиболее важной причиной заболеваемости среди пациентов с БП.

**Выводы.** Распространенность НР-инфекции высока среди пациентов с БП. Различные исследования показали, что *H. Pylori* имеет достоверную связь с тяжестью и длительностью заболевания. Таким образом, пациенты с БП должны быть обследованы на наличие НР-инфекции, и в случаях обнаружения НР-позитивности может быть применено эрадикационное лечение. Взаимосвязь между *H. Pylori* и БП должна быть дополнительно прояснена более всесторонними исследованиями в будущем.

Список литературы



1. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for helicobacter pylori infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol* 2012;19(6):864–869.
2. Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, et al. Impact of helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol* 2005;100(8):1711–1720.
3. Niehues M, Hensel A. In-vitro interaction of L-dopa with bacterial adhesins of helicobacter pylori: an explanation for clinical differences in bioavailability? *J Pharm Pharmacol* 2009;61(10):1303–1307.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181–184.
5. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol*. 2012;19:864–869.
6. Nafisah W, Najman A, Hamizah R, Azmin S, Rabani R. High prevalence of Helicobacter pylori infection in Malaysian Parkinson's disease patients. *J Parkinsonism Restless Legs Syndr*. 2013;3:63–67.
7. Choudhuri G, Mohindra S. Epidemiology of Helicobacter pylori in India. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19(Suppl 1):S3–S6.
8. Blaecher C, Smet A, Flahou B, Pasmans F, Ducatelle R, Taylor D, et al. Significantly higher frequency of Helicobacter suis in patients with idiopathic parkinsonism than in control patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1347–1353.

9. Bu XL, Wang X, Xiang Y, Shen LL, Wang QH, Liu YH, et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:877–881.
10. Schulz JD, Hawkes E, Shaw CA. Cycad toxins, *Helicobacter pylori* and parkinsonism: cholesterol glucosides as the common denominator. *Med Hypotheses.* 2006;66:1222–1226.
11. Freestone PP, Lyte M. Microbial endocrinology: experimental design issues in the study of interkingdom signalling in infectious disease. *Adv Appl Microbiol.* 2008;64:75–105.