

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В СИБИРИ

А.В. Суханов, М.В. Иванова, Ю.И. Рагино, М.И. Воевода, Ю.П. Никитин

ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования. Исследовать уровень липидов сыворотки крови у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера (БА). **Материалы и методы.** Обследовано 147 пациентов с БА (по диагностическим критериями NINCDS/ADRDA) – жителей г. Новосибирска обоего пола. Концентрацию липидов сыворотки крови определяли ферментативным методом. Когнитивные функции оценивались при помощи психометрического теста Mini-mental State Examination (MMSE). **Результаты.** Значения липидного профиля больных были близки к нормативным показателям по Европейским и Американским рекомендациям. По характеристикам липидного профиля у больных, по сравнению с результатами сходного обследования долгожителей в Новосибирске и Якутии, не выявлено существенных различий. Корреляционный анализ не показал статистически значимой ассоциативной связи между уровнями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности сыворотки и возрастом пациентов, а также с балльной оценкой по шкале MMSE. **Заключение.** В обследованной группе параметры липидного профиля не были ассоциированы с риском развития БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, когнитивные функции, липиды сыворотки крови.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о связи болезни Альцгеймера (БА) с липидными нарушениями и атеросклерозом до настоящего времени остается дискуссионным. БА является гетерогенной по своей этиологии и может являться результатом сочетанного действия различных факторов, включая и липидные нарушения, которые в конечном итоге приводят к развернутой клинической и патоморфологической картине этого заболевания. В последнее время в патогенезе БА определенное значение стало придаваться сосудистым изменениям. Считается, что цереброваскулярные нарушения имеются примерно у трети пациентов с БА [1]. Кроме того, известно, что наличие повышенно-

го систолического артериального давления в сочетании с гиперхолестеринемией у лиц средней возрастной группы в последующем увеличивает у них риск возникновения БА [2].

Проведенное в США исследование 2000 лиц, не страдающих деменцией (все участники являлись выходцами из Японии), показало, что возникновение транзиторных ишемических атак увеличивает в последующем риск развития БА [3]. Особое значение патологии капилляров, приводящей к церебральной гипоперфузии в патогенезе этого заболевания, придает известный исследователь J. C. de la Torre [4].

В настоящее время не представляется возможным определить, прослеживается ли связь

Суханов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: 25081973@mail.ru

Иванова Марина Викторовна – старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: marivanova@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, директор, e-mail: vovoda@iimed.ru

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАМН, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

между БА и системным атеросклерозом случайно, вследствие использования несовершенных диагностических критериев этого заболевания, либо эта связь отражает особенности патогенеза БА, в определенной степени связанные с сосудистыми нарушениями [5]. Весьма вероятно то, что наличие гиперхолестеринемии может быть одним из патогенетических факторов заболевания, поскольку аполипопротеин Е (апоЕ) участвует в метаболизме липидов (кодирование холестерина-транспортирующего липопротеина), а холестерин может непосредственно стимулировать образование простагландинов E2 и F2a и вызывать вазоконстрикцию.

Целью работы являлось исследование уровня липидов сыворотки крови у лиц, страдающих БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 147 пациентов с БА (диагностирована в соответствии с международными критериями NINCDS/ADRDA (1984), с выделением «вероятного», «возможного» и «определенного» вариантов диагноза БА) [6]. Среди обследованных было 117 женщин и 30 мужчин, средний возраст – 69,17 года (S.D. = 7,66). Количественная оценка степени выраженности когнитивных нарушений проводилась при помощи психометрического теста Mini-mental State Examination (MMSE) [7].

Забор крови из локтевой вены проводился натощак через 12 ч после последнего приема пищи. Концентрацию липидов сыворотки крови определяли ферментативным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Bioscon» (Германия) на анализаторе FR-901 (Финлян-

дия, «Lab System»). Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedewald. Исследование выполнялось в биохимической лаборатории НИИ терапии СО РАМН. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета «R for Windows» [8, 9]. Оценку различий средних значений количественных показателей проводили с помощью процедуры однофакторного дисперсионного анализа. В случае нормального распределения количественных показателей использовали критерий *t*-Стьюдента для оценки статистических гипотез. Нормальность распределения определялись по методу Колмогорова–Смирнова. Для изучения связей между переменными использовалась процедура парного корреляционного анализа (использовались критерии Пирсона и Спирмена). Проверка гипотез во всех случаях проводилась для уровня вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее значение общего холестерина (ХС) сыворотки крови у лиц обоего пола (табл. 1) в среднем составило $4,9 \pm 0,08$ ммоль/л, при этом у мужчин (табл. 2) оно оказалось несколько выше ($5,2$ ммоль/л), чем у женщин ($4,9$ ммоль/л) (табл. 3). ХС ЛПНП у лиц обоего пола в среднем составил $3,4 \pm 0,12$ ммоль/л, у мужчин он был также несколько выше ($3,9$ ммоль/л), чем у женщин ($3,3$ ммоль/л). Уровень триглицеридов (ТГ) у лиц обоего пола в среднем получен $0,8 \pm 0,04$ ммоль/л, при этом у мужчин несколько выше ($0,9$ ммоль/л), чем у женщин ($0,8$ ммоль/л). Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у лиц обоего пола колебался в

Таблица 1

Основные липидные показатели липид-транспортной системы крови (оба пола)

Показатель	Единица измерения	n	M	STD	m	min	max	Желаемые значения [11]	Долгожители Сибири			
									Новосибирск [10]		Якутия [10]	
									n	M ± m	n	M ± m
Общий холестерин	мг/дл	147	191,7	40,6	3,3	95	323	<190	77	169±6,0	55	203,8±5,7
	ммоль/л		4,9	1,0	0,08	2,46	8,35	<5,0				
ХС ЛПНП	мг/дл	145	133,6	58	4,8	82	172	<115	77	112±4,4	55	128,3±4,2
	ммоль/л		3,4	1,5	0,12	2,1	4,4	<3,0				
Триглицериды	мг/дл	145	70,1	44,6	3,7	11	206	<180	60	106±9,3	55	107,5±5,5
	ммоль/л		0,8	0,5	0,04	0,12	2,32	<2,0				
ХС ЛПВП (α-ХС)	мг/дл	145	44,0	33,8	2,8	11,0	110,0	>40	58	36±2,0	55	54,0±1,9
	ммоль/л		1,1	0,8	0,07	0,28	2,84	>1,0				

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 n – объем выборки; M – выборочное среднее; STD – выборочное стандартное отклонение; m – ошибка среднего; min – минимальное значение в выборке; max – максимальное значение в выборке.

Таблица 2

Основные липидные показатели липид-транспортной системы крови (мужчины)

Показатель	Единица измерения	n	M	STD	m	min	max	Желаемые значения [11]	Долгожители Сибири			
									Новосибирск [10]		Якутия [10]	
									n	X ± m	n	X ± m
Общий холестерин	мг/дл	30	201,6	47,8	8,7	118	323	<190	13	134±7,2	21	190,8±6,9
	ммоль/л		5,2	1,2	0,22	3,05	8,35	<5,0		3,5±0,19		4,9±0,18
ХС ЛПНП	мг/дл	30	149,9	57,4	10,5	103	181	<115	13	80±1,2	21	116,2±7,0
	ммоль/л		3,9	1,49	0,27	2,7	4,7	<3,0		2,1±0,03		3,0±0,18
Триглицериды	мг/дл	30	80,1	56,3	10,3	19	202	<180	13	91±6,3	21	100,4±7,4
	ммоль/л		0,9	0,6	0,12	0,21	2,28	<2,0		1,0±0,07		1,1±0,08
ХС ЛПВП (α-ХС)	мг/дл	30	35,6	26,9	4,9	11,5	102,0	>40	12	36±3,4	21	54,5±3,2
	ммоль/л		0,9	0,7	0,12	0,29	2,64	>1,0		0,93±0,09		1,4±0,08

Таблица 3

Основные липидные показатели липид-транспортной системы крови (женщины)

Показатель	Единица измерения	n	M	STD	m	min	max	Желаемые значения [11]	Долгожители Сибири			
									Новосибирск [10]		Якутия [10]	
									n	X ± m	n	X ± m
Общий холестерин	мг/дл	117	189,1	38,38	3,55	95	309	<190	64	186±4,4	34	211,9±9,1
	ммоль/л		4,9	0,99	0,09	2,46	7,99	<5,0		4,8±0,1		5,5±0,2
ХС ЛПНП	мг/дл	115	129,4	57,6	5,4	82	158	<115	64	124±4,0	34	135,8±4,7
	ммоль/л		3,3	1,5	0,14	2,1	4,0	<3,0		3,2±0,1		3,5±0,12
Триглицериды	мг/дл	115	67,5	40,90	3,81	11	206	<180	64	115±8,0	34	111,8±8,1
	ммоль/л		0,8	0,46	0,043	0,12	2,32	<2,0		1,3±0,09		1,2±0,09
ХС ЛПВП (α-ХС)	мг/дл	115	46,2	35,200	3,282	11,0	110,0	>40	46	39±2,9	34	53,8±1,9
	ммоль/л		1,2	0,91	0,084	0,28	2,84	>1,0		1,0±0,07		1,4±0,05

пределах 1,1±0,07 ммоль/л, однако у мужчин он был несколько ниже (0,9 ммоль/л), чем у женщин (1,2 ммоль/л). Статистически достоверных различий между группами по полу нет.

В силу того что лица, страдающие БА, относились к старшей возрастной группе, и не располагая группой сравнения того же возраста и пола, мы сопоставили полученные результаты с данными исследований НИИ терапии по изучению липидного профиля у долгожителей Новосибирска (n = 77) и Якутии (n = 55) [10]. В этих группах значения общего ХС сыворотки составили 4,4±0,15 и 5,3±0,14 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,9±0,1 и 3,3±0,1 ммоль/л, ТГ – 1,2±0,1 и 1,21±0,06 ммоль/л, ХС ЛПВП – 0,93±0,05 и 1,4±0,05 ммоль/л для долгожителей Новосибирска и Якутии обоего пола соответственно. Различия этих показателей со средними значениями

липидного профиля, полученными у больных с БА, также статистически незначимы (p > 0,05).

Для более полной характеристики липидного спектра у больных, страдающих БА, были исследованы указанные ниже коэффициенты (табл. 4).

Соотношение «общий ХС / ХС ЛПВП» составило 4,35, соотношение «ХС ЛПНП / ХС ЛПВП» – 3,03, соотношение «разница между общим ХС сыворотки и ХС ЛПВП / ХС ЛПНП» – 3,35.

Процентное значение холестерина липопротеинов высокой плотности от общего холестерина сыворотки составило 23 %.

Нами проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициентов корреляции r Пирсона и ρ Спирмена, которые в обследованной группе не выявили статистически значимой

Таблица 4

Коэффициенты, характеризующие липидный спектр больных, страдающих БА

Показатель	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	n	Коэффициент	n	Коэффициент	n	Коэффициент
ОХС / ХС ЛПВП	145	4,35	30	5,7	115	4,1
ХС ЛПНП / ХС ЛПВП	145	3,03	30	4,2	115	2,8
(ОХС-ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП	145	3,35	30	4,7	115	3,1
Доля ХС ЛПВП от ОХС, %	145	23 %	30	17,65 %	115	24,45 %

ассоциативной связи между уровнями общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП сыворотки, с одной стороны, и с возрастом обследованных лиц, а также с балльной оценкой по психометрической шкале MMSE, с другой стороны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие в нашей работе ассоциативной связи между уровнями общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП сыворотки и результатами психометрического тестирования, количественно характеризующими выраженность дементного синдрома, в целом соответствует данным американских авторов. Они на большой популяционной когорте исследовали влияние базального, фонового уровня общего ХС и среднего уровня общего ХС сыворотки на протяжении многих лет в течение жизни на риск развития БА. Эта когорта состояла из 5209 участников Фрамингемского исследования (2336 мужчин и 2873 женщины), которые подвергались повторяющемуся, начиная с 1950 г., каждые два года исследованию кардиоваскулярных факторов риска, с оценкой уровня общего ХС сыворотки в 19 из этих прошедших двухгодичных обследований. Выборка состояла из 1026 лиц – представителей этой когорты, которые остались живы к моменту начала исследования и не имели инсульта или деменции при обследовании на 20-м цикле (1988–1989 гг.), а также прошли генотипирование по апоЕ. Основной мерой исхода в работе служило возникновение БА (диагностированной при помощи стандартных критериев), соответствовавшее средним уровням общего ХС сыворотки на протяжении с 1-го по 15-й двухгодичные циклы обследования, а также базальному уровню общего ХС сыворотки, измеренному на 20-м двухгодичном обследовании. Авторы работы выявили, что БА возникла у 77 лиц за период с 1992 по 2000 г.

После нивелирования регрессионной модели по возрасту, полу, результатам генотипирования на апоЕ, курению, индексу массы тела, наличию заболеваний сердца и диабету исследователи не выявили статистически значимых ассоциативных связей между риском возникновения БА и средним уровнем общего ХС на двухгодичных (с 1-го по 15-й) циклах обследования (отношение рисков, обусловленное подъемом ХС на 10 мг/дл [0,3 ммоль/л], было 0,95 при 95 % ДИ 0,87–1,04) или базальным уровнем общего ХС при 20-м обследовании (отношение рисков – 0,97 при 95 % ДИ 0,90–1,05). Таким образом, базальный уровень ХС и долговременный средний уровень общего ХС сыворотки не были ассоциированы с риском развития БА на данной популяционной когорте.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе нашей работы не выявлено существенных различий в отношении характеристики липидного профиля крови с результатами сходного обследования долгожителей Новосибирска и Якутии (т. е. с лицами пожилого возраста) [10]. Значения липидного профиля в исследованной нами группе больных, страдающих БА, также близки к предлагаемым в настоящее время нормативам по Европейским и Американским рекомендациям [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. **Kalaria R.N.** Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging*. 2009. Vol. 30. P. 1512–1514.
2. **Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al.** Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study // *BMJ*. 2001. Vol. 322. P. 1447–1451.
3. **Graves A.B., Larson E.B., Edland S.D. et al.** Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project // *Am. J. Epidemiol.* 1996. Vol. 144. P. 760–771.
4. **Torre de la J.C.** Alzheimer Disease as a Vascular Disorder. Nosological Evidence // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1152.
5. **Cavaliere M., Enzinger C., Petrovic K. et al.** Vascular Dementia and Alzheimer's Disease – Are We in a Dead-End Road? // *Neurodegenerative Dis.* 2010. Vol. 7. P. 122–126.
6. **McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease // *Neurology*. 1984. Vol. 34. P. 939–944.
7. **Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.** «Minimal state». A practical method for grading the cog-

- nitive state of patients for the clinician // J. Psychiatric Research. 1975. Vol. 12. P. 189–198.
8. **Gentleman R.** Bioinformatics with R. CRC, Boca Raton, F.L.: Chapman&Hall, 2008. 328 p.
9. **Spector P.** Data Manipulation with R. N. Y.: Springer, 2008. 154 p.
10. **Никитин Ю.П., Татарнинова О.В., Черных Н.И.** Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск, 1999. С. 102–109.
11. **Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al.** Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the second joint task force of the joint European Societies on coronary prevention // Eur. Heart. J. 1998. Vol. 19. P. 1434–1503.

ALZHEIMER'S DISEASE SERUM LIPIDS LEVELS IN SIBERIA

A.V. Sukhanov, M.V. Ivanova, Yu.I. Ragino, M.I. Voevoda, Yu.P. Nikitin

Background: Previous studies examining the association of serum lipids levels with the risk for development of Alzheimer disease (AD) have been inconclusive. **Objective:** To evaluate the serum lipids levels in persons suffering from AD. **Methods:** 147 patients suffering from AD (according to NINCDS/ADRDA criteria) of both sexes from the Novosibirsk city were examined. Concentration of serum lipids were assessed by enzymatic method. Cognitive functions were determined by Minimal State Examination Scale (MMSE). **Results:** Patients' serum lipids levels were corresponded to norms according to European and American Recommendations. Patients' serum lipids levels were not statistically significant distinguished from those in long-livers from the Novosibirsk city and Yakutia. Statistically significant associations between serum total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) levels and patients' age, as well as MMSE score were not revealed in correlation analysis. **Conclusion:** Serum lipids levels were not associated with risk for development of AD in examined patients' group.

Keywords: Alzheimer disease, cognitive functions, serum lipids.

Статья поступила 28 сентября 2011 г.