Липидный обмен при болезни Паркинсона

А.Ф. ВАСИЛЕНКО, Ю.С. ШАМУРОВ

Челябинская государственная медицинская академия

Lipid metabolism in Parkinson's disease

A.F. VASILENKO, Yu.S. SHAMUROV

State Medical Academy, Chelyabinsk

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, липидный обмен, холестерин.*

Key words: *Parkinson's disease, lipid metabolism, cholesterol.*

Известно, что холестерин (ХС) является основным строительным материалом для мембран нейронов, поэтому предполагается, что нарушение его обмена может играть существенную роль в этиологии и патогенезе нейродегенеративных болезней. Было показано [1], что высокий уровень ХС может ассоциироваться с повышенной частотой развития разных форм деменции, в том числе болезни Альцгеймера и ишемического инсульта.

Существуют теоретические предпосылки для того, чтобы уделить особое внимание обмену липидов при болезни Паркинсона (БП). Во-первых, аллель аполипротеина ε2, коррелирующий с уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови, предрасполагает к развитию спорадической формы БП [7]. Во-вторых, препараты, снижающие уровень холестерина, влияют на синтез *in vitro* синуклеина, играющего ключевую роль в развитии БП [2]. В-третьих, показано значительное снижение синтеза холестерина фибробластами, полученными у пациентов с БП [10]. В-четвертых, морфологические исследования при БП позволили выявить нарушения липидного обмена в зрительной коре головного мозга при отсутствии в данной области других грубых изменений, в частности патогномоничных для БП телец Леви [3].

К настоящему времени проведено несколько клинических исследований обмена ХС при БП, которые в целом дали противоречивые результаты. Так, в роттердамском проспективном исследовании [4] было установлено, что низкий уровень холестерина повышает риск развития БП у женщин, но не у мужчин. X. Huang и соавт. [8] для того, чтобы использовать фактор однотипного в каждой семье питания, сопоставили липидный профиль у пациентов с БП и их супругов. Была выявлена ассоциация между снижением ХС ЛПНП и повышением частоты БП, особенно у мужчин. В другой работе этих авторов — The Honolulu Heart Program [9] был исследован уровень ХС ЛПНП у 8006 человек в 90-е годы, в последующем БП развилась у 58 из них. Была выявлена ассоциация низкого уровня ХС ЛПНП с АПОЕ-ε2, возрастом, злоупотреблением алкоголем. Отмечена ассоциация между низким уровнем ХС ЛПНП и риском развития БП у мужчин в возрасте до 75 лет. В старшей возрастной группе эта взаимосвязь была менее заметной. Таким образом, первые исследования обмена холестерина при БП позволили говорить о новом парадоксе факторов риска: гипохолестеринемия и низкий уровень ХС ЛПНП в крови явились неблагоприятными для развития БП в отличие от большинства заболеваний, особенно сосудистых. Однако в другом крупном проспективном исследовании, проведенном в Финляндии [6], были получены противоположные результаты. В это исследование были включены более 50 тыс. человек, наблюдавшихся на протяжении в среднем 18 лет. Среди них на основании полученных сведений о приеме противопаркинсонических препаратов выявили 625 пациентов с БП. Оказалось, что высокий уровень ХС повышает риск развития БП. Мультивариантный анализ показал, что эта взаимосвязь характерна в возрасте 25—44 и 45—54 лет. Такой ассоциации не выявлено в возрасте 55 лет и старше. Еще в одном большом проспективном исследовании, проведенном с помощью опросника [13], было установлено, что относительный риск развития БП не связан с высоким уровнем холестерина.

Особый интерес вызывает влияние на развитие БП широко использующихся в настоящее время липидоснижающих препаратов. Вывод о том, что использование статинов приводит к снижению заболеваемости БП [8], был расценен как преждевременный [12]. Наиболее важным стало исследование, проведенное в Дании [11], где были проанализированы все случаи первичной диагностики БП с 2001 по 2006 г. Авторы пришли к заключению, что использование статинов до развития заболевания не повлияло на риск БП, лишь непродолжительный их прием в течение менее года оказывал некоторое протективное действие.

© А.Ф. Василенко, Ю.С. Шамуров, 2012

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:7:65

Приведенные данные свидетельствуют о том, что вопрос о роли холестерина при БП остается не вполне ясным и требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — оценка обмена холестерина при БП.

Материал и методы

Обследовали 124 пациента, 55 мужчин и 69 женщин с БП, проходивших лечение в Челябинской областной клинической больнице с 2003 по 2011 г.

Диагноз БП ставился на основании критериев UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria. Критериями исключения из исследования были вторичный паркинсонизм (инсульт, черепно-мозговая травма средней и тяжелой степени тяжести в анамнезе), перенесенные онкологические заболевания, прием липидоснижающих препаратов.

Группу контроля составили 105 больных шейным и поясничным остеохондрозом, невротическими расстройствами, дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, а также здоровые жители Челябинской области.

Общая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Группа контроля соответствовала основной по возрасту, полу, соотношению сельских и городских жителей. 122 (98,3%) пациента получали противопаркинсоническое лечение: 79 — агонисты дофаминовых рецепторов, 50 — препараты леводопы, 4 — ингибиторы моноаминоксидазы Б, 24 — амантадины, 3 — ингибиторы катехол-о-метил трансферазы, 7 — холинолитики.

Забор крови для определения состояния липидного обмена проводили утром, после 12—14-часового голодания. Содержание в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов определяли ферментативным методом на биохимическом анализаторе Hitachi 902. Содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), ХС ЛПНП определяли расчетным методом по формуле W. Friedwald [5].

Таблица 1. **Общая характеристика обследованных**

Показатель	БП	Контроль
Общее число обследованных	124	105
Возраст, годы	55,2±10,9	53,8±9,3
Число больных, абс. %		
31—40 лет	9 (7,3)	9 (8,6)
41—50 лет	34 (27,4)	24 (22,9)
51—60 лет	45 (36,3)	43 (40,9)
61—70 лет	36 (29,0)	29 (27,6)
Мужчины/женщины, %	44/56	44/56
Городские/сельские жители, %	47/53	52/48
Длительность заболевания, годы	4,9±3,8	—

Таблица 2. **Показатели липидного спектра крови при БП и в группе контроля**

Показатель, ммоль/л	БП (n=124)	Контроль (n=105)
ХС	5,81±1,29	5,16±1,03**
ХС ЛПНП	4,06±1,26	3,54±1,04*
ХС ЛПОНП	0,61±0,35	0,72±0,47
ХС ЛПВП	1,37±0,31	1,33±0,37

Примечание. * — достоверность различий $p<0,05$; ** — достоверность различий $p<0,01$.

Результаты и обсуждение

Уровень ХС в группе пациентов с БП был достоверно выше, чем в группе контроля (табл. 2), он не коррелировал с длительностью заболевания, либо приемом какого-либо противопаркинсонического препарата. Подобные данные были получены при БП и в отношении ХС ЛПНП. У больных с БП был выявлен также более высокий уровень ХС ЛПНП, но достоверность различий между сопоставляемыми группами была не столь высокой. Нами не получено различий в уровне ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП крови между обеими группами.

Анализ распределения пациентов БП и группы контроля в зависимости от уровня холестерина крови и пола представлен в табл. 3. При БП наблюдалось значительно меньшее количество людей с низким уровнем ХС (до 5,1 ммоль/л) при сопоставлении с группой контроля. Это справедливо в отношении как мужчин, так и женщин. У мужчин с БП наибольшую группу составили пациенты с умеренным повышением уровня ХС от 5,2 до 6,1 ммоль/л — 38 (69,1%) человек, при этом количество больных с очень высокими цифрами общего ХС крови было небольшим: 5 (9,1%) — ниже, чем в группе контроля. У женщин с БП в 28 (40,6%) случаях наблюдался очень высокий (от 6,2 ммоль/л) уровень ХС крови, что и обусловило наличие статистически достоверной разницы между группами.

Проведенное нами исследование имело некоторые особенности в сравнении с предыдущими. Мы исключили из анализа пациентов, принимавших статины. В аналогичных исследованиях широкое распространение приема статинов в США и Европе существенно влияло на итоги исследования, что вызвало появление мнения [12] о недостаточной доказанности выводов некоторых исследований. Также особенностью работы явилось то, что 72,4% больных были моложе 61 года. Таким образом, результаты нашего исследования соответствуют данным, полученным в финском исследовании, в котором повышение риска развития БП при высоком уровне общего холестерина наблюдалось в возрастной группе до 55 лет.

Результаты настоящей работы и имеющиеся в литературе данные показывают, что в настоящее время мы еще не располагаем достаточными сведениями для того, что-

Таблица 3. **Распределение пациентов в группах исследования и контроля в зависимости от уровня холестерина крови**

Уровень холестерина, ммоль/л	Мужчины		Женщины		Всего	
	БП (n=55)	контроль (n=48)	БП (n=69)	контроль (n=57)	БП (n=124)	контроль (n=105)
До 5,1	21,8%	50,0%	26,1%	54,4%	24,2%	52,4%
5,2—6,1	69,1%	31,3%	33,3%	24,6%	49,2%	27,6%
От 6,2	9,1%	18,7%	40,6%	17,5%	26,6%	18,1%

бы сделать окончательные выводы о состоянии и значении липидного обмена в развитии БП. Противоречивые данные об уровне общего ХС при БП свидетельствуют в пользу отсутствия прямой связи между обменом холестерина и этиологией БП. Вместе с тем обнаружен более высокий уровень ХС и ХС ЛПНП при БП, чем в группе контроля. У женщин с БП очень высокий уровень ХС выявлялся чаще, чем в группе контроля (40,6 и 17,5% соответственно), в то время как у мужчин с БП наибольшую группу (69,1%) составили пациенты с умеренным повышением ХС крови. Поскольку БП встречается в популяции относительно редко (реже, чем, например, сердечно-сосудистая патология), то для получения более достоверных данных требуется проведение целенаправленных мультицентровых исследований липидного обмена при БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adibhatla R.M., Hatcher J.F.* Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. Subcell Biochem 2008; 49: 241—268.
2. *Bar-On P., Rockenstein E., Adame A. et al.* Effects of the cholesterollowering compound methyl-β-cyclodextrin in models of α-synucleinopathy. J Neurochem 2006; 4: 1032—1045.
3. *Cheng D., Jenner A.M., Shui G. et al.* Lipid pathway alterations in Parkinson's disease primary visual cortex. PLoS ONE 2011; 6: 2: 17299.
4. *de Lau L.M., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M.* Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol 2006; 164: 998—1002.
5. *Friedwald W.T., Levy R.S., Fredrickson D.S.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499—502.
6. *Hu G., Antikainen R., Jousilahti P. et al.* Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. Neurology 2008; 70: 1972—1979.
7. *Huang X., Chen P.C., Poole C.* APOE-ε2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. Neurology 2004; 62: 2198—2202.
8. *Huang X., Chen H., Miller W. C. et al.* Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 3: 377—381.
9. *Huang X., Abbott R.D., Petrovitch H. et al.* Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. Mov Disord 2008; 23: 1013—1018.
10. *Musanti R., Parati E., Lamperti E., Ghiselli G.* Decreased cholesterol biosynthesis in fibroblasts from patients with Parkinson disease. Biochem Med Metab Biol 1993; 49: 133—142.
11. *Ritz B., Manthripragada A.D., Qian L. et al.* Statin use and Parkinson's disease in Denmark. Mov Disord 2010; 25: 9: 1210—1216.
12. *Scigliano G., Ronchetti G., Girotti F.* Plasma cholesterol and Parkinson's disease: is the puzzle only apparent? Mov Disord 2010; 5: 659—664.
13. *Simon K.C., Chen H., Schwarzschild M., Ascherio A.* Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. Neurology 2007; 17: 1688—1695.