

А.С. Дудниченко

Л.В. Синявина

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

Харьковский областной
клинический онкологический
диспансер, Харьков, Украина

СПЕКТР ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Установлена взаимосвязь изменений спектра сывороточных липидов и характера заболевания молочной железы. Наиболее высокие значения липидов крови (общего холестерина и триглицеридов) зафиксированы при раке молочной железы. При диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента выявлены наиболее низкие значения показателей общего холестерина и его носителей — липопротеинов высокой и низкой плотности. Характер заболевания молочной железы оказывает более сильное влияние на липидный обмен, чем возраст и наличие менопаузы.

Ключевые слова: молочная железа, фиброзно-кистозная мастопатия, рак, фиброаденома, общий холестерин, триглицериды, липопротеиды.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) как о предраковом состоянии остается нерешенным [6]. Вместе с тем, риск перехода ФКМ в рак составляет 1,2–18%. В нашем исследовании была предпринята попытка рассмотреть ФКМ как предопухольное состояние: при мастопатии и раке молочной железы (РМЖ) существуют общие патогенетические механизмы и факторы риска. К последним относятся наличие предшествующих и сопутствующих заболеваний, связанных с изменением эндокринно-обменного состояния организма [9]. Указывается, что ожирение и гиперлипидемия могут повышать риск возникновения РМЖ у женщин только в период менопаузы [12, 14, 17]. Изменения липидного обмена при заболеваниях молочной железы (МЖ) описаны многими авторами [2, 4, 5, 11, 13, 15, 16]. Отмечено, что в плазме крови и эритроцитах уровень липидов с двойной связью намного выше у больных РМЖ, чем у здоровых женщин и у больных с ФКМ. Установлена корреляция между распространенностью опухоли (стадией процесса) и сниженным содержанием липидов крови. Рассматривается целесообразность учета липидного метаболизма и лечения дислипидпротеинемий в профилактике и лечении заболеваний МЖ [1, 7]. Есть сведения об особой роли липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при заболеваниях МЖ: повышенный уровень этой липопротеиновой фракции отмечается как при мастопатии, так и при РМЖ [13, 16]. Несмотря на то, что причина этих изменений до сих пор не выяснена, некоторые авторы предлагают считать ЛПВП одним из метаболических маркеров при РМЖ [18]. Данные экспериментальных исследований о состоянии липидного статуса при ФКМ немногочисленны и недостаточны.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение показателей липидного обмена у пациенток с предопухольными состояниями и РМЖ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 138 женщин (125 — с заболеваниями МЖ и 13 — без патологических процессов этой локализации). Обследование проводили после установления диагноза и до начала лечения. В зависимости от установленных диагнозов больные были разделены на 3 основные группы. В 1-ю были включены 17 больных с диагнозом РМЖ. В соответствии с классификацией TNM больные были распределены следующим образом: T1N0M0 — 6, T1N1M0 — 3, T2N0M0 — 8 человек. Средний возраст пациенток этой группы составил 44,6 года: 20–30 лет — 3, 31 год — 40 лет — 4, 41 год — 50 лет — 6, 51 год — 60 лет — 3, 61 год — 70 лет — 1. Во 2-ю группу вошли 11 больных с фиброаденомой МЖ (ФАМЖ) в возрасте от 17 лет до 41 года, средний возраст которых составил 36,1 года. В 3-ю группу включены 97 пациенток с диффузной ФКМ. Возраст обследуемых от 19 до 53 лет, средний возраст — 37,9 года. ФКМ с преобладанием железистого компонента была диагностирована у 18, фиброзного компонента — у 27, кистозного компонента — у 24, смешанная форма — у 28 пациенток.

В 4-ю (контрольную) группу включены 13 женщин, не предъявляющих жалоб, у которых не выявлено патологических изменений МЖ ни пальпаторно, ни с помощью дополнительных методов обследования (УЗИ, маммография). Возраст обследуемых данной группы — от 28 до 54 лет, средний возраст — 41 год.

В сыворотке крови обследуемых определяли показатели липидного и липопротеинового спектра — общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Содержание ОХ, ТГ, ЛПВП определяли с использованием ферментативного метода с помощью стандартных диагностикумов производства «DiaSystem Int» (Германия). Уровень холестерина ЛПВП определяли после осаждения фракций ЛПНП и ЛПОНП

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

гепарин-марганцевым реактивом. Расчет показателей ЛПНП и ЛПОНП проводили по общепринятым формулам [8].

С использованием статистических методов в работе решались следующие задачи: проверка гипотезы о нормальности выборки, сравнение средних двух выборок, регрессионный анализ зависимостей. Для решения перечисленных задач применяли традиционные статистические методы. В работе использовали критерий различимости — Z-тест, который соответствует обобщенному критерию Стьюдента. Значимости вычисленных коэффициентов корреляции оценивали по критерию Стьюдента, который рассчитывали с помощью общепринятых формул [3, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ зависимости липидного статуса организма от характера заболевания МЖ (табл. 1).

Таблица 1
Параметры липидного статуса у пациенток с заболеваниями МЖ

Группа	n	Показатели липидного статуса, ммоль/л				
		ТГ	ОХ	ЛПВП	ЛПОНП	ЛПНП
4-я	13	0,98 ± 0,12	4,89 ± 0,33	1,40 ± 0,11	0,45 ± 0,06	3,04 ± 0,32
1-я	17	1,51 ± 0,20	5,91 ± 0,29	1,55 ± 0,12	0,69 ± 0,09	3,10 ± 0,25
3-я	97	0,91 ± 0,09	4,38 ± 0,23	1,61 ± 0,15	0,43 ± 0,04	2,42 ± 0,24
2-я	11	0,87 ± 0,05	5,38 ± 0,32	1,58 ± 0,28	0,40 ± 0,02	3,40 ± 0,05

Согласно полученным данным у пациенток с заболеваниями МЖ выявлены определенные изменения в липидограммах. Уровень ОХ был выше у больных РМЖ или ФАМЖ в сравнении с таковым у здоровых женщин ($Z_{1-4} = 2,33\%$, $Z_{2-4} = 1,29$) или у пациенток с диффузной ФКМ ($Z_{1-3} = 9,51$, $Z_{2-3} = 4,14$). Наиболее высокие значения ОХ были у больных РМЖ. У пациенток с ФКМ уровень ОХ был снижен ($Z_{3-4} = 2,53$). Уровень ТГ у пациенток с опухолями МЖ также отличался от физиологического, а у пациенток с ФКМ оставался в пределах нормы. Однако изменения содержания ТГ при РМЖ и ФАМЖ были разнонаправленными ($Z_{1-2} = 3,09$): в 1-й группе этот показатель возрастал ($Z_{1-4} = 2,69$, $Z_{1-3} = 7,28$), во 2-й — имел тенденцию к снижению. Известно, что с увеличением возраста содержание в сыворотке крови липидных фракций [5, 7] повышается, поэтому можно предположить, что повышение уровня ТГ у больных 1-й группы по сравнению с остальными обследованными в определенной степени зависит от их большего среднего возраста. В то же время уровень ОХ у больных 1-й и 2-й групп был практически одинаков, хотя средний возраст был больше у больных РМЖ. Вероятно, повышение содержания ОХ у этих больных обусловлено в первую очередь именно наличием опухоли.

Содержание ЛПВП у больных всех обследованных групп и у женщин без патологии МЖ было практически одинаковым (см. табл. 1). Изменение уровня ЛПОНП было аналогичным таковому ТГ: повышение у больных РМЖ ($Z_{1-4} = 2,53$, $Z_{1-3} = 7,37$) и снижение у больных с ФАМЖ ($Z_{1-2} = 3,10$). Средние показатели ЛПНП у больных РМЖ или с ФАМЖ практически не

отличались от таковых у здоровых женщин ($Z_{1-4} = 0,15$, $Z_{2-4} = 0,50$), у пациенток с ФКМ — были сниженными ($Z_{3-1} = 1,97$, $Z_{3-2} = 2,42$, $Z_{3-4} = 1,67$).

В целом, полученные данные позволяют считать, что липидный статус организма и характер заболевания МЖ в определенной степени взаимосвязаны. При РМЖ были отмечены повышенные уровни ОХ, ТГ и ЛПОНП, при ФАМЖ — повышенный уровень ОХ и сниженный — ТГ и ЛПОНП, при ФКМ — сниженный уровень ЛПНП. Уровень ЛПВП не изменялся (относительно нормальных показателей) при всех заболеваниях МЖ.

Был изучен также характер зависимости липидного статуса организма от гистологической формы диффузной ФКМ (табл. 2, 3). Наиболее существенные отличия липидного спектра сыворотки крови отмечены в подгруппе с преобладанием железистого компонента: достоверно более низкий уровень ОХ, ЛПВП по сравнению с аналогичным показателем в других подгруппах; сниженный уровень ЛПНП по сравнению с таковым при ФКМ с преобладанием фиброзного или кистозного компонента. Уровень ТГ в этой подгруппе был достоверно выше, чем при фиброзной, и ниже, чем при кистозной ФКМ.

При смешанных ФКМ, возможно, основное влияние на липидный статус оказывает наличие же-

Таблица 2
Параметры липидного статуса в группе пациенток с диффузной ФКМ

Форма ФКМ	Показатели липидного статуса, ммоль/л				
	ТГ	ОХ	ЛПВП	ЛПОНП	ЛПНП
С преобладанием железистого компонента (n = 18)	1,02 ± 0,10	3,70 ± 0,14	1,07 ± 0,05	0,47 ± 0,05	2,17 ± 0,08
С преобладанием фиброзного компонента (n = 27)	0,89 ± 0,04	5,03 ± 0,09	1,50 ± 0,04	0,41 ± 0,02	3,12 ± 0,08
С преобладанием кистозного компонента (n = 24)	1,35 ± 0,04	4,94 ± 0,09	1,77 ± 0,06	0,48 ± 0,02	2,80 ± 0,09
Смешанная (n = 28)	1,20 ± 0,04	4,86 ± 0,09	2,04 ± 0,07	0,55 ± 0,02	2,48 ± 0,09

Таблица 3
Результаты Z-теста для оценки значимости различий в параметрах липидного статуса в зависимости от формы диффузной ФКМ

Варианты сравнения	Показатели липидного статуса, ммоль/л				
	ТГ	ОХ	ЛПВП	ЛПОНП	ЛПНП
Z (жел.-фибр.)	1,91*	2,7*	2,15*	0,43	2,48*
Z (жел.-кист.)	1,65*	1,80*	1,66*	0,62	2,01*
Z (жел.-смеш.)	0,11	2,42*	3,48*	0,58	0,79
Z (фибр.-кист.)	0,48	0,13	0,15	0,24	0,26
Z (фибр.-смеш.)	2,54*	0,43	1,83*	1,36	1,34
Z (кист.-смеш.)	2,17*	0,34	1,46	1,67*	1,28

* Различие достоверно.

лезистого компонента. При ФКМ железистой и смешанной формах уровни ТГ практически не отличались, а уровень ОХ при смешанной форме ФКМ, хотя и был выше по сравнению с железистой, но ниже, чем при фиброзной или кистозной ФКМ. Содержание ЛПНП у пациенток с мастопатией железистой и смешанной формы также не имело выраженных различий, однако существенно отличались уровни ЛПВП. Липидограммы пациенток с фиброзной и кистозной формой диффузной ФКМ очень схожи между собой и с липидограммами па-

циенток с опухолями МЖ. Таким образом, анализируя особенности сывороточного липидного спектра у больных с ФКМ в зависимости от преобладания патологического компонента, следует выделить группу пациенток с преобладанием железистого компонента, в которой фиксировался наиболее низкий уровень ОХ и его носителей (ЛПВП и ЛПНП). Полученные данные позволяют предположить наиболее высокий уровень биосинтетических процессов с использованием липидных компонентов крови в МЖ при железистом типе диффузной ФКМ.

Проведен корреляционный анализ показателей липидного профиля с наличием менопаузы (табл. 4, 5). Полученные данные свидетельствуют, что известные ожидаемые корреляции липидных показателей с менопаузой [1, 5, 7] сохраняются только для ТГ и ЛПОНП. Повышения уровня ОХ в постменопаузе, характерное для здоровых женщин, у обследуемых пациенток с заболеваниями МЖ не наблюдалось. Это относится и к содержанию основных носителей холестерина — ЛПНП и ЛПВП. У пациенток с РМЖ в предменопаузе отмечалась обратная корреляция возраста с содержанием ЛПВП. Полученные данные свидетельствуют, что характер заболевания МЖ оказывает более сильное влияние на липидный обмен, чем возраст и наличие менопаузы, что согласуется с положением о важной роли липидного обмена в патогенезе опухолевых заболеваний [6, 12, 15, 17].

Таблица 4
Значения коэффициентов корреляции между возрастом пациенток и уровнем липидов и липопротеинов в сыворотке крови (предменопауза)

Диагноз	Показатели липидного статуса, ммоль/л				
	ТГ	ОХ	ЛПВП	ЛПОНП	ЛПНП
РМЖ	0,65*	0,12	-0,44*	0,58*	0,29
ФКМ	0,48*	0,32	-0,18	0,43*	0,38
ФАМЖ	0,58*	0,24	-0,27	0,51*	0,31

* Здесь и в табл. 5 наличие корреляционной зависимости.

Таблица 5
Значения коэффициентов корреляции между возрастом пациенток и уровнем липидов и липопротеинов в сыворотке крови (постменопауза)

Диагноз	Показатели липидного статуса, ммоль/л				
	ТГ	ОХ	ЛПВП	ЛПОНП	ЛПНП
РМЖ	0,47*	-0,16	0,29	0,39	0,09
ФКМ	0,45*	0,08	0,13	0,28	0,16
ФАМЖ	0,39	0,13	0,18	0,31	0,06

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдова М. Результаты заместительной гормональной терапии климаксом с учетом липидного метаболизма. *Акушер гинекол* 1999; **5**: 61–2.
2. Васильев ДА, Коваленко ИГ, Берштейн ЛМ. Эстроген-зависимая пероксидаза и гормональный канцерогенез. *Вопр онкол* 1999; **45** (4): 355–60.
3. Гмуран ВЕ. Теория вероятностей и математическая статистика. Москва: Высш шк, 1972. 368 с.
4. Кальнова НЮ, Пальмина НП. Изменение фосфолипидного состава и антиокислительной активности липидов плазмы крови больных с опухолями молочной железы без и после радиационного лечения. *Вопр мед химии* 1981; **27** (4): 510–3.
5. Коваленко ИГ, Берштейн ЛМ. Липопротеидлипаза: свойства, изменение активности с возрастом и при некоторых неинфекционных заболеваниях человека. *Вопр мед химии* 1996; **42** (1): 3–9.

6. Левшин ВФ. Оценка влияния отдельных факторов на риск развития рака молочной железы. *Вопр онкол* 1988; **34** (9): 1055–8.

7. Малая ЛТ, Жмуро АВ. Современные подходы к медикаментозному лечению дислипидопроteinемий. *Харьк мед журн* 1996; **1–2**: 30–5.

8. Рифаи Н, Варник Г. Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипопротеинов. Москва: Фармарус принт 1997: 425–7.

9. Семиглазов ВФ, Веснин АГ, Моисеенко ВМ. Минимальный рак молочной железы СПб; Гиппократ, 1992. 240 с.

10. Уилкс С. Математическая статистика. Москва: Наука, 1967. 632 с.

11. Хасханова ЛХ, Пиддубный МИ, Гурьев ТД. Мастопатия и гинекологические заболевания. *Акушер гинекол* 1998; **1**: 57–61.

12. Эседова ТМС, Эседова АЭ, Насруллаева НХ и др. Показатели липидного обмена в перименопаузе в норме и при патологии щитовидной железы. *Клин лаб диагностика* 2000; **6**: 10–3.

13. Bani LA, Williams CM, Boulter PS, et al. Plasma lipids and prolactin in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 1986; **5**: 439–46.

14. Boyd NF, Connely P, Lynch H, et al. Plasma Lipids, Lipoproteins, and Familial Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1995; **11**: 401–3.

15. Dargel R. Lipid peroxidation — a common pathogenesis mechanism? *Exp Toxic Pathol* 1992; **44** (2): 169–81.

16. Goodwin PS, Miller A, Del Giudice ME, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and dietary fat intake in women with cyclic mastopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179** (2): 430–7.

17. McConathy WJ, Alaupovic P. The effect of estrogens on the plasma lipoprotein system in premenopausal and postmenopausal women. *Hormones and Vascular Disease*. London; Pitman Medical Books 1981: 319–30.

18. Tall A. Plasma cholesterol ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993; **266** (12): 13364–9.

RANGE OF BLOOD LIPIDS AND LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH MAMMARY DISEASES

A.S. Dudnichenko, L.V. Siniavina

Summary. The paper presents findings of research into interrelation between changes in the range of serum lipids and the character of mammary disease. The highest levels of blood lipids (total cholesterol and triglycerides) are characteristic of breast cancer; diffuse mastopathy with prevalence of glandular component feature lower levels of total cholesterol and cholesterol carriers — high- and low-density lipoproteins. The character of the mammary disease exerts more a pronounced effect on the lipid metabolism compared to the age and presence of menopause.

Key Words: mammary gland, diffuse mastopathy, cancer, fibroadenoma, total cholesterol, triglycerides, lipoproteins.

Адрес для переписки:

Дудниченко А.С.
61070, Харьков, Померки-70, ул. Лесопарковая, 2
Харьковский областной клинический онкодиспансер
E-mail: alex@khocod.kharkov.ua