

УДК 618.1-006-018:612.015.1

ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ

Франциянц Е.М., Верескунова М.И., Кечеджиева Э.Э., Кечеджиева С.М., Черярина Н.Д.
 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
 Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Изучены некоторые показатели метаболического синдрома у женщин с патологией рака молочной железы и сочетанной патологией рака молочной железы и миомы матки постменопаузального и перименопаузального периодов. Выявлено, что у больных раком молочной железы в самостоятельном варианте имеются нарушения в антропометрических показателях и липидном спектре сыворотки крови (абдоминальное ожирение, изменение липидограммы крови, повышенный уровень натощак глюкозы и инсулина, свидетельствующий о наличии инсулинорезистентности, сочетание соматической патологии с преобладанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца), тогда как у женщин с сочетанной патологией (рак молочной железы и миома матки) ни антропометрические показатели, ни данные липидного обмена не выходили за пределы нормативных значений. Однако на основании выявленных принципиальных отличий метаболического фона пока нельзя дать однозначного ответа на вопрос: являются ли пременопаузальный и постменопаузальный рак разными заболеваниями или одной болезнью.

Ключевые слова: рак молочной железы в сочетании с миомой матки, метаболический синдром

MANIFESTATIONS OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH BREAST CANCER WHEN COMBINED WITH UTERINE MYOMA

Francijanc E.M., Vereskunova M.I., Kechedzhieva E.E., Kechedzhieva S.M., Cherjarina N.D.
 FSBI «Rostov research Institute of Oncology» of the Ministry of health of Russia, Rostov-on-Don,
 e-mail: super.gormon@yandex.ru

Studied some parameters of metabolic syndrome in women with pathology of breast cancer and combined pathology of breast cancer and uterine fibroids postmenopausal and perimenopausal periods. The results revealed that patients with breast cancer have an independent form violations in anthropometric indices and lipid spectrum of blood serum (abdominal obesity, changes of blood lipids, elevated levels of fasting glucose and insulin levels, indicating the presence of insulin resistance, a combination of somatic pathology with a prevalence of arterial hypertension and ischemic heart disease), whereas in women with combined pathology (breast cancer and uterine cancer) none of the anthropometric indicators, no data of lipid metabolism were within normative values. However, based on the identified fundamental differences in the metabolic background while it is impossible to give a definite answer to the question are premenopausal and postmenopausal cancer different diseases or one disease.

Keywords: breast cancer in combination with uterine cancer, metabolic syndrome

Частота рака молочной железы имеет два пика – это 45–50 лет и свыше 55 лет, т.е. периоды перименопаузы и постменопаузы. Это в свое время послужило основанием для предположения о двух типах рака, соответствующих этим периодам. А различная реакция на эстрогены при этих двух типах рака молочной железы поставила вопрос: пременопаузальный и постменопаузальный рак – одна болезнь или две? И при таком разграничении неизбежно возникает другой вопрос: имеется ли два типа метаболического фона, на котором они возникают [4]? В 90-е годы XX столетия в онкологии прочно завоевала место концепция «метаболического синдрома», в истории формирования которой особую значимость имели исследования В.М. Дильмана и Я.В. Бохмана. Именно они впервые указали на тесную взаимосвязь метаболического синдрома, как маркера внегонадного стероидогенеза, и рака органов репродуктивной системы.

Вместе с тем конкретизация клинических и метаболических нарушений, как проявлений метаболического синдрома

при раке органов репродуктивной системы, в настоящее время не завершена.

К сегодняшнему моменту нет единого мнения о первопричине возникновения метаболического синдрома – является ли это состояние предопределенным генетически или развивается исключительно вследствие воздействия факторов внешней среды [6].

Ряд исследователей полагает, что развитие метаболического синдрома обусловлено существованием одного или группы взаимодействующих между собой генов, которые могут одновременно стимулировать развитие всех компонентов синдрома [2]. Общепринятой считается патогенетическая модель, принятая в 1999 году на симпозиуме, посвященном метаболическому синдрому, одновременно учитывающая и влияние генетических факторов (олиго- и полигенное) и воздействие среды [9]. Комплекс причин: генетические дефекты, средовые влияния – в итоге реализуется в развитии ключевого патогенеза метаболического синдрома, причиной которого, наряду с перечисленными факторами, могут быть гормональные и метаболические нарушения [7].

В процессе старения в организме закономерно происходит увеличение содержания жира вне зависимости от того, наблюдается или не наблюдается увеличение массы тела. Возрастное ожирение связано не только и не столько с нарушением регуляции аппетита, сколько с существенными нарушениями в энергетическом обмене, которые и создают условия для повышенного накопления жира даже при сбалансированном по калорийности питании. В результате регуляторный тип ожирения дополняется метаболическим типом ожирения. Этот процесс имеет фундаментальное значение не только для механизма формирования ожирения, но и детерминированных с ним болезней. С точки зрения гормонзависимых опухолей, какими считается рак молочной железы, особую значимость приобретает феномен увеличения при ожирении биотрансформации андростендиона в эстрон. Таким образом, увеличение индекса массы тела в постменопаузе становится фактором риска чрезмерной продукции эстрогена, а отсюда и такого метаболита, как 16 α -гидроксистерон [1].

Очевидно одно, формируется убедительная точка зрения в отношении возрастающего онкологического риска у женщин постменопаузального периода в связи с метаболическим синдромом.

Мы не встретили исследований, посвященных изучению показателей, формирующих метаболический синдром, конкретно у женщин постменопаузального или перименопаузального возраста. А это, с нашей точки зрения, актуально для выяснения патогенеза гиперпластических процессов в органах женской репродуктивной системы.

Целью настоящей работы явилось изучение некоторых параметров организма, характеризующих метаболический синдром, у больных раком молочной железы в самостоятельном варианте и при сочетании с миомой матки.

Материалы и методы исследования

Контрольную группу составили 37 больных раком молочной железы. Медиана возраста составила $58,3 \pm 1,8$. Основную группу составили 36 женщин, имеющих сочетанную патологию: рак молочной железы и сопутствующую миому матки. Медиана возраста в основной группе составила $52,3 \pm 2,1$. У 24 больных контрольной группы и 25 женщин основной установлена II (А и В) стадия рака молочной железы, III А стадию рака имели соответственно 13 и 11 больных. В качестве группы сравнения была обследована 21 условно здоровая женщина соответствующей возрастной группы.

Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, полученной натощак после 14-часового голодания, определяли ферментативным методом с помо-

щью стандартных наборов «Ольвекс-диагностикум» (С.-Петербург). Расчетным путем вычисляли концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) по формуле

$$\text{ХС-ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС-ЛПВП}).$$

Инсулин определяли с помощью ИФА. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: вес в кг, деленный на квадрат роста в м.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $P < 0,05$ принимали как значимый.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты некоторых антропометрических данных больных контрольной и основной групп представлены в табл. 1.

Найдено, что в контрольной группе 23 больных (62,2%) имели повышенный на 39,4% относительно показателя у здоровых доноров индекс массы тела, и только у 14 (37,8%) больных этот показатель находился в пределах возрастной нормы. При изучении показателя отношения объема талии и бедер (ОТ/ОБ), который у этих больных превышал нормативные значения на 26,7%, было установлено, что женщины страдали абдоминальным (висцеральным) типом ожирения. У 26 (70,3%) больных имело место наличие артериальной гипертензии, причем у 11 больных этот диагноз был зафиксирован в истории болезни, а 15 женщин к врачу по этому поводу не обращались и лечение проводили периодически самостоятельно.

В отличие от больных контрольной группы, 32 (88,9%) женщины с сочетанной патологией (рак молочной железы и миома матки) имели антропометрические показатели, не выходящие за пределы нормативных показателей. Только у 4 (11,1%) больных индекс массы тела превышал значения здоровых доноров на 23,9%.

Соотношение объема талии и бедер (ОТ/ОБ), которое у этих больных превышало нормативные значения лишь на 13,3%, не могло свидетельствовать об абдоминальном (висцеральном) типе ожирения у этих женщин. В данном случае могла идти речь только об ожирении 2 степени.

Наличие нестойкой артериальной гипертензии зафиксировано у 12 (33,3%) из обследованных больных основной группы, которое связывали с возникновением перименопаузы. Женщины отмечали периодические подъемы давления, часто связываемые с изменением погоды или стрессорным состоянием. Однако ни одна из этих больных основной группы не состояла на учете у терапевта по поводу гипертонии.

Результаты изучения липидного спектра сыворотки крови больных представлены в табл. 2.

Оказалось, что у всех женщин контрольной группы имело место нарушение липидного обмена. Так, уровень общего холестерина в крови больных раком молочной железы при самостоятельном варианте развития был повышен на 34,9%, триглицеридов – на 38,5%, уровень липопротеидов низкой плотности – 37% при уменьшении на 43,8% содержания в крови липопротеидов высокой плотности. Уровень глюкозы у этих больных натощак превышал верхнюю границу нормы у 27 из 37 (73%) больных раком молочной железы. Содержание инсулина в крови натощак было повышено у 22 (59,5%) больных контрольной группы. Вместе с тем диагноз сахарного диабета был зафиксирован в истории болезни только у 9 (24,3%) из обследованных женщин.

Ни у одной из обследованных больных основной группы не обнаружено состояния дислипидемии, а также толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности (табл. 2).

Заключение

Совокупность выявленных нарушений липидного обмена у большинства женщин контрольной группы, абдоминальное ожирение, повышенный уровень натощак глюкозы и инсулина, свидетельствующий о наличии инсулинорезистентности, сочетание соматической патологии с преобладанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца позволили нам сделать вывод о наличии практически у 2/3 больных раком молочной железы признаков метаболического синдрома.

Метаболический синдром определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Кроме того, у боль-

ных с метаболическим синдромом отмечают предрасположенность к развитию ряда других состояний, включая сахарный диабет 2 типа и некоторые формы рака [10]. Практически все составляющие метаболического синдрома: абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, атеросклероз/ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение гемостаза, микроальбуминурия, гиперандрогения – являются установленными факторами риска развития этих заболеваний [3]. Всероссийским научным обществом кардиологов для диагностики метаболического синдрома были приняты критерии американской программы Adult Treatment Panel III (АТР III) [7]. Согласно этому документу для установления диагноза метаболического синдрома необходимо наличие трех или более из шести нижеприведенных критериев:

- гипергликемия натощак: уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- абдоминальное ожирение: ОТ > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин;
- гипертриглицеридемия: уровень ТГ плазмы крови $\geq 1,7$ ммоль/л;
- низкий уровень холестерина ЛПВП $< 1,04$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин;
- АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.
- инсулинорезистентность.

Таким образом, на основании нашего исследования можно выделить пять компонентов, входящих в состав метаболического синдрома, являющихся фоном развития рака молочной железы и, вероятно, связанных с повышенным риском развития рака молочной железы у постменопаузальных больных контрольной группы. Вместе с тем мы не обнаружили ни одного из указанных факторов у больных основной группы, большинство из которых находилось в состоянии перименопаузы.

Таблица 1

Антропометрическая характеристика больных и показатели артериального давления

Группы	ИМТ (кг/м ²)	ОТ (см)	ОБ (см)	ОТ/ОБ	АД сист. (мм рт.ст.)	АД диаст. (мм рт.ст.)
Здоровые доноры (n = 21)	26,4 ± 0,8	85,4 ± 1,6	112,7 ± 2,4	0,75 ± 0,06	121,1 ± 1,4	78,3 ± 2,2
Больные контрольной группы (n = 37)	36,8 ± 3,7 ¹	121,6 ± 4,7 ¹	134,1 ± 2,7 ¹	0,95 ± 0,04 ¹	162,2 ± 10,3	97,8 ± 4,1
	26,6 ± 1,2 (n = 14)	87,5 ± 2,1 (n = 14)	110,1 ± 1,4 (n = 14)	0,79 ± 0,03 (n = 14)	120,9 ± 10,3 (n = 11)	85,5 ± 7,2 (n = 11)
Больные основной группы (n = 36)	32,7 ± 2,5 ¹	109,3 ± 1,9 ¹	127,1 ± 1,8 ¹	0,85 ± 0,06 ¹	142,2 ± 7,5	90,8 ± 5,1
	25,2 ± 2,1 (n = 32)	84,7 ± 2,3 (n = 14)	114,2 ± 1,5 (n = 32)	0,74 ± 0,1 (n = 32)	121,1 ± 8,3 (n = 24)	78,5 ± 7,2 (n = 24)

Примечание. ¹ – достоверно по отношению к группе здоровых доноров (P < 0,05); ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер.

Таблица 2

Показатели липидного спектра крови и уровня глюкозы у больных контрольной и основной групп

Группы	ОХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	Глюкоза натощак (ммоль/л)	Инсулин натощак (ммоль/л)
Здоровые доноры	4,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	2,7 ± 0,1	1,6 ± 0,08	4,5 ± 0,3	5,2 ± 0,4
Больные контрольной группы	5,8 ± 0,2 ¹	1,8 ± 0,1 ¹	3,7 ± 0,2 ¹	0,9 ± 0,06 ¹	6,4 ± 0,2 ¹ (n = 27)	12,7 ± 2,3 ¹ (n = 22)
Больные основной группы	4,1 ± 0,2	1,4 ± 0,1	2,6 ± 0,2	1,7 ± 0,05	3,5 ± 0,3	6,1 ± 0,5

Примечание. ¹ – достоверно по отношению к группе здоровых доноров (P < 0,05); ОХС – общий холестерин сыворотки крови; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Являются ли полученные нами результаты ответом на вопрос: пременопаузальный и постменопаузальный рак – одна болезнь или две? На первый взгляд, естественно, являются, так как выявлены принципиальные отличия метаболического фона. С другой стороны, наличие метаболического синдрома у большинства женщин контрольной группы и отсутствие признаков такового у больных основной группы может свидетельствовать о наличии двух типов метаболического фона, на котором возникает самостоятельно развивающийся рак молочной железы и рак молочной железы в сочетании с гиперпластическим процессом в матке.

Очевидно, с позиций приведенных показателей нецелесообразно делать серьезные выводы, так как понятие метаболического синдрома включает значительно более широкий спектр составляющих [8].

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Степанова Е.В., Бабаева Н.А., Ивашина С.В., Саратян А.А. / Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. <http://www.rosoncweb.ru/congress/ru/09/24.htm>.
2. Бойцов С.А., Голощапов А.В. Связь основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома со степенью нарушения углеводного обмена и выраженностью абдоминального ожирения у мужчин. // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 32–39.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–60.
4. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Ленинград: Медицина, 1983. – 408 с.
5. Казека Г.Р. Метаболический синдром. «Врачебный практикум». – Новосибирск, 2002. – 50 с.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – Т. 4 (1). – С. 18–31.
7. Ройдберг Г.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕД – пресс-информ, 2007. – 224 с.
8. Ружаткина Л.А., Ружаткин Д.С. Интегральный сердечно-сосудистый риск: метаболический синдром и дисфункция щитовидной железы // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4 (64). – С. 11–16.
9. Borch-Johnsen K. The new classification of diabetes mellitus and IGT: a critical approach // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2001. – Vol. 109. Suppl 2. – P. 86–93.

10. Grundy S., Brewer H., Cleeman J. et al. For the Conference participants. Definition of metabolic syndrome. / Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 433–438.

References

1. Ashrafjan L.A., Harchenko N.V., Stepanova E.V., Babaeva N.A., Ivashina S.V., Saratjan A.A. / Rak vulvy: jetiopatogeneticheskaja koncepcija. <http://www.rosoncweb.ru/congress/ru/09/24.htm>.
2. Bojcov S.A., Goloshhapov A.V. Svjaz osnovnyh parametrov metabolicheskogo serdechno-sosudistogo sindroma so stepenju narusheniya uglevodnogo obmena i vyrazhennostju abdominalnogo ozhireniya u muzhchin. // Arterialnaja gipertenzija. 2003. T. 9, no. 2. pp. 32–39.
3. Butrova S.A. Metabolicheskij sindrom: patogenez, klinika, diagnostika, podhody k lecheniju // Russkij medicinskij zhurnal. 2001. T. 9, no. 2. pp. 56–60.
4. Dilman V.M. Jendokrinologicheskaja onkologija. Leningrad: Medicina, 1983. 408 p.
5. Kazeka G.R. Metabolicheskij sindrom. «Vrachebnij praktikum». Novosibirsk, 2002. 50 p.
6. Perova N.V., Metelskaja V.A., Mamedov M.N., Oganov R.G. Metody rannego vyjavlenija i korekcii metabolicheskogo sindroma // Profilaktika zaboolevanij i ukreplenie zdorovja. 2001. T. 4 (1). pp. 18–31.
7. Roidberg G.E. Metabolicheskij sindrom. M.: MED press-inform, 2007. 224 p.
8. Rujatkina L.A., Rujatkin D.S. Integralnyj serdechno-sosudistyj risk: metabolicheskij sindrom i disfunkcija shhitovidnoj zhelezy // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2010. no. 4 (64). pp. 11–16.
9. Borch-Johnsen K. The new classification of diabetes mellitus and IGT: a critical approach // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001. Vol. 109. Suppl 2. pp. 86–93.
10. Grundy S., Brewer H., Cleeman J. et al. For the Conference participants. Definition of metabolic syndrome. / Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. 2004. Vol. 109. pp. 433–438.

Рецензенты:

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, зав. лабораторией изыскания новых противоопухолевых средств, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.