

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО
И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ КАК МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ПРЕДИКТОРЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГИДРАНОВИЧ А.В., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЛУД Н.Г.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Резюме. Изучение особенностей обменов углеводов и липидов у больных раком молочной железы (РМЖ) позволяет выделить некоторые показатели в качестве метаболических предикторов наличия заболевания. Установлено, что изменения триглицеридов у больных раком молочной железы невелики, что обусловлено активным гликолизом. Гиперальфахолестеролемия наблюдается у 7-15% больных РМЖ, нормоальфахолестеролемия – у 39-56% больных, что может быть следствием действия эстрогенов. У 94–96% больных раком молочной железы 1-3 стадий и у 72% больных РМЖ 4 стадии встречается гипербетахолестеролемия разной степени, что в условиях эстрогениндуцированного синтеза ЛПВП позволяет опухолевым клеткам использовать холестерол для клеточного деления.

При доброкачественных заболеваниях отмечено уменьшение относительного содержания миристиновой кислоты (14:0) в 8,17 раз по сравнению со здоровыми женщинами, при раке – в 1,16-2,20 раза, отмечено увеличение относительного содержания олеиновой кислоты (18:1). Установлены граничные значения для предикторов рака молочной железы. Разработан диагностический алгоритм. Для раннего выявления рака молочной железы следует определять в крови триаду: активность АМФ, содержание холестерола ЛПВП, относительное содержание арахидоновой кислоты и рассчитывать первую дискриминантную функцию. Для уточнения стадии

заболевания необходимо сочетанно применять результаты дискриминантного анализа и логистического моделирования.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболические предикторы, липиды.

Abstract. The investigation of lipids and carbohydrates metabolism peculiarities in breast cancer patients permits to choose some indices as the metabolic predictors of the disease. It was found out that the changes of triglycerides were small because of the active glycolysis in malignant cells. Hyperalphalipoproteinemia was noted in 7-15% of breast cancer patients, normoalphalipoproteinemia was observed in 39-56% of breast cancer patients, that could result from estrogens' action on HDL synthesis. In benign breast diseases 8,17 times reduction of myristic acid relative content was observed and in breast cancer – 1,16-2,20 times reduction was noted compared with that in healthy women. Oleic acid relative content was higher in breast cancer patients.

The marginal values for breast cancer predictors were determined and the diagnostic algorithm was worked out. For the early detection of breast cancer the activity of AMF, HDL cholesterol and arachidonic acid relative content should be determined in blood. To define more precisely the stage of the disease the discriminant analysis and logistic modelling should be combined.

Key words: breast cancer, metabolic predictors, lipids

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра онкологии - Гидранович А. В.

Процессы канцерогенеза и прогресс опухолей тесным образом зависят от путей метаболизма липидов и углеводов. Эти метаболические пути обеспечивают злокачественные клетки энергией и пластическими материалами [1, 2, 3]. Злокачественная опухоль с одной стороны конкурирует с нормальными тканями организма за метаболические ресурсы, а с другой

стороны, отягощает организм «метаболическим бременем», связанным с необходимостью утилизировать продукты жизнедеятельности злокачественных клеток [4].

Эти взаимодействия приводят к изменению нормальных метаболических функций организма.

Изучение метаболических проявлений системного действия злокачественной опухоли на организм позволяет рассматривать изменение активности ферментов, содержания субстратов и продуктов ферментативных реакций в качестве «метаболических маркеров» злокачественного роста [5, 6].

Актуальным является изучение возможности применения определенных метаболических маркеров или их констелляций в процессе диагностики злокачественных новообразований, а также в качестве дополнительного параметра для установления клинически невыявляемых микрометастазов и риска прогрессирования злокачественного процесса. Для решения данных задач используется как поиск новых метаболических маркеров, так и применение многофакторного математического анализа [7].

Методы

Проведено обследование 162 больных раком молочной железы, проходивших лечение в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» с 2005 по 2008 гг., 12 пациенток находящихся на диспансерном наблюдении более 5 лет после проведенного радикального лечения РМЖ, 9 больных доброкачественными гиперпластическими заболеваниями молочной железы и 18 здоровых женщин контрольной группы соответствующего возраста.

Обследование и лечение больных раком молочной железы проводилось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 80 от 9 февраля 2007 г. об утверждении клинических протоколов «Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями».

Выполнено исследование дизайна случай контроль. Выделение подгрупп проводили, учитывая заключительный клинический диагноз и стадию заболевания (табл. 1).

Таблица 1- Исследуемые группы

Группы обследованных	Количество обследованных	Исследуемые показатели
Контрольная группа (здоровые женщины старше 45 лет)	18 чел.	1. Показатели липидного обмена: ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП. 2. Спектр жирных кислот. 3. Активность АМФ в сыворотке крови. 4. Активность ГГТ в сыворотке крови. 5. Активность ферментов гликолиза в сыворотке крови. 6. Содержание в сыворотке крови эстрадиола, эстриола и пролактина.
Больные раком молочной железы 1 стадии (T ₁ N ₀ M ₀).	48 чел.	
Больные раком молочной железы 2 стадии (T ₀ N ₁ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀ , T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀).	60 чел.	
Больные раком молочной железы 3 стадии (T ₀ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₀ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₂ M ₀ , T ₄ N ₀ M ₀ , T ₄ N ₁ M ₀ , T ₄ N ₂ M ₀ , T _{любая} N ₃ M ₀).	40 чел.	
Больные раком молочной железы 4 стадии (T _{любая} N _{любая} M ₁).	14 чел.	
Больные доброкачественной железистой гиперплазией молочной железы (фиброаденома, очаговый фиброаденоматоз) – группа «доброкачественные заболевания»	9 чел.	
Лица, более 5 лет состоящие на учете в III клинической группе по поводу радикально пролеченного рака молочной железы – группа «отдаленные сроки после лечения».	12 чел.	

После хирургического лечения производилось уточнение диагноза и выставлялся окончательный клинический диагноз согласно правилам стадирования злокачественных опухолей на основании pTNM [8, 9].

Материалом для исследования служила сыворотка крови. Венозную кровь получали при венепункции в асептических условиях натошак и переносили в сухую пробирку. После ретракции сгустка на холоде при температуре 4°С проводили центрифугирование при 1500 об/мин в течение 15 мин. Полученную сыворотку, не имеющую признаков гемолиза, делили на аликвоты и замораживали в низкотемпературной холодильной установке при температуре -18°С, где хранили до исследования. Забор материала проводился до начала лечения и после окончания хирургического этапа лечения при

отсутствии осложнений со стороны послеоперационной раны в день снятия швов до выполнения любых манипуляций.

Биохимические исследования сыворотки крови проводили при помощи биохимического анализатора «Screen Master» и стандартных диагностических наборов: для определения концентрации глюкозы – Cormay Liquick Cor-GLUCOSE 120, гаммаглутамилтрансферазы – Liquick Cor-GGT 60, триглицеридов – Cormay TG 120, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – по расчетной формуле, согласно методике Rifting. Активность аутокринного фактора подвижности (AMF) в сыворотке крови определяли по методу Bruns и Hinsberg, активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови по методу Howell, активность фруктозо-1,6-бисфосфатаальдозазы по методу Bruns. Жирнокислотный спектр липидов сыворотки крови определяли с помощью газового хроматографа «Цвет 500М» с пламенно-ионизационным детектором и насадочной колонкой длиной 2м, набитой реоплекс 400.

Температурный режим программировался в интервале от 180 до 200°C в следующем режиме: (180°C – 250 с; 190°C – 800 с; 200°C – 1700 с). Расход газаносителя (гелия) 40 л/ч. Регистрация результатов и математический обсчет хроматограмм производились на системе автоматического обсчета САА 06-03. Выполнялся анализ содержания индивидуальных жирных кислот в образцах по соотношению площадей пиков хроматограммы и расчет относительного содержания жирных кислот в пробах. Идентификация жирных кислот производилась по данным, полученным хроматографированием стандартов растворов метиловых эфиров жирных кислот фирмы Sigma.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0, OpenStat 4.8.11. При оценке достоверности изменений исходили из гипотезы о негауссовом распределении учетного признака в изучаемых группах.

Производились также определение показателя энтропии, ROC-анализ, дискриминантный анализ.

Результаты исследований

Определение организованности липидтранспортной системы крови. Стабильность и вариабельность показателей липидного профиля крови больных раком молочной железы и здоровых женщин оценивали по определению энтропии. Энтропия системы характеризует ее хаотичность, неорганизованность. Если система предпочитает одни состояния другим, то энтропия системы снижается [10].

У здоровых женщин липидный профиль крови был стабилизирован по уровню ТГ (величина энтропии 0), характерна была нормотриглицеридемия и по уровню ХС-ЛПНП (величина энтропии 0,696), у 81% женщин отмечалась умеренная степень гипербетахолестеролемии (3,41 – 5,05 ммоль/л) и у 19% – высокая степень (более 5,05 ммоль/л (табл. 2))

Таблица 2 - Энтропия показателей липидного профиля у больных раком молочной железы различных стадий

Группы обследованных	Показатели энтропии			
	Общий холестерол	Холестерол ЛПВП	Холестерол ЛПНП	Триглицериды
Контроль	1,372	0,954	0,696	0
1 стадия	1,819	1,418	1,116	1,154
2 стадия	1,714	1,280	1,192	1,081
3 стадия	1,907	1,382	1,696	0,503
4 стадия	0,985	1,449	2,236	0,593

Более вариабельным был уровень холестерола ЛПВП (величина энтропии 0,954). У 63% женщин отмечалась нормаальфахолестеролемия и у 38% – гипоальфахолестеролемия. Самой вариабельной у здоровых женщин была величина общего холестерола (энтропия 1,372), только у 13% отмечалось нормохолестеролемия, в остальных случаях встречалась гиперхолестеролемия разной степени: у 69% – легкой, у 6% – умеренной и у 13% – высокой.

У больных раком молочной железы 1–2 стадии отмечалась вариабельность всех показателей липидного профиля крови, так как величина энтропии во всех случаях была больше 1,0.

При 1 стадии у 43% больных была легкая степень гиперхолестеролемии, у 29% – умеренная, у 19% – высокая и у 10% больных была

нормохолестеролемию. У женщин со 2 стадией рака молочной железы в 41% случаев была умеренная степень гиперхолестеролемии, в 33% – легкая, в 22% высокая и в 4% случаев – нормохолестеролемию.

У 67% больных 1 стадией рака молочной железы была умеренная степень гипербетахолестеролемии, у 28% – высокая и у 5% – легкая гипербетахолестеролемии. У больных 2 стадией рака молочной железы по 48% женщин имели умеренную и высокую степени гиперхолестеролемии и у 4% была нормобетахолестеролемию. Нормотриглицеридемия встречалась у 76% больных 1 стадией рака молочной железы и 74% больных 2 стадией рака молочной железы.

Легкая степень гипертриглицеридемии (1,81-2,25 ммоль/л) была у 10% больных 1 стадией и 11% больных 2 стадией рака молочной железы. Умеренная степень гипертриглицеридемии (2,26-5,6 ммоль/л) – у 10% больных 1 стадией и 15% больных 2 стадией рака молочной железы, кроме того у больных 1 стадией РМЖ в 4% случаев была высокая степень гипертриглицеридемии (более 5,6 ммоль/л).

Уровень холестерина ЛПВП у больных 1-2 стадией рака молочной железы колебался от гипо- до гиперальфахолестеролемии, у 33% больных 1 стадией рака молочной железы и у 37% больных 2 стадией была гипоальфахолестеролемию, у 52% больных 1 стадией и у 56% больных 2 стадией рака молочной железы была нормохолестеролемию, гиперальфахолестеролемию отмечалась у 15% больных 1 стадией и у 7% больных 2 стадией рака молочной железы.

Для 3-4 стадии рака молочной железы был характерен достаточно стабильный уровень триглицеридов – величина энтропии этого показателя у больных раком молочной железы 3 стадии была 0,503, 4 стадии – 0,592, причем у 89% больных 3 стадией и у 86% больных 4 стадией рака молочной железы была нормотриглицеридемия, у остальных женщин с 3 стадией (11%) – легкая степень гипертриглицеридемии и у 14% больных 4 стадией – умеренная степень.

Самым вариабельным был показатель общего холестерина у больных 3 стадией рака молочной железы (величина энтропии 1,907), у 28% обследуемых была нормохолестеролемиа, гиперхолестеролемиа легкой степени была у 33% больных, умеренной – у 28% и высокая степень гиперхолестеролемии отмечалась у 11% пациенток. У 57% больных 4 стадией рака молочной железы была нормохолестеролемиа, у остальных 43% – высокая степень гиперхолестеролемии. При 4 стадии самым вариабельным был показатель уровня холестерина ЛПНП (величина энтропии 2,236), он колебался от гипобетахолестеролемии (14% больных) до разной степени гипербетахолестеролемии: легкая степень зарегистрирована у 28% больных, умеренная у 14% больных и высокая степень гипербетахолестеролемии у 28% больных, нормохолестеролемиа была у 14% больных. У 50% больных раком молочной железы 3 стадии была умеренная степень гипербетахолестеролемии, но 22% женщин имели легкую и высокую степени гипербетахолестеролемии и у 6% больных была нормобетахолестеролемиа.

Гипоальфахолестеролемиа была у 50% больных раком молочной железы 3 стадии и у 43% больных раком молочной железы 4 стадии, нормоальфахолестеролемиа у 39% больных 3 стадией рака молочной железы и у 43% больных раком молочной железы 4 стадии. Гиперальфахолестеролемиа встречалась у 11% больных 3 стадией и у 14% больных 4 стадией рака молочной железы.

Полученные результаты показывают, что вне зависимости от стадии заболевания у больных РМЖ от 7% до 15% случаев встречается гиперальфахолестеролемиа, у 39–56% больных – нормоальфа-холестеролемиа, связанная, вероятно, с действием эстрогенов, т.к. известно, что эстрогены индуцируют синтез ЛПВП. Обнаруженная у 94-96% больных раком молочной железы 1-3 стадии и у 72% больных раком молочной железы 4 стадии гипербетахолестеролемиа разной степени, по-видимому, возникает вследствие эстрогениндуцированного синтеза ЛПВП, что позволяет опухолевым клеткам в этих условиях использовать холестерол для клеточного деления.

Биохимические предикторы наличия рака молочной железы и его стадии. С целью выявления предикторов развития рака молочной железы по всем показателям был проведен ROC-анализ и вычислены граничные значения показателей с учетом максимальной специфичности и чувствительности и найден оптимальный порог (граничное условие).

1 стадия. Для предсказания 1 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 3):

Таблица 3 - Граничные значения предикторов 1 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
AMF	$\geq 166,22 \text{ нмоль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$	76%	100%
C18:0	$\leq 4,15 \%$	84%	80%
C20:3/C20:4	$\leq 0,28$	77%	60%
GLU	$\leq 5,4 \text{ ммоль/л}$	76%	75%
ХС	$\geq 6,7 \text{ ммоль/л}$	47%	81%

AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови;
 C18:0 – относительное содержание стеариновой кислоты в сыворотке крови;
 C20:3/C20:4 – отношение содержания эйкозотриеновой кислоты к арахидоновой кислоте;
 GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови;
 ХС – содержание общего холестерина в сыворотке крови.

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 4):

Таблица 4 - Предикторы для полученной модели 1 стадии рака молочной железы

Показатель	Коэффициент
Константа	-6,67
$AMF \geq 166,22 \text{ нмоль} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$	5,44
$C18:0 \leq 4,15 \%$	2,84
$GLU \leq 5,4 \text{ ммоль/л}$	2,69
$ХС \geq 6,7 \text{ ммоль/л}$	2,63
$C20:3/C20:4 \leq 0,28$	1,03

$$\chi^2 (5) = 32,488 \text{ } p < 0,0001 \text{ – модель статистически значима.}$$

$$S = -6,67 + 5,44 \times AMF(1) + 2,84 \times C18:0(1) + 2,69 \times GLU(1) + 2,63 \times ХС(1) + 1,03 \times C20:3/20:4 \quad (1)$$

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (1), получим значения предсказанной вероятности p развития РМЖ 1 стадии (табл. 5).

Таблица 5 -Вероятность наличия 1 стадии заболевания у больных РМЖ

$AMF \geq 166,22$ нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	$C18:0 \leq 4,15 \%$	$GLU \leq 5,4$ ммоль/л	$XC \geq 6,7$ ммоль/л	$C20:3/ C20:4 \leq 0,28$	<i>p</i>
1	1	1	1	1	1,000
1	1	1	1	0	0,999
1	1	1	0	0	0,987
1	1	0	0	0	0,833
1	0	0	0	0	0,225
0	1	1	1	0	0,816
0	0	1	1	1	0,420
1	1	1	0	1	0,995

Специфичность модели – 81,3%, чувствительность – 95,2%, процент правильного прогноза – 89%.

2 стадия. Для предсказания 2 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 6):

Таблица 6 - Граничные значения предикторов 2 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
C18:0	$\leq 3,0 \%$	79%	80%
C18:2	$\geq 25,52 \%$	64%	75%
AMF	$\leq 168,1$ нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	87%	100%
GGT	$\geq 21,3$ Е/л	63%	81%
C20:4	$\leq 5,43 \%$	57%	100%
XC	$\leq 6,5$ ммоль/л	70%	75%
GLU	$\leq 5,4$ ммоль/л	70%	75%
C14:0	$\leq 1,69 \%$	86%	70%

C18:0 – относительное содержание стеариновой кислоты в сыворотке крови;
 C18:2 – относительное содержание линолевой кислоты в сыворотке крови;
 AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови;
 GGT – активность \square -глутамилтрансферазы в сыворотке крови;
 C20:4 – относительное содержание арахидоновой кислоты в сыворотке крови;
 XC – содержание общего холестерина в сыворотке крови;
 GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови;
 C14:0 – относительное содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови.

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 7):

Таблица 7 - Предикторы для полученной модели 2 стадии рака молочной железы

Показатель	Коэффициент
Константа	- 26,96
$C18:0 \leq 3,0 \%$	16,0
$C18:2 \geq 25,52 \%$	15,0
$AMF \geq 168,1$ нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	6,81
$GGT \geq 21,3$ Е/л	5,57
$C20:4 \leq 5,43 \%$	5,73
$XC \geq 6,5$ ммоль/л	2,68
$GLU \leq 5,4$ ммоль/л	2,37
$C14:0 \leq 1,69 \%$	1,65

$\chi^2(8) = 43,270 p < 0,0001$ – модель статистически значима.

$$S = -26,96 + 16,0 \times C18:0(1) + 15,0 \times C18:2(1) + 6,81 \times AMF(1) + 5,57 \times GGT(1) + 5,73 \times C20:4(1) + 2,68 \times XC(1) + 2,37 \times GLU(1) + 1,65 \times C14:0(1) \quad (2)$$

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (2), получим значения предсказанной вероятности p развития РМЖ 2 стадии (табл. 8).

Таблица 8 - Вероятность наличия 2 стадии заболевания у больных РМЖ

C18:0 ≤ 3,0 %	C18:2 ≥ 25,5 2 %	AMF ≥ 168,1 нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	GGT ≥ 21,3 Е/л	C20:4 ≤ 5,4 3 %	XC ≥ 6,5 ммоль/л	GLU ≤ 5,4 ммоль/л	C14:0 ≤ 1,6 9 %	p
1	1	1	1	1	1	1	1	1,000
1	1	1	1	1	1	1	0	1,000
1	1	1	1	1	0	0	0	1,000
1	1	1	1	0	0	0	0	1,000
1	1	1	0	0	0	0	0	1,000
1	1	0	0	0	0	0	0	0,986
1	1	1	0	0	0	0	0	1,000
1	0	1	1	1	0	0	0	0,999
0	0	1	1	1	1	1	1	0,104
1	0	1	1	0	0	0	0	0,788

Специфичность модели – 87,5%, чувствительность – 92,6%, процент правильного прогноза – 91%.

3 стадия. Для предсказания 3 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 9):

Таблица 9 - Граничные значения предикторов 3 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
AMF	≥ 167,2 нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	100%	100%
C18:1	≥ 18,14 %	62,5%	90%
GLU	≤ 5,4 ммоль/л	66,7%	75%
GGT	≥ 21,5 Е/л	66,7%	81,3%

AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови;
 C18:1 – относительное содержание олеиновой кислоты в сыворотке крови;
 GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови;
 GGT – активность □-глутамилтрансферазы в сыворотке крови.

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 10):

Таблица 10 - Предикторы полученной модели 3 стадии рака молочной железы

Показатель	Коэффициент
Константа	-4
AMF $\geq 167,2$ нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	7,52
C18:1 $\leq 18,14$ %	2,53
GLU $\leq 5,4$ ммоль/л	2,0
GGT $\geq 21,5$ Е/л	1,20

$\chi^2(4) = 29,027$ $p < 0,0001$ – модель статистически значима.

$$S = -4 + 7,52 \times \text{AMF}(1) + 2,53 \times \text{C18:1}(1) + 2,0 \times \text{GLU}(1) + 1,20 \times \text{GGT}(1) \quad (3)$$

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (3), получим значения предсказанной вероятности p развития РМЖ 3 стадии (табл. 11).

Таблица 11 - Вероятность наличия 3 стадии заболевания у больных РМЖ

AMF $\geq 167,2$ нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	C18:1 $\geq 18,14$ %	GLU $\leq 5,4$ ммоль/л	GGT $\geq 21,5$ %	p
1	1	0	0	0,998
1	0	0	0	0,971
0	1	1	0	0,628
1	0	1	1	0,999

Специфичность модели – 93,8%, чувствительность – 88,9%, процент правильного прогноза – 91%.

4 стадия. Для предсказания 4 стадии РМЖ были установлены следующие границы показателей (табл. 12):

Таблица 12 - Граничные значения предикторов 4 стадии рака молочной железы

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
C20:4	$\leq 5,13$ %	71,4%	100%
C18:1	$\geq 18,1$ %	85,7%	100%
GGT	$\geq 24,4$ Е/л	85,7%	81,3%
AMF	$\geq 462,8$ нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	100%	100%
GLU	$\leq 4,9$ ммоль/л	85,7%	75%
PRO	$\geq 68,6$ г/л	71,4%	81,2%
C18:0	$\leq 4,64$ %	85,7%	60%

C20:4 – относительное содержание арахидоновой кислоты в сыворотке крови;

C18:1 – относительное содержание олеиновой кислоты в сыворотке крови;

GGT – активность \square -глутамилтрансферазы в сыворотке крови;

AMF – активность аутокринного фактора подвижности в сыворотке крови;

GLU – содержание глюкозы в сыворотке крови;

PRO – содержание белка в сыворотке крови;

C18:0 – относительное содержание стеариновой кислоты в сыворотке крови.

$$S = -46 + 22,2 \times \text{C20:4}(1) + 18,0 \times \text{C18:1}(1) + 16,0 \times \text{GGT}(1) + 10,4 \times \text{AMF}(1) +$$

$$+ 9,87 \times \text{GLU}(1) + 6,0 \times \text{PRO}(1) + 3,5 \times \text{C18:0}(1) \quad (4)$$

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели (табл. 13):

Таблица 13 - Предикторы полученной модели для 4 стадии рака молочной железы

Показатель	Коэффициент
Константа	-46
C20:4 < 5,13 %	22,2
C18:1 > 18,1 %	18,0
GGT > 24,4 Е/л	16,0
AMF > 462,8 нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	10,4
GLU < 4,9 ммоль/л	9,87
PRO > 68,6 г/л	6,0
C18:0 < 4,64 %	3,5

$$\chi^2(7) = 28,267 \text{ } p < 0,001 \text{ – модель статистически значима}$$

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (4), получим значения предсказанной вероятности *p* развития РМЖ 4 стадии (табл. 14).

Таблица 14 - Вероятность наличия 4 стадии заболевания у больных РМЖ

C20:4 < 5,13 %	C18:1 > 18,1 %	GGT > 24,4 Е/л	AMF > 462,8 нмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹	GLU < 4,9 ммоль/л	PRO > 68,6 г/л	C18:0 < 4,64 %	p
1	1	1	0	0	0	0	1,000
0	1	1	1	1	0	0	1,000
0	0	1	1	1	1	1	0,475
1	0	1	1	1	1	1	1,000
1	0	0	1	1	1	0	0,918

Специфичность модели – 100%, чувствительность – 100%, процент правильного прогноза – 100%.

Анализируя результаты логистического моделирования, следует отметить, что показатель AMF вошел в логистические модели всех стадий с граничным значением $\geq 167,2$ для 1–3 стадий, и особенно высокое значение этого показателя было у пациенток с 4 стадией рака молочной железы $\geq 462,8$.

Также все логистические модели включали показатель уровня глюкозы в крови с граничным значением $\leq 5,4$ ммоль/л для 1–3 стадий и 4,9 ммоль/л для 4 стадии РМЖ.

Следовательно, о наличии у пациенток рака молочной железы можно судить по повышению уровня АМФ и снижению уровня глюкозы в крови.

Специфические признаки логистических моделей ранних стадий рака молочной железы были связаны с жирнокислотным спектром сыворотки крови. Для 1 стадии рака молочной железы в логистическую модель было включено соотношение 20:3/20:4 с граничным условием $\leq 0,28$ (чувствительность 77%, специфичность 60%).

Отличительным признаком логистической модели 2 стадии рака молочной железы был показатель уровня линолевой кислоты (18:2) с граничным значением $\geq 25,52$ (чувствительность 64% и специфичность 75%) и насыщенной жирной миристиновой кислоты (14:0) с граничным значением $\leq 1,69$ (чувствительность 86% и специфичность 70%).

В логистические модели 3 и 4 стадии рака молочной железы был включен показатель относительного содержания олеиновой кислоты (18:1) в сыворотке крови с граничным значением $\geq 18,14$ (чувствительность для 3 стадии 63%, для 4 стадии – 86%, специфичность для 3 стадии 90%, для 4 стадии – 100%).

Для выявления наиболее информативных биохимических предикторов развития РМЖ был использован метод пошагового дискриминантного анализа, который позволяет оценить не только каждый биохимический показатель в отдельности, но и его уникальный вклад в совокупности с остальными переменными.

При проведении пошагового дискриминантного анализа были исключены статистически незначимые ($p > 0,05$) для дискриминантного уравнения предикторы: содержание в сыворотке крови триглицеридов, холестерина ЛПНП, общего белка, глюкозы, относительное содержание в сыворотке крови миристиновой, пальмитиновой, олеиновой, линолевой, линоленовой, эйкозотриеновой кислот, отношение содержания эйкозотриеновой кислоты к арахидоновой, активность γ -глутамилтрансферазы и лактатдегидрогеназы. В результате нами были выделены две статистически значимые дискриминантные функции (ДФ).

Собственное значение (т.е. отношение межгрупповой суммы квадратов к внутригрупповой сумме квадратов) первой ДФ составило 1,06; коэффициент канонической корреляции 0,883 ($p < 0,001$); второй ДФ - 0,21; коэффициент канонической корреляции 0,679 ($p < 0,001$) (табл. 15).

Таблица 15 - Стандартизированные и нестандартизированные коэффициенты для каждой вошедшей в ДФ переменной

Показатели	Стандартизированные коэффициенты		Нестандартизированные коэффициенты	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
AMF	-0,978	0,100	-0,013	0,001
C18:0	0,022	-0,737	0,011	-0,390
C20:4	0,424	0,126	0,123	0,037
ХС ЛПВП	-0,442	0,010	-0,981	0,022
ХС	0,128	0,672	0,114	0,598
Константа			2,219	-3,071

На рис. 1 показаны средние значения ДФ (центроиды) для здоровых лиц и больных РМЖ.

Первую ДФ можно использовать для диагностики заболевания, а вторую ДФ - для установления стадии заболевания

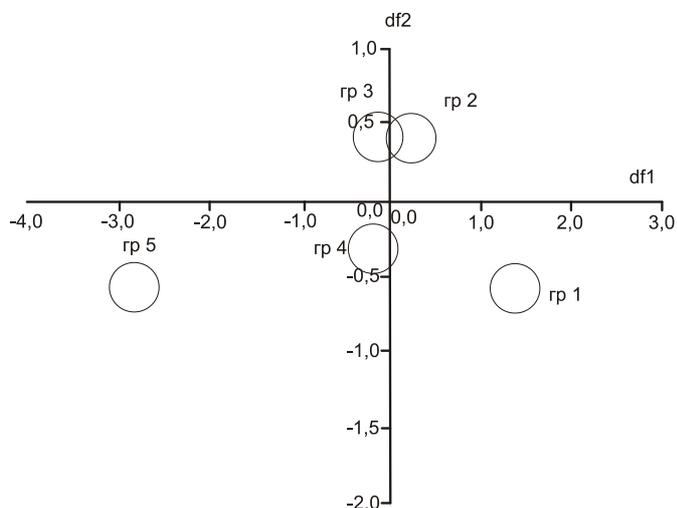


Рис. 1. Результаты дискриминантного анализа биохимических показателей крови больных раком молочной железы

Как известно, на относительный вклад отдельных дискриминантных переменных в значение каждой ДФ указывают стандартизированные коэффициенты. Соответственно, чем больше стандартизированный коэффициент, тем больше вклад переменной. Наиболее информативными

($R>0,4$) для первой дискриминантной функции были показатели АМФ, ХС-ЛПВП, С20:4, для второй С18:0 и общий холестерол. На основании выделения наиболее информативных предикторов перейдем к дальнейшему анализу ДФ в виде: $ДФ_1 = 2,219 - 0,013 \times \text{АМФ} - 0,981 \times \text{ХС ЛПВП} + 0,123 \times \text{С20:4}$

$$ДФ_2 = -3,071 - 0,390 \times \text{С18:0} + 0,598 \times \text{ХС}$$

На основании средних значений показателей были рассчитаны граничные значения дискриминантов и установлен алгоритм для прогнозирования РМЖ и его стадии (рис. 2).

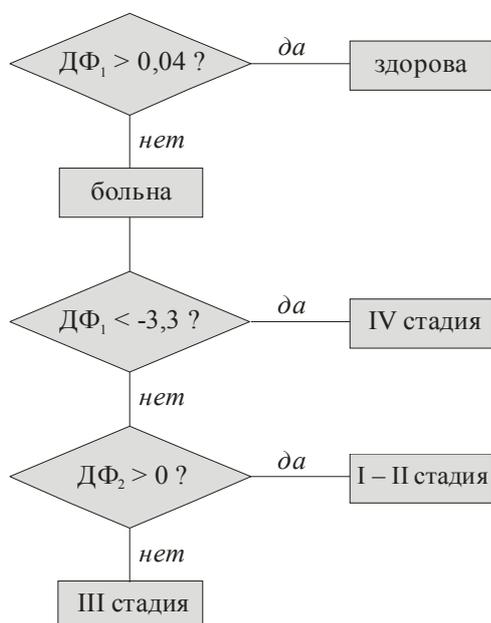


Рис. 2. Алгоритм прогнозирования рака молочной железы и его стадии

Процент правильного прогноза по предложенным $ДФ_1$ и $ДФ_2$ составил: для установления диагноза РМЖ – 84% для диагностики 1–2 стадии - 50%, 3 стадии – 88%, 4 стадии – 80%.

Заключение

1. У больных раком молочной железы 1-2 стадий отмечается вариабельность всех показателей липидного профиля крови (показатель энтропии выше 1,0), что свидетельствует о вовлеченности липидного обмена в патологический процесс.

2. При 3-4 стадиях рака молочной железы липидный профиль крови был стабилизирован по уровню триглицеридов (величина энтропии 0,503–0,592), характерна нормотриглицеридемия, что может отражать энергетические предпочтения опухолевых клеток, использующих гликолиз как источник энергии.

3. Вне зависимости от стадии рака молочной железы у 7–15% больных отмечается гиперальфахолестеролемиа, у 39–56% нормоальфахолестеролемиа, что может быть следствием действия эстрогенов.

4. У 94-96% больных раком молочной железы 1-3 стадий и у 72% больных РМЖ 4 стадии встречается гипербетахолестеролемиа разной степени, что в условиях эстрогениндуцированного синтеза ЛПВП позволяет опухолевым клеткам использовать холестерол для клеточного деления.

5. Развитие опухолевого процесса в молочной железе характеризуется изменением жирнокислотного спектра сыворотки крови: при доброкачественных заболеваниях отмечено уменьшение относительного содержания миристиновой кислоты (14:0) в 8,17 раз по сравнению со здоровыми женщинами, при раке – в 1,16-2,20 раза, отмечено увеличение относительного содержания олеиновой кислоты (18:1). В логистическую модель 1 стадии рака молочной железы включен показатель соотношения 20:3/20:4 с граничным значением $\leq 0,28$; 2 стадии – показатели относительного содержания линолевой кислоты (18:2) с граничным значением $\geq 25,52$ и миристиновой кислоты (14:0) с граничным значением $\leq 1,69$; 3–4 стадии рака молочной железы – показатель олеиновой кислоты (18:1) с граничным значением $\geq 18,14$.

6. Для раннего выявления рака молочной железы следует определять в крови триаду: активность АМФ, содержание холестерина ЛПВП, относительное содержание С20:4 и рассчитывать первую дискриминантную функцию. Для уточнения стадии заболевания необходимо сочетанно применять результаты дискриминантного анализа и логистического моделирования.

Литература

1. Машевский, А. А. Структурно-функциональная характеристика сывороточных компонентов крови в диагностике злокачественных заболеваний / А. А. Машевский // VI науч.-практ. конф. онкологов Респ. Беларусь: тез. докл. – Минск, 1994. – С. 36-38.
2. Willett, W. C. Fat, Energy and Breast Cancer / W. C. Willett // The Journal of Nutrition. – 1997. – Vol. 127. – P. 921S-923S.
3. Carbohydrates and the Risk of Breast Cancer among Mexican Women / I. Romieu [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2004. – Vol. 13. – P. 1283-1289.
4. Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer / P. Lee [et al.] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2007. – Vol. 69, N 2. – P. 328-333.
5. Машевский, А. А. Диагностика основных форм злокачественных опухолей по биохимическим и биофизическим характеристикам крови: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / А. А. Машевский. – НИИ ОМР МЗ РБ. – Минск, 1994. – 35 с.
6. Rivenzon-Segal, D. Glycolysis as a metabolic marker in orthotopic breast cancer, monitored by in vivo ¹³C MRS / D. Rivenzon-Segal, R. Margalit, H. Degani // Am. J. Physiol. Endocrinology and Metabolism. – 2002. – Vol. 283. – P. E623-E630.
7. Прохорова, В. И. Прогнозирование эффективности химиотерапии рака желудка с помощью многофакторного анализа физико-химических характеристик крови / В. И. Прохорова, А. А. Машевский, Э. А. Жаврид // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии: сб. науч. работ. – Минск, 1995. – С. 293-303.
8. TNM Classification of Malignant Tumours / ed. L. H. Sobin, Ch. Wittekind. – 6-th ed. – New York: Wiley-Liss, 2002.
9. AJCC Cancer Staging Manual / ed. F. L. Greene [et al.]. – 6th ed. – New York: Springer. – 2002.

10. Автономов, Ю. Г. Моделирование биологических систем /
Ю. Г. Автономов. – Киев: Наукова Думка, 1977. – С. 28-32.