

УДК 616.65

*В. Е. ПАПОК¹, С. В. МАНЬКОВСКАЯ², Н. Ф. ПАВЛОВА², А. А. ТОЛПЕКО²,
И. Г. ЛУЦУК², И. В. ЗАЛУЦКИЙ²*

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, e-mail: tankovskaya_svet@mail.ru,*

²*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск*

(Поступила в редакцию 19.12.2014)

Введение. В настоящее время рак простаты (предстательной железы – РПЖ) – одна из самых частых форм рака у мужчин среднего и пожилого возраста. Во многих странах Европы РПЖ занимает второе место в структуре злокачественных новообразований, а в Швеции и США – первое [1]. В последние десятилетия в Республике Беларусь отмечается постоянный рост заболеваемости этим видом онкопатологии, причем темпы прироста заболеваемости постоянно увеличиваются. Так, по данным Белорусского республиканского канцер-регистра, в 1970 г. РПЖ находился на шестом месте (3,2 %) в структуре онкологических заболеваний, а в 2012 г. данная патология вышла на второе место (15,3 %). При этом количество ежегодно диагностируемых случаев увеличилось в 16,1 раза – от 200 в 1970 г. до 3222 в 2012 г. [3]. По некоторым прогнозам, в ближайшее время данная локализация может выйти на первое место в структуре заболеваемости, а число ежегодно регистрируемых случаев к 2030 г. может достигнуть 5186 по линейной модели и 8183 по экспоненциальной [2, 3]. Это приведет к значительному росту числа пациентов, стоящих на диспансерном учете и, соответственно, к увеличению социально-экономической нагрузки на государство.

Одной из основных задач современной онкоурологии является своевременная диагностика РПЖ, который характеризуется длительным бессимптомным течением. С одной стороны, данная опухоль растет медленно и не проявляется долгие годы, а с другой – дает ранние метастазы, т. е. небольших размеров новообразование уже может распространяться в другие органы и ткани. Чаще всего метастатическому поражению подвергаются кости (таз, бедро, позвоночник), легкие, печень и надпочечники. Именно появление метастазов представляет собой самую большую опасность рака, поскольку полностью вылечить человека будет уже невозможно. В этой связи не вызывает сомнения тот факт, что раннее выявление РПЖ является основой благоприятного исхода заболевания.

В настоящее время биомаркером, используемым для ранней диагностики РПЖ, является простатспецифический антиген (ПСА) [4, 5]. Скрининг на основе определения ПСА в сыворотке крови не только дает возможность диагностировать рак простаты на ранних стадиях заболевания, но и позволяет снизить долю местнораспространенных и метастатических форм данной патологии. Несмотря на то что ПСА-тест считается одним из лучших в онкологии, он не лишен недостатков. Так, увеличение уровня белка может быть вызвано не только раком простаты, но и воспалением, доброкачественной гиперплазией, ишемией или инфарктом предстательной железы [5]. В этих случаях для верификации диагноза применяют клиническое, ультразвуковое и пункционное исследования. В последние годы для избежания ненужных биопсий очень активно разрабатывались технологии неинвазивной серологической диагностики, основанные на оценке трех критериев: 1) плотности ПСА; 2) скорости увеличения ПСА во времени; 3) соотношения различных форм ПСА. Альтернативным подходом также является поиск новых маркеров рака простаты для предотвращения чрезмерных терапевтических мер в отношении вялотекущего заболевания. Наряду с диагностическими маркерами должны применяться прогностические,

предсказательные и терапевтические маркеры в качестве «суррогатных» конечных показателей для прогнозирования тяжести заболевания, выбора лечения и мониторинга ответа на терапию соответственно.

Одним из перспективных маркеров раннего выявления РПЖ, на наш взгляд, является инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). ИФР-1 представляет собой полипептид из 70 аминокислот, обладающий инсулиноподобной активностью [6, 7]. Стромальные клетки являются главным источником инсулиноподобных факторов роста *in vivo*. Они усиливают пролиферацию эпителиальных клеток предстательной железы посредством паракринного эффекта. ИФР-1 обладает митогенной и антиапоптотической активностью, а также стимулирует рост андроген-независимых клеток и может служить фактором роста для многих злокачественных образований, в том числе и для опухолей предстательной железы [6].

В ряде проспективных исследований, проведенных в США, установлено, что повышение уровня ИФР-1 в сыворотке крови мужчин повышает риск заболевания раком простаты в 4 раза. Выбор данного маркера для оценки риска развития РПЖ не случаен. Анализ литературных источников показал, что факторами риска РПЖ могут быть не только возраст, расовая принадлежность, наследственная предрасположенность к раку простаты, стиль питания, малоподвижный образ жизни, но и ожирение [6]. Проведены исследования, установившие, что ожирение связано с развитием более агрессивного рака простаты, повышением частоты рецидивов и увеличением показателя смертности [8].

С недавних пор стало известно, что жировая ткань – это не только пассивный резервуар с запасом энергетических субстанций. Она обладает эндокринной и метаболической активностью, способной влиять на развитие некоторых форм опухолей. Точные механизмы такого влияния еще до конца не определены. Показано, что ожирение вызывает повышение выработки лептина, интерлейкина 6, фактора некроза опухолей, способствуя тем самым развитию инсулинрезистентности. В свою очередь инсулинорезистентность с гиперинсулинемией вызывают повышение уровня ИФР-1 [9].

Цель работы – исследование уровней инсулиноподобного фактора роста 1, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности в сыворотке крови больных раком простаты.

Материалы и методы исследования. Исследовано 53 случая первично выявленного РПЖ у пациентов в возрасте 50–75 ($62,1 \pm 5,94$) лет. Основная характеристика наблюдений представлена в табл. 1.

Накануне хирургического вмешательства осуществляли забор венозной крови. Перед процедурой проводили анкетирование всех пациентов и получали информированное согласие на участие в исследовании. Анкета включала вопросы биографического характера (возраст, место рождения и расовая принадлежность, место проживания, место работы, характер трудовой деятельности, профессиональные вредности), возможные факторы риска (генетические, курение, физическая активность, особенности питания, перенесенные вирусные инфекции) и была одобрена этическим комитетом Минского городского клинического онкологического диспансера (МГКОД). Всем пациентам была выполнена радикальная позадилоная простатэктомия по стандартной методике Walsh, диагноз РПЖ во всех случаях был подтвержден морфологически. Концентрации холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов Randox (Англия) на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай). Уровни ПСА и ИФР-1 оценивали иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов VitaLab (Франция) и DRG (США) соответственно (табл. 2). Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ SPSS 19.0.

Результаты и их обсуждение. Известно, что существует ряд факторов, увеличивающих риск развития РПЖ. В первую очередь к ним относят возраст, расовую принадлежность, индекс массы тела и генетическую предрасположенность. Полученные нами результаты подтверждают данные литературы. Так, избыточная масса тела выявлена у 79,2 % обследованных, 64,2 % пациентов были в возрасте старше 60 лет, у 43,4 % отмечалось наличие профессиональных вредностей. Отметим также, что почти половина пациентов предпочитали мясную и жареную пищу, а 54,7 % были курильщиками (табл. 3).

Т а б л и ц а 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	К-во больных
Возраст, лет:	
50–59	19 (35,8 %)
60–69	28 (52,8 %)
70–79	6 (11,4 %)
Степень дифференцировки опухоли:	
высокая	3 (5,7 %)
умеренная	20 (37,7 %)
низкая	30 (56,6 %)
Местное распространение опухоли:	
T1	3 (5,7 %)
T2	39 (73,6 %)
T3	11 (20,7 %)
Состояние лимфатических узлов:	
N0	53 (100 %)
Стадия заболевания:	
I	7 (13,2 %)
II	35 (66,1 %)
III	11 (20,7 %)
Симптомы заболевания:	
неполное опорожнение мочевого пузыря	17 (32,1 %)
слабый напор струи	30 (56,6 %)
подъем за ночь больше 2 раз	14 (26,4 %)

Т а б л и ц а 2. Результаты лабораторных исследований

Показатель	Физиологическая норма	Значение (мин.–медиана–макс.)
ПСА _{общ} , нг/мл	<4,0	1,1–7,0–46,3
ПСА _{св} , нг/мл	<0,81	0,1–0,5–2,3
ХС, ммоль/л	3,0–5,17	3,94–5,78–8,37
ТГ, ммоль/л	<1,71	0,56–1,64–4,98
ЛПВП, ммоль/л	>1,3	0,97–1,48–2,59
ЛПНП, ммоль/л	<3,37	0,1–2,8–5,5
ИФР-1, нг/мл	150–350	25,6–139,8–393,7

П р и м е ч а н и е. ПСА_{общ}, ПСА_{св} – простатспецифический антиген общий и свободный соответственно; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП, ЛПНП – липопротеиды высокой и низкой плотности соответственно; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

Т а б л и ц а 3. Частота встречаемости основных факторов риска развития РПЖ в исследуемой группе

Признак	К-во пациентов
Возраст старше 60 лет	34 (64,2 %)
Индекс массы тела больше 25 кг/м ²	42 (79,2 %)
Наличие профвредности	23 (43,4 %)
Курение	29 (54,7 %)
Преимущественное употребление мясной и жареной пищи	26 (49,1 %)
Опухоль предстательной железы у родственников	6 (11,3 %)

Возраст – очень важный фактор риска развития данного заболевания. Вероятность заболеть до 40 лет составляет примерно 1:10 000, в то время как на протяжении всей жизни каждому шестому мужчине будет поставлен диагноз рака простаты. Среди всех больных РПЖ мужчины в возрасте до 50 лет составляют лишь 0,1 %. Существенное увеличение риска развития заболевания наблюдается лишь после 60 лет [5]. Ряд статистических исследований свидетельствует, что асимптомные виды РПЖ обнаруживаются у 1 из 6 мужчин в возрасте после 50 лет или даже у 1 из 3. У 25 % мужчин старше 60 лет обнаруживаются «молчаливые» новообразования простаты [10]. Известно, что такие факторы, как окружающая среда и питание, увеличивают риск развития

РПЖ [12]. Повышенный индекс массы тела является общим фактором риска как для РПЖ, так и для других соматических заболеваний, которые чаще встречаются в пожилом возрасте. Так, прирост индекса массы тела на 5 единиц повышает риск заболеть РПЖ или смертности от него на 9–15 % [11].

Многолетние исследования и наблюдения ученых доказывают, что у мужчин возраста 40–65 лет, имеющих стаж курения 20–40 лет, шансы заболеть РПЖ вдвое больше, чем у мужчин, которые никогда не были злостными курильщиками. У курящих мужчин этого возраста, страдающих аденомой простаты, шансы заболеть раком простаты в разы больше [14–16].

Согласно некоторым исследованиям, мужчины, рацион которых состоит преимущественно из мяса и животных жиров, более подвержены риску развития рака простаты [17, 18]. И наоборот, у мужчин, регулярно потребляющих много фруктов и овощей, риск заболеть РПЖ ниже [19, 20].

По мнению ряда исследователей, от 5 до 10 % случаев РПЖ являются результатом наследственных генетических факторов. Случаи заболевания по мужской линии повышают риск развития рака данной локализации, при этом риск находится в обратной зависимости от возраста заболевшего. В зависимости от числа болевших родственников и возраста, когда они заболели, этот риск может достичь 50 %. Риск развития РПЖ может быть повышен и в семьях с отягощенным анамнезом рака молочной железы, рака яичников у родственников первой линии (матери, сестры) [12].

Согласно анкетным данным, в большинстве случаев пищевой рацион и ежедневная физическая нагрузка у пациентов не соответствовали критериям здорового образа жизни. Только 2 (3,8 %) человека придерживались в питании принципов вегетарианства, большинство же опрошенных в ежедневном рационе отмечали повышенное потребление животных белков и жареной пищи, низкое содержание рыбы, овощей и фруктов. Все вышеуказанное сочетается с низким уровнем ежедневной физической активности, только 14 (26,4 %) пациентов указали в анкете, что они регулярно занимались каким-либо спортом. В совокупности это привело к тому, что на момент обследования 42 (79,2 %) пациента имели избыточную массу тела, которая сопровождалась повышением артериального давления, а у 13 (24,5 %) обследуемых диагностировано ожирение I–II степени. Согласно данным литературы, у мужчин с повышенным индексом массы тела (в среднем $30,8 \text{ кг/м}^2$, что определяется как клиническое ожирение) риск умереть от рака простаты на 36 % больше, чем у мужчин с нормальным индексом массы тела [9, 13, 21]. Кроме того, 35 (66,0 %) случаев ассоциировалось с повышенным уровнем ХС, 25 (47,1 %) – с увеличением уровня ТГ, а примерно 1/3 случаев (18 (33,9 %)) сопровождалось снижением уровня ЛПВП. Таким образом, 40 (72,7 %) пациентов имели те или иные проявления метаболического синдрома (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Количество пациентов, у которых уровень липидов и инсулиноподобного фактора роста 1 выше нормы

Показатель	К-во пациентов
ХС, ммоль/л	35 (66,0 %)
ТГ, ммоль/л	25 (47,2 %)
ЛПВП, ммоль/л	18 (34,0 %)
ЛПНП, ммоль/л	28 (52,8 %)
ИФР-1, нг/мл	33 (62,3 %)

П р и м е ч а н и е. Обозначения как в табл. 2.

Существует ряд исследований, доказывающих связь между риском РПЖ и уровнем липидов в крови. Так, повышенные уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ соответствуют высокому риску развития агрессивного РПЖ [29]. Соответственно, низкий уровень ЛПВП чаще ассоциируется с выявлением неагрессивных форм рака простаты [30]. В то же время у мужчин с низким уровнем холестерина (менее 200 мг/дл) вероятность развития агрессивных форм РПЖ с плохим прогнозом на 59 % меньше [31]. Интересно, что при проведении корреляционного анализа нами установлена отрицательная связь между уровнем сывороточного ХС и степенью дифференцировки опухоли (R Спирмена = $-0,272$; $p = 0,048$), а также с уровнем отношения свободного к общему ПСА (R Спирмена = $-0,378$; $p = 0,005$), повышенный уровень ТГ коррелировал с патологическим уровнем свободного ПСА (R Спирмена = $0,293$; $p = 0,033$).

Заключение. В настоящее время существует много публикаций, в которых отмечается связь между повышенным уровнем ИФР-1 и риском развития РПЖ, а также указывается на роль ИФР-1 как прогностического фактора [22–25]. В то же время некоторые авторы такую связь не обнаружили [26–28]. В нашем исследовании у 33 (62,3 %) пациентов отмечен высокий уровень ИФР-1, однако достоверной связи между этим показателем и основными характеристиками опухолевого роста (стадия, степень дифференцировки опухоли, уровень ПСА) не установлено. Интересен тот факт, что уровень ИФР-1 снижается с возрастом, а также напрямую зависит от особенностей питания индивидуума и может повышаться с увеличением индекса массы тела. Однако нами каких-либо достоверных связей между уровнем ИФР-1 и возрастом, особенностями питания, индексом массы тела также не обнаружено. Тем не менее, установлена достоверная положительная корреляция между уровнем ИФР-1 и общего ХС (R Пирсона = 0,358; p = 0,009), что однозначно представляет интерес для дальнейшего исследования.

Таким образом, полученные данные указывают на возможную причинную связь между развитием метаболического синдрома и РПЖ. Высокий уровень ИФР-1 у данной категории пациентов, а также содержание общего ХС и ТГ могут иметь особое прогностическое значение, а у здоровых мужчин расцениваться как фактор риска, что требует дополнительного изучения.

Литература

1. Rogers L. G. et al. // BMC Public health. 2008. Vol. 22. P. 8–23.
2. Залуцкий И. В. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси. Минск, 2006.
3. Залуцкий И. В. и др. Прогноз числа ежегодных случаев злокачественных новообразований в Республике Беларусь и областях до 2030 года: стат. сб. Минск, 2011.
4. Сергеева Н. С. и др. // Практ. онкология. 2011. Т. 12, № 4. С. 147–154.
5. Имянитов Е. Н. // Практ. онкология. 2008. Т. 9, № 2. С. 68–74.
6. Сардана Г. и др. // Лаб. диагностика. 2011. № 2. С. 3–12.
7. Ефремов Г. Д. // Эксперим. и клин. урология. 2011. № 1. С. 50–55.
8. MacInnis R. J. // Cancer Causes Control. 2006. Vol. 17. P. 989–1003.
9. Fair A. M. et al. // Meth. Mol. Biol. 2009. Vol. 472. P. 57–88.
10. Переверзев А. С. // Междунар. мед. журн. 2011. № 4. С. 69–74.
11. Discacciati A. et al. // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. P. 1665–1671.
12. Bruner D. W. et al. // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 107 (5). P. 797–803.
13. Kampman E. et al. // Curr. Nutr. Rep. 2012. Vol. 7. P. 30–36.
14. Huncharek M. et al. // Am. J. Public Health. 2010. Vol. 100 (4). P. 693–701.
15. Zu K. et al. // Cancer Causes Control. 2009. Vol. 20 (10). P. 1799–1810.
16. Muller R. L. // Asian J. Androl. 2011. Vol. 13 (6). P. 787–788.
17. Alexander D. D. // Nutr. J. 2010. Vol. 2. P. 9–50.
18. Joshi A. D. et al. // Carcinogenesis. 2012. Vol. 33 (11). P. 2108–2118.
19. Nelson W. G. // Cancer Treat Res. 2014. Vol. 159. P. 51–68.
20. Richman E. L. et al. // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 131 (1). P. 201–210.
21. Pergola G. D. et al. // J. Obes. 2013. P. 546.
22. Повелица Э. А. // Вопр. онкологии. 2007. N 5. С. 544–548.
23. Miyata Y. et al. // Prostate. 2003. Vol. 54 (2). P. 125–132.
24. Stattin P. et al. // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (15). P. 3104–3112.
25. Platz E. A. et al. // Cancer Causes Control. 2005. Vol. 16 (3). P. 255–262.
26. Allen N. E. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007. Vol. 16 (6). P. 1121–1127.
27. Borugian M. J. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008. Vol. 17 (1). P. 252–254.
28. Sciarra A. et al. // Urol. Int. 2008. Vol. 80 (1). P. 68–73.
29. Kok D. E. et al. // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011. Vol. 14 (4). P. 340–345.
30. Kazuhiko K. et al. // J. Epidemiol. 2013. Vol. 23 (5). P. 313–319.
31. Platz E. A. et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18 (11). P. 2807–2813.

V. E. PAPOK, S. V. MANKOVSKAYA, N. F. PAULAVA, A. A. TOLPEKO, I. G. LUZUK, I. V. ZALUTSKY

INDICATORS OF LIPID EXCHANGE AND INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Summary

Plasma levels of prostate-specific antigen, insulin-like growth factor-1, cholesterol, triglyceride were investigated in the patients with prostate cancer and healthy donors. We found a casual relation between metabolic syndrome and prostate cancer.