

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-120-127>

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) как фактор риска развития злокачественных новообразований

Кролевец Т.С., Ливзан М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

Для цитирования: Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) как фактор риска развития злокачественных новообразований. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 120–127. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-120-127

✉ Для переписки:

Кролевец

Татьяна Сергеевна

mts-8-90@mail.ru

Кролевец Татьяна Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Ливзан Мария Анатольевна, врач-гастроэнтеролог, член-корреспондент РАН, главный внештатный терапевт по СФО, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор

Резюме

Целью данного обзора стала актуализация информации по распространенности и взаимосвязи развития рака различных локализаций с неалкогольной, метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени (НАЖБП/МАЗБП).

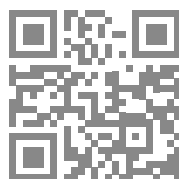
Обсуждение: второй по распространенности причиной смерти среди пациентов с НАЖБП являются злокачественные новообразования как органов пищеварения (печень, толстая кишка, пищевод, желудок и поджелудочная железа), так и других локализаций (почки, предстательная железа у мужчин и молочная железа у женщин). Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения связаны с увеличением заболеваемости или смертности от разных видов рака. Ввиду высокой распространенности НАЖБП среди пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, предполагается экстраполяция подобного развития и среди пациентов с НАЖБП. Метаболические нарушения, дисбаланс микрофлоры кишечника рассматриваются как возможные патогенетические механизмы увеличения риска рака среди пациентов, страдающих НАЖБП.

Заключение: помимо риска развития гепатоцеллюлярной карциномы как естественного течения заболевания, накапливаются убедительные доказательства роли НАЖБП в качестве независимого фактора риска развития и прогрессирования рака, особенно в желудочно-кишечном тракте.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная болезнь, рак, адипокины, микробиота кишечника

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: IZAGEM





Metabolic-associated fatty liver disease (NAFLD) as a cancer risk factor

T.S. Krolevets, M.A. Livzan

Omsk State Medical University, (12. st. Lenina, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Krolevets T.S., Livzan M.A. Metabolic-associated fatty liver disease (NAFLD) as a cancer risk factor. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 120–127. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-120-127

✉ **Corresponding author:**

Tatyana S. Krolevets
mts-8-90@mail.ru

Tatyana S. Krolevets, gastroenterologist, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000-0002-7452-7230, Scopus Author ID: 56848263100, Researcher ID: AAP-7073-2021
Maria A. Livzan, gastroenterologist, chief freelance therapist in the Siberian Federal District, MD, professor, head of the department of faculty therapy and gastroenterology, rector; ORCID: 0000-0002-6581-7017, Scopus Author ID: 24341682600, Researcher ID: AAA-1409-2019, SPIN: 573172

Summary

The purpose of this review was to update information on the prevalence and relationship of cancer development of various localizations with non-alcoholic, metabolic-associated fatty liver disease (NAFLD/MAFLD).

Discussion: The second most common cause of death among patients with NAFLD are malignant neoplasms both in the gastrointestinal tract (liver, colon, esophagus, stomach and pancreas) and in other organs (kidneys, prostate gland in men and mammary gland in women). Obesity and other metabolic disorders are associated with an increase in morbidity or mortality from various types of cancer. Due to the high prevalence of NAFLD among patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, an extrapolation of this development is assumed among patients with NAFLD. Metabolic disorders, imbalance of the intestinal microflora are considered as possible pathogenetic mechanisms for increasing the risk of cancer among patients suffering from NAFLD.

Conclusion: in addition to the risk of developing hepatocellular carcinoma as a natural course of the disease, convincing evidence is accumulating for the role of NAFLD as an independent risk factor for the development and progression of cancer, especially in the gastrointestinal tract.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic-associated disease, cancer, adipokines, intestinal microbiota

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени во всем мире, при этом, по оценкам, глобальная распространенность в среднем составляет 25% у взрослых и около 10% у детей и подростков [1, 2, 3, 4]. НАЖБП включает в себя два состояния с различными гистологическими особенностями и прогнозами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [5]. Наличие стеатогепатита и выраженного фиброза считается предвестником неблагоприятных исходов у лиц с НАЖБП и связано с повышенным риском заболеваемости и смертности из-за печеночных и внепеченочных осложнений [6]. В порядке убывания большинство смертей у пациентов с НАЖБП, во-первых, связано с сердечно-сосудистыми событиями, а во-вторых, злокачественными новообразованиями как в желудочно-кишечном тракте (печень, кишка, пищевод, желудок и поджелудочная железа), так и экстраинтестинальными (рак почки у мужчин, рак

молочной железы у женщин), и, в-третьих, с развитием печеночных осложнений (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) [7]. Общая заболеваемость раком составляет 783 на 100 000 человек-лет у пациентов с НАЖБП по сравнению с 593 без НАЖБП [8, 9]. НАЖБП традиционно считается проявлением метаболического синдрома, и впечатляющий массив доказательств указывает на повышенный общий риск рака у пациентов, соответствующих его критериям, особенно в желудочно-кишечном тракте. Механизмы, лежащие в основе связи между НАЖБП и риском новообразований, не полностью выяснены, но они, вероятно, могут быть объяснены существованием двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и метаболическим синдромом [10].

Целью данного обзора стала актуализация информации по распространенности и взаимосвязи развития рака различных локализаций с неалкогольной и метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени (НАЖБП/МАЖБП).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и злокачественные новообразования различных локализаций

О коморбидности колоректального рака (КРР) и НАЖБП в литературе имеется наибольшее количество доказательств, описаны возможные механизмы. Почти все исследования показали более высокую распространенность колоректальных поражений у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без них. Hwang и его коллеги представили первые доказательства ассоциации НАЖБП с развитием колоректальных аденоматозных полипов [11]. В их исследование было включено 2917 участников, подвергшихся обследованию в объеме ультразвукового исследования брюшной полости, колоноскопии и стандартных лабораторных тестов. Распространенность НАЖБП составила 41,5% в группе аденоматозных полипов по сравнению с 30,2% в контрольной группе, при многомерном анализе НАЖБП была связана с трехкратным повышением риска развития аденом толстой кишки. Этот вывод был подтвержден в ретроспективном когортном исследовании 5517 корейских женщин, где двукратное увеличение заболеваемости аденоматозными полипами и трехкратное увеличение риска КРР было обнаружено у пациентов с НАЖБП по сравнению с контролем. Однако наличие НАЖБП не повлияло на прогноз КРР после его констатации и, в частности, на рецидив заболевания во время последующего наблюдения [12]. Отмечается, что почти в половине случаев среди пациентов с НАЖБП и КРР диагностируется правосторонняя локализация процесса. Важно отметить, что КРР чаще встречается у пациентов с НАСГ по сравнению со стеатозом (51,0% против 25,6%). НАСГ в исследовании показал себя как независимый фактор риска развития тубулярных аденом и интраэпителиальной неоплазии после коррективной резекции рака [13]. В крупнейшем исследовании, проведенном в Европе (Австрия) исследователи подтвердили ассоциацию НАЖБП и КРР. Среди 1211 пациентов, подвергшихся колоноскопии, общий уровень аденом был увеличен у пациентов с НАЖБП (243/367 против 107/236 у мужчин; 94/265 против 78/343 у женщин). Высокая распространенность тубулярных аденом (127/367 против 56/236), аденом прямой кишки (40/367 против 8/236) и КРР (6/367 против 1/236) наблюдалась у мужчин с НАЖБП. У женщин с НАЖБП чаще диагностировали тубулярные аденомы (59/265 против 48/343) и аденомы проксимальных отделов толстой кишки (51/265 против 40/343). Многомерный регрессионный анализ продемонстрировал независимую ассоциацию колоректальных аденом со стеатозом печени после исключения конфаундеров (возраст, пол, индекс массы тела и толерантность к глюкозе) [14]. Тайваньские исследователи при ретроспективной оценке развития аденом толстой кишки и КРР среди 1600 пациентов продемонстрировали большую статистическую значимость НАЖБП в канцерогенезе, чем метаболического синдрома, артериальной гипертензии и курения [15].

Корреляция между НАЖБП и КРР еще раз подчеркивает важность здорового образа жизни для

профилактики и лечения метаболического синдрома и его системных проявлений [16]. В крупных системных обзорах и метаанализах, включавших до 40 тыс. случаев рака с наблюдением от 3 лет (рак эндометрия) до 12,2 лет (рак предстательной железы) демонстрируют наибольшую распространенность КРР у обоих полов, рака печени у мужчин и рака поджелудочной железы у женщин, соответствующих критериям метаболического синдрома [17].

Метаболический синдром может быть суррогатным маркером для других факторов риска рака, таких как снижение физической активности, потребление высококалорийных продуктов, высокое потребление животного жира, низкое потребление клетчатки и окислительный стресс. Ожирение, в частности висцеральное, приводит к состоянию хронического системного воспаления, связанного с выработкой воспалительных цитокинов как адипоцитами, так и иммунными клетками, создавая проопуховую среду [18]. Напротив, секреция адипонектина уменьшает риск развития некоторых видов рака. Изменение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами может способствовать развитию резистентности к инсулину, основному компоненту метаболического синдрома. Экспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) отмечена при прогрессировании рака молочной железы, поджелудочной железы и пищевода [19]. Учитывая, что уровень IGF зависит от циркулирующего уровня инсулина, при этом увеличение инсулина приводит к снижению уровня IGF-связывающих белков 1 и 2, тем самым повышая биодоступность IGF, можно полагать участие инсулинорезистентности, а, следовательно, и НАЖБП, в развитии и прогрессировании рака различных локализаций.

Рак пищевода является восьмой по распространенности формой рака во всем мире, и Всемирный фонд исследований рака определил ожирение в качестве основного фактора риска, способного увеличить риск до четырех раз по сравнению когортой стройных [20]. Несколько исследований показывают более сильное влияние висцерального распределения жира, а не индекса массы тела (ИМТ) [21]. Интересно, что связь между висцеральным ожирением и аденокарциномой пищевода не зависит от наличия у пациента гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и, возможно, опосредована резистентностью к инсулину жировой ткани и хроническим воспалением [22].

Возможная корреляция между НАЖБП и раком желудка была высказана в исследовании, проведенном на 1840 пациентах в Турции, проходящих эндоскопию верхних отделов пищеварительного тракта в течение шести месяцев. Несмотря на ограниченное количество диагностированных видов рака желудка, распространенность НАЖБП у пациентов с раком желудка была выше по сравнению со средним показателем среди населения [23].

Ранее упоминавшийся нами метаанализ, опубликованный в 2012 году, продемонстрировал линейную положительную взаимосвязь между

риском рака поджелудочной железы и окружностью талии с относительным риском (RR) 1,11 (95% CI 1,05–1,18) за каждое увеличение на 10 см и соотношением талии к бедрам с RR 1,19 (95% CI 1,39). В этом же обзоре метаболический синдром был идентифицирован как фактор риска неоплазий с RR 1,58 ($p < 0,0001$) для рака поджелудочной железы у женского пола, возможно, опосредованный снижением физической активности, потреблением высококалорийных плотных продуктов и животного жира [17]. В исследовании семи европейских когорт высокий уровень метаболического риска, основанный на сочетании ИМТ, артериального давления и гипергликемией, гипер- и дислипидемией, был линейно и положительно ассоциирован с более высокой заболеваемостью раком почек [24]. Некоторые данные демонстрируют, что уровень адипонектина обратно пропорционально тяжести почечно-клеточного рака [25].

Связь между риском рака молочной железы у женщин в постменопаузе и компонентами метаболического синдрома была отмечена в нескольких крупных исследованиях. При анализе двух исследовательских групп, 3869 женщин в постменопаузе с раком молочной железы и 4082 здоровых женщин в постменопаузе, авторы зарегистрировали более высокий неопластический риск у женщин, страдающих метаболическим синдромом (1,75; 95% CI 1,37–2,22). При анализе распределения случаев и контроля по отдельным компонентам метаболического синдрома соответствующие коэффициенты составили: 1,33 (95% ДИ 1,09–1,62) для диабета, 1,19 (95% ДИ 1,07–1,33) для гипертонии, 1,08 (95% ДИ 0,95–1,22) для гиперлипидемии, 1,26 (95% ДИ 1,11–1,4) для ИМТ ≥ 30 кг/м² и 1,22 (95% ДИ 1,09–1,36) для окружности талии ≥ 88 см [26]. В исследовании 2092 пациенток, которые получали хирургическое лечение по поводу инвазивного рака молочной железы I–III стадии, имеющиеся метаболически-ассоциированные заболевания (НАЖБП в их числе) оказались основными определяющими факторами возникновения дополнительных событий, таких как смертность, наличие удаленных метастазов или локальных рецидивов [27]. Несмотря на то, что в данном исследовании каждый компонент метаболического синдрома был связан с повышенным риском рецидива рака, риск, ассоциированный с наличием 4 и более его компонентов, был самым высоким, что вероятно,

говорит об ассоциации данной локализации рака с дисметаболическими отклонениями в целом.

Исследователи из Кореи, проанализировав риск рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии, пришли к выводу, что НАЖБП и фиброз печени были независимыми отрицательными прогностическими факторами рака без предположения о возможных патогенетических объясняющих механизмах [28]. Другие авторы из Японии проанализировали распространенность злокачественных новообразований среди 1600 пациентов с НАЖБП в сравнении с 1600 пациентами, инфицированными вирусом гепатита С (ВГС), сопоставимыми по возрасту (старше 60 лет), полу и периоду наблюдения. В целом количество случаев злокачественных новообразований составил 13,9% в группе НАЖБП и 28,2% в группе ВГС. Доля гепатоцеллюлярной карциномы при всех злокачественных новообразованиях составили 6,0% (10/167) в группе НАЖБП и 67,6% (267/395) в группе ВГС. Наиболее часто в группе НАЖБП наблюдались рак желудка 34 случая (20,4%), рак толстой кишки 31 случай (18,6%), рак предстательной железы 21 случай (12,6%). При этом, последний встречался более, чем в 4 раза чаще, чем у пациентов с ВГС (3,5% у пациентов с ВГС), и заболеваемость раком предстательной железы у НАЖБП была выше, чем у населения в целом [29].

Растет число доказательств, подтверждающих гипотезу о том, что метаболический синдром также участвует в развитии и прогрессировании данного вида рака [30]. Наиболее предполагаемым механизмом, связывающим НАЖБП и рак предстательной железы, является изменение инсулина и IGF-1 [31]. Сообщалось, что повышенный уровень IGF-1 в сыворотке крови ассоциирован с развитием рака данной локализации [32, 33].

Однако национальное исследование, проведенное в Корее, где НАЖБП, оцениваемая по расчетным индексам FLI (Fatty Liver Index) и HSI (Hepatic Steatosis Index), была выявлена у 2 002 375 (19%) и 2 629 858 (25%) из 10 516 985 субъектов, соответственно, демонстрирует увеличение риска развития рака предстательной железы при FLI ≥ 60 и HSI ≥ 36 . Примечательно, что данная ассоциация была более заметна среди пациентов старшей возрастной группы (FLI, ≥ 65 лет и HSI, ≥ 40 лет), не курящих и не имеющих других признаков метаболического синдрома [34].

Обсуждение возможных механизмов канцерогенеза при НАЖБП

Прежде всего тесная взаимосвязь НАЖБП с развитием онкопатологии различных локализаций может быть объяснена характерным для пациентов с НАЖБП увеличенным весом, метаболическим синдромом. Ожирение может препятствовать формированию противоопухолевого иммунитета, что инициирует развитие рака и ухудшает результаты лечения. В эксперименте у мышей, страдающих НАЖБП, развившейся после кормления диетой с высоким содержанием жиров, увеличивалось накопление миелоидных супрессорных клеток (MDSC), опосредованное гиперлептинемией,

и усиливалась их иммуносупрессивная активность. Таким образом, MDSC способствовали прогрессированию рака, предотвратив активацию Т-клеток [35]. Кроме того, наличие ожирения ухудшало функцию CD8⁺ Т-клеток путем индукции метаболических изменений в микросреде опухоли, что привело к усилению ее роста [36]. В другом доклиническом исследовании ожирение способствовало PD-1-опосредованной Т-клеточной дисфункции и соответствующему росту опухоли. Однако ожирение было связано с повышенной отзывчивостью опухолей к лечению ингибиторами PD-1 и PD-L1

Таблица 1. Механизмы, ассоциированные с развитием рака различных локализаций у пациентов с НАЖБП.
Примечание: IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IL – интерлейкин; MAMP, молекулярные паттерны, связанные с микроорганизмами; MAPK – митоген-активированная протеинкиназа; NF-κB – ядерный фактор-κB; STAT3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3
Table 1. Mechanisms associated with the development of cancer of various localizations in patients with NAFLD.

Механизм	Эффекты	Рак (локализация)
Инсулинорезистентность		
↑ продукции IGF-1	Пролиферативные и антиапоптотические эффекты	Рак простаты/колоректальной/легких/молочной железы Пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода
Дисфункция жировой ткани		
↓ активация адипонектина/каспазы ↓ адипонектин/ TNF-α ↑ лептин/MAPK ↑ резистина/NF-κB	Антиапоптотические эффекты Пролиферация и ангиогенез Инвазивность, подвижность, образование ламеллоподий	Рак желудочно-кишечного тракта Рак толстой кишки/молочной железы, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода Рак молочной железы/желудочно-кишечного тракта и немелкоклеточного рака легкого
Системное воспаление		
IL-6/JAK/STAT3 и IL-6/MAPK TNF-α/Wnt/β-катенин	Распространение Ангиогенез, дифференциация и развитие метастазов	Рак почек/желудка Колоректальный рак
Кишечная микробиота		
MAMP/TLR Инфаламасомный IL-18	Воспаление Антиапоптотические эффекты	Рак толстой кишки

[37]. Это соответствует нескольким клиническим отчетам, демонстрирующим лучшие показатели лечения и большую выживаемость пациентов с ожирением и прогрессирующим раком, получавших иммунотерапию [38, 39, 40]. Мы можем полагать, что в случае с пациентами со стеатозом печени иммунотерапия также будет наиболее предпочтительна при лечении рака.

Наиболее обширными доказательствами возможной связи между НАЖБП и внепеченочным канцерогенезом в настоящее время располагают данные о провоспалительных и проканцерогенных эффектах микробиоты кишечника наряду с инсулинорезистентностью (табл. 1). Дисбактериоз был обнаружен у пациентов с раком толстой кишки [41], и возможная корреляция была широко изучена. Предполагается, что количественные и качественные изменения кишечной микробиоты приводят к повышению проницаемости кишечника с помощью нескольких механизмов, включая снижение экспрессии белков плотных соединений, таких как зонулин-1, и активации toll-подобных рецепторов 2 типа (TLR2) в подвздошной кишке. Эти изменения способствуют транслокации бактериальных метаболитов и активации TLRs посредством распознавания молекулярных паттернов, ассоциированных с микроорганизмами (MAMPs), и могут способствовать онкогенезу за счет снижения высвобождения интерлейкина 18, происходящего из инфламмосомы (IL-18), и усиления передачи сигналов интерлейкина 6 (IL-6), который, в свою очередь, защищает нормальные и предраковые клетки от апоптоза [42, 43]. Рассмотренные патогенетические механизмы ассоциированы не только с риском возникновения риска толстой кишки у пациентов с НАЖБП, но и гепатоцеллюлярной карциномы [44].

Хорошо известно, что диета хозяина значительно влияет на микробный состав кишечника. Развитие диет-индуцированной НАЖБП может

быть опосредовано миеоидным фактором дифференциации 88 (MyD88) [45]. Этот фактор является молекулой адаптера, необходимой для сигнализации через TLR. Он рекрутируется после взаимодействия между молекулярными паттернами, связанных с микроорганизмами (MAMP) и TLR (особенно TLR4) и способствует транскрипции нескольких провоспалительных цитокинов путем активации NF-κB или c-Jun NH2-концевой киназы (JNK), что приводит к индукции инсулинорезистентности.

В этих условиях хроническое воспаление и резистентность к инсулину создают микросреду, подходящую для развития рака, путем стимуляции фактора роста инсулина-1 (IGF-1) и вследствие гиперинсулинемии [46]. Благодаря своим пролиферативным и антиапоптотическим эффектам этот путь может усилить мутации в пользу канцерогенеза [47].

Некоторые из адипокинов, участвующих в модуляции обмена веществ, воспаления и фиброгенеза, также могут быть вовлечены в канцерогенные процессы. Адипонектин обладает антиканцерогенными эффектами, опосредованными его способностью остановить рост клеток рака через активируемую AMPc протеинкиназу (AMPK) и индуцировать каспазозависимый путь, приводящий к эндотелиальному клеточному апоптозу. Адипонектин также может непосредственно ингибировать фактор некроза опухоли α (TNF-α), участвующий в пролиферации опухолевых клеток и ангиогенезе. Поскольку пациенты с НАЖБП имеют низкий уровень адипонектина в сыворотке крови, описанные выше механизмы представляют собой интересную связь между НАЖБП и развитием рака различных локализаций [48].

Широко исследовано проканцерогенные эффекты лептина, особенно при наличии низкого уровня адипонектина у данной категории пациентов [49]. В моделях животных с ожирением лептин действует подобно фактору роста путем активации

преобразователя сигнала и активатора пути транскрипции 3 (STAT 3) [50]. В раковых клетках толстой кишки человека лептин способен способствовать их подвижности и инвазивности путем активации митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) [51]. В исследованиях представлены данные, что у людей с ожирением сочетание высокого уровня лептина и низкого уровня адипонектина может увеличить риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода путем усиления пролиферации клеток и снижения апоптоза [52, 53]. Связь между уровнем лептина и раком молочной железы также была описана. Более высокий уровень лептина ассоциирован с более агрессивным течением заболевания, наличием метастазов и более низкой выживаемостью, особенно у пациенток с ожирением [54].

Резистин также может способствовать развитию злокачественных новообразований, ассоциированных с ожирением, путем активации пути ядерного фактора-κ В (NF-κB) и усиления прокарциногенных эффектов интерлейкина 1 (IL-1), IL-6 и TNF-α [55]. На сегодняшний день предполагаемая роль резистина была рассмотрена при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легких и при опухолях желудочно-кишечного тракта [56].

Учитывая описанные выше механизмы, очевидно, что повышенный риск развития злокачественных новообразований у пациентов, страдающих НАЖБП, не является причинно-следственным и представляется многофакторным. Вероятно, требуются более обширные исследования, чтобы продемонстрировать данную взаимосвязь.

Заключение

НАЖБП является сложным многофакторным заболеванием, ассоциированным с ожирением и диабетом 2 типа, и подобно им, может быть связано с развитием злокачественных новообразований различной локализации. Помимо риска гепатоцеллюлярной карциномы, являющейся компонентом естественного течения заболевания, накапливаются убедительные доказательства роли НАЖБП в качестве независимого фактора риска рака, особенно в желудочно-кишечном тракте. Канцерогенез при НАЖБП – сложный, многофакторный процесс, включающий генетические и факторы образа жизни (например, ожирение,

диета с высоким содержанием жиров), а также избыточный рост бактерий в кишечнике. Эти параметры вызывают гибель клеток, генетические и эпигенетические изменения и активируют пути, потенцирующие воспаление, гибель и избыточную пролиферацию клеток. Накопленные данные приводят нас к пониманию, что пациенты с НАЖБП нуждаются в междисциплинарной оценке с особым вниманием к риску развитию внепеченочных осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для определения пациентов с НАЖБП высокого риска и эффективных стратегий скрининга.

Источник финансирования:

Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22–75–00014 (соглашение № 22–75–00014 от 27 июля 2022 года), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>.

Source of funding:

The work was prepared under the grant of the Russian Science Foundation No. 22–75–00014 (agreement No. 22–75–00014 dated July 27, 2022), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>.

Литература | References

1. Younossi Z.M., Stepanova M., Younossi Y. et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020;69(3):564–568. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318813.
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Truhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Cukanov V.V., Ushakova T.I. [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study]. *RZhGGK*. 2015;6:31–41. (in Russ.)
Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК*. 2015;6:31–41.
3. Paik J.M., Kabbara K., Eberly K.E. et al. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults. *Hepatology*. 2022;75(5):1204–1217. doi: 10.1002/hep.32228.
4. Krolevets T.S., Livzan M. A. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2021;10(2):27–35. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro20211002127.
Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(2):27–35. doi: 10.17116/dokgastro20211002127.
5. Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V. T. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2). doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и соавт. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2). doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
6. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular

- disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65(3):589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
7. Tilg H., Moschen A. R. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014;28:599–610. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.006.
 8. Kim G.A., Lee H.C., Choe J. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol.* 2017 doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.012.
 9. Paternostro R, Sieghart W, Trauner M, Pinter M. Cancer and hepatic steatosis. *ESMO Open.* 2021;6(4):100185. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100185.
 10. Scalera A., Tarantino G. Could metabolic syndrome lead to hepatocarcinoma via non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9217–9228. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9217.
 11. Hwang S.T., Cho Y.K., Park J.H. et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;25:562–567. doi: 10.1111/j.1440–1746.2009.06117.x.
 12. Lee Y.I., Lim Y.-S., Park H. S. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: A retrospective cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27:91–95. doi: 10.1111/j.1440–1746.2011.06816.x.
 13. Wong V.W.-S., Wong G. L.-H., Tsang S. W.-C. et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2011;60:829–836. doi: 10.1136/gut.2011.237974.
 14. Stadlmayr A., Aigner E., Steger B., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med.* 2011;270(1):41–49. doi: 10.1111/j.1365–2796.2011.02377.x.
 15. Huang K.W., Leu H. B., Wang Y. J., et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have higher risk of colorectal adenoma after negative baseline colonoscopy. *Colorectal Dis.* 2013;15(7):830–835. doi: 10.1111/codi.12172.
 16. Botteri E., Peveri G., Berstad P. et al. Changes in Lifestyle and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2022;10.14309/ajg.0000000000002065. doi: 10.14309/ajg.00000000000002065.
 17. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2402–2411. doi: 10.2337/dc12–0336.
 18. Bjørge T., Lukanova A., Tretli S. et al. Metabolic risk factors and ovarian cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer project. *Int J Epidemiol.* 2011;40(6):1667–1677. doi: 10.1093/ije/dyr130.
 19. Harvey A.E., Lashinger L. M., Hursting S. D. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1229:45–52. doi: 10.1111/j.1749–6632.2011.06096.x.
 20. Merry A., Schouten L., Goldbohm R., van Den Brandt P. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: A prospective cohort study. *Gut.* 2007;56:1503–1511. doi: 10.1136/gut.2006.116665.
 21. Singh S., Sharma A. N., Murad M. H., et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:1399–1412. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.009.
 22. El-Serag H., Hashmi A., Garcia J. et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: A case-control study. *Gut.* 2014;63:220–229. doi: 10.1136/gutjnl-2012–304189.
 23. Uzel M., Sahiner Z., Filik L. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and gastric cancer: Single center experience. *J BUON.* 2015;20(2):662.
 24. Stocks T., Bjørge T., Ulmer H. et al. Metabolic risk score and cancer risk: Pooled analysis of seven cohorts. *Int. J. Epidemiol.* 2015;44:1353–1363. doi: 10.1093/ije/dyv001.
 25. Horiguchi A., Ito K., Sumitomo M. et al. Decreased serum adiponectin levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(2):106–111. doi: 10.1093/jjco/hym158.
 26. Rosato V., Bosetti C., Talamini R. et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann. Oncol.* 2011;22:2687–2692. doi: 10.1093/annonc/mdr025.
 27. Berrino F., Villarini A., Traina A. et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;147:159–165. doi: 10.1007/s10549–014–3076–6.
 28. Choi W.M., Lee J. H., Yoon J. H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a negative risk factor for prostate cancer recurrence. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):343–353. Published 2014 Mar 7. doi: 10.1530/ERC-14–0036.
 29. Arase Y., Kobayashi M., Suzuki F. et al. Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients. *Hepatol Res.* 2012;42(3):264–272. doi: 10.1111/j.1872–034X.2011.00915.x.
 30. Gacci M., Russo G., De Nunzio C. et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases.* 2017;20:146 10.1038/pcan.2017.1.
 31. Tilg H., Moschen A. R. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):599–610. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.006.
 32. Grimberg A., Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol.* 2000;183(1):1–9. doi: 10.1002/(SICI)1097–4652(200004)183:1<1::AID-JCP1>3.0.CO;2-J.
 33. Chan J.M., Stampfer M. J., Giovannucci E. et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science.* 1998;279:563–566.
 34. Choi Y.J., Lee D. H., Han K. D., et al. Is nonalcoholic fatty liver disease associated with the development of prostate cancer? A nationwide study with 10,516,985 Korean men. *PLoS One.* 2018;13(9): e0201308. Published 2018 Sep 19. doi: 10.1371/journal.pone.0201308.
 35. Clements V.K., Long T., Long R., Figley C., Smith D. M.C., Ostrand-Rosenberg S. Frontline Science: High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol.* 2018;103(3):395–407. doi: 10.1002/JLB.4HI0517–210R.
 36. Ringel A.E., Drijvers J.M., Baker G. J. et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell.* 2020;183(7):1848–1866.e26. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.009.
 37. Wang Z., Aguilar E. G., Luna J. I. et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25(1):141–151. doi: 10.1038/s41591–018–0221–5.
 38. Cortellini A., Ricciuti B., Tiseo M. et al. Baseline BMI and BMI variation during first line pembrolizumab in NSCLC patients with a PD-L1 expression $\geq 50\%$: a multicenter

- study with external validation. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2): e001403. doi: 10.1136/jitc-2020-001403.
39. Kichenadasse G., Miners J. O., Mangoni A. A. et al. Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(4):512–518. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5241.
40. McQuade J.L., Daniel C. R., Hess K. R. et al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):310–322. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30078-0.
41. Moran C.P., Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2014;28:585–597. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.005.
42. Mehal W.Z. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;10:637–644. doi: 10.1038/nrgastro.2013.146.
43. Louis P., Hold G. L., Flint H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol*. 2014;12:661–672. doi: 10.1038/nrmicro3344.
44. Schwabe R.F., Greten T. F. Gut microbiome in HCC–Mechanisms, diagnosis and therapy. *J Hepatol*. 2020;72(2):230–238. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.016.
45. Spruss A., Kanuri G., Wagnerberger S. et al. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. 2009;50:1094–1104. doi: 10.1002/hep.23122.
46. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res*. 2003;35(11–12):694–704. doi: 10.1055/s-2004-814147.
47. Pérez-Hernández A.I., Catalán V., Gómez-Ambrosi J. et al. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front. Endocrinol*. 2014;5:65. doi: 10.3389/fendo.2014.00065.
48. Krolevets T.S., Livzan M. A. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;155(7): 43–51. (in Russ.)
Кролевец Т. С., Ливзан М. А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;155(7): 43–51.
49. Livzan M. A., Krolevets T. S., Mozgovoy S. I., Nikolaev N. A., Nelidova A. V. Features of intestinal microbiota disorders in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(2):222–227. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.02.200614.
Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Мозговой С. И., Николаев Н. А., Нелидова А. В. Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93. – № 2. – С. 222–227. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200614.
50. Endo H., Hosono K., Uchiyama T. et al. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut*. 2011;60:1363–1371. doi: 10.1136/gut.2010.235754.
51. Jaffe T., Schwartz B. Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Int. J. Cancer*. 2008;123:2543–2556. doi: 10.1002/ijc.23821.
52. Chandar A.K., Devanna S., Lu C. et al. Association of serum levels of adipokines and insulin with risk of Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;13:2241–2255. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.041.
53. Livzan M. A., Lapteva I. V., Krolevets T. S., Kiselev I. E. Features of the course of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. *Therapeutic archive*. 2016;88(2):21–27. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688221-27.
Ливзан М. А., Лаптева И. В., Кролевец Т. С., Киселев И. Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):21–27. doi: 10.17116/terarkh201688221-27.
54. Delort L., Rossary A., Farges M. C. et al. Leptin, adipocytes and breast cancer: Focus on inflammation and anti-tumor immunity. *Life Sci*. 2015;140:37–48. doi: 10.1016/j.lfs.2015.04.012.
55. Karapanagiotou E.M., Tsochatzis E. A., Dilana K. D. et al. The significance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2008;61:391–397. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.01.018.
56. Tiaka E.K., Manolakis A. C., Kapsoritakis A. N., Potamianos S. P. The implication of adiponectin and resistin in gastrointestinal diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22:109–119. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.04.002.