

Aloulou N. и соавт., которые предположили, что лептин запускает воспалительную реакцию в опухолевой ткани путем прямой стимуляции колоноцитов, экспрессирующих провоспалительные цитокины и хемокины, которые, в свою очередь, стимулируют иммунный цитотоксический ответ и привлекают к опухоли лимфоцитов, что в совокупности определяет лучший прогноз для пациента.

Таким образом, данные, представленные в настоящем обзоре, указывают на важную роль лептина в патогенезе и прогрессировании некоторых видов рака желудочно-кишечного тракта. Уровень лептина возрастает при ожирении, что может приводить к активации роста и прогресс-

сии опухоли. Кроме того, тесная ассоциация экспрессии лептина и его рецептора с такими клинико-патологическими характеристиками, как стадия и прогноз злокачественного заболевания, позволяет сделать предположение о роли лептина как нового фактора роста, оказывающего влияние на развитие и прогрессирование отдельных видов рака. Для уточнения механизмов этого воздействия требуются дальнейшие исследования. Разработка терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня лептина в крови или блокаду его рецепторов, может предоставить новые возможности для лечения определенных ассоциированных с ожирением типов злокачественных новообразований.

Ожирение, провоспалительные маркеры и риск рака эндометрия: проспективное исследование случай-контроль

Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study

L. Dossus, S. Rinaldi, S. Becker, A. Lukanova, et al.

Endocr Relat Cancer 2010; 17(4): 1007-19

Ожирение служит одним из наиболее важных факторов риска развития рака эндометрия: на его долю приходится около 50% случаев заболевания в Европе и США. Женщины с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30) имеют в 3 раза больший риск развития рака эндометрия, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела.

Во взаимосвязи ожирения и рака эндометрия могут принимать участие ряд биологических механизмов. У женщин постменопаузального периода избыточное накопление жировой ткани ведет к повышению уровня эстрогенов, которые, в свою очередь, в отсутствие уравновешивающего действия прогестерона, способствуют повышению митотической активности клеток эндометрия. Кроме того, важную патогенетическую роль в канцерогенной трансформации эндометрия может играть ассоциированная с ожирением гиперинсулинемия, оказывающая как прямое, так и опосредованное инсулиноподобным фактором роста-1 митогенное действие. В последние годы большое значение в развитии злокачественных новообразований придается подострому системному воспалению, характерному для ожирения. Хроническое воспалительное состояние стимулирует ангиогенез, поддерживает клеточную пролиферацию и повышает продукцию свободных радикалов, повреждающих ДНК, что в совокупности ведет к возникновению и росту опухоли.

С-реактивный белок (СРБ) является острофазным белком, синтезируемым печенью в ответ на повреждение тканей или воспаление. Главным стимулятором синтеза СРБ является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1Ра) секретируется различными

клетками и является естественным ингибитором провоспалительных эффектов интерлейкина-1 β . Тем не менее, стимуляция продукции ИЛ-1Ра другими цитокинами и острофазными белками предполагает его возможную роль в развитии хронического воспаления. Кроме того, в недавних исследованиях указывается на патогенетическое значение ИЛ-1Ра в развитии сахарного диабета 2 типа — другого важного фактора риска рака эндометрия.

Целью настоящего исследования послужило изучение ассоциации СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-1Ра с раком эндометрия, а также определение роли данных провоспалительных маркеров во взаимосвязи ожирения и рака эндометрия. Было проведено проспективное исследование типа случай-контроль, являющееся частью крупного многоцентрового проспективного исследования the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Исследование включало 305 случаев рака эндометрия (80 среди женщин пременопаузального периода и 225 среди женщин в постменопаузе) и 574 контроля, которые были подобраны к случаям (по 2 на каждый) в соответствии с менопаузальным статусом, фазой менструального цикла (для женщин до наступления менопаузы), возрастом, датой и временем забора крови.

В целом, женщины с диагностированным раком эндометрия имели больший ИМТ, по сравнению с контролями (27,5 vs 26,0, $p < 0,0001$), чаще были нерожавшими (16,9 vs 7%, $p = 0,002$), реже принимали оральные контрацептивы в прошлом (32,8 vs 42,0%, $p = 0,002$) и чаще получали заместительную гормональную терапию в прошлом

(29,5 vs 16,7%, $p=0,0001$). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа показано значимое повышение риска развития рака эндометрия при повышении сывороточных концентраций СРБ (ОР для четвертого по сравнению с первым квартилем 1,58, 95% ДИ 1,03–2,41, $p=0,02$), ИЛ-6 (ОР для четвертого по сравнению с первым квартилем 1,66, 95% ДИ 1,08–2,54, $p=0,008$) и ИЛ-1Ра (ОР для четвертого по сравнению с первым квартилем 1,82, 95% ДИ 1,22–2,73, $p=0,004$). Однако после статистической поправки на ИМТ данные ассоциации значительно ослабели и потеряли статистическую значимость. Кроме того, отмечалось 10–20% ослабление взаимосвязи рака эндометрия с ИМТ после статистических поправок на уровни исследуемых провоспалительных маркеров.

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи воспалительного процесса при ожирении с раком эндометрия, является активация провоспалительными цитокинами и адипокинами ароматазы жировой ткани, приводящая к повышению ароматизации андрогенов и уве-

личению циркулирующей фракции эстрогенов. Кроме того, провоспалительные маркеры, в том числе СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-1Ра, играют немаловажную роль в развитии инсулинорезистентности, гипергликемии и сахарного диабета 2 типа – важных факторов риска развития рака эндометрия. Наконец, провоспалительные цитокины могут напрямую влиять на клетки эндометрия, регулируя их рост, пролиферацию, а также экспрессию ряда генов иммунного и воспалительного ответа, что может приводить к развитию и росту опухоли.

Настоящая работа является первым проспективным исследованием (забор образцов крови для анализа в котором производился до выявления рака эндометрия), подтверждающим гипотезу о том, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии рака эндометрия при ожирении. Для подтверждения полученных результатов, а также установления наличия прямого и независимого действия провоспалительных цитокинов на канцерогенную трансформацию эндометрия, требуются дальнейшие проспективные и экспериментальные исследования.

Ожирение и послеоперационные осложнения у пациентов после небариатрических хирургических вмешательств

Obesity and post-operative complications in patients undergoing non-bariatric surgery

S.L. Doyle, J. Lysaght, J.V. Reynolds

Obes Rev 2010; 11(12): 875–86

По мере увеличения распространенности ожирения растет и доля хирургических пациентов с избыточным весом. Тем не менее, до сих пор остается неясным, какое влияние оказывает наличие ожирения на осложнения и исход тех или иных небариатрических хирургических вмешательств.

В ряде работ показано негативное влияние ожирения на метаболическую реакцию организма при обширных травмах: отмечается значимо более выраженный катаболизм белков и потеря мышечной массы по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, а также недостаточное расходование депонированных жиров в качестве источника энергии. В то же время, в большинстве крупных исследований (включавших до 2258 пациентов) значимой ассоциации между ожирением и послеоперационной смертностью не выявлено.

В отношении взаимосвязи ожирения с развитием большинства послеоперационных осложнений – дыхательных нарушений, наджелудочковых аритмий, расхождения послеоперационных швов, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен голеней – в литературе имеются противоречивые данные. Единственным исключением являются послеоперационные нозокомиальные

инфекции, для которых ожирение служит независимым фактором риска. В целом ряде работ показано, что пациенты с $\text{ИМТ} \geq 30$ имеют значимо больший (RR от 1,6 до 6,7) риск развития различных послеоперационных инфекций (респираторных, урогенитальных, раневых), причем частота их развития пропорциональна степени ожирения. Существует несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь ожирения с риском развития послеоперационных раневых инфекций. Во-первых, жировая ткань относительно низко васкуляризирована, поэтому гипоперфузия и снижение парциального давления кислорода в послеоперационной ране пациента с ожирением может приводить к ухудшению бактерицидной активности нейтрофилов и инфицированию раны. Во-вторых, риск развития раневой инфекции может повышаться из-за недостаточной концентрации антибиотика в ткани в результате распределения назначаемой дозы в большем объеме организма пациента с ожирением. Наконец, ожирение тесно связано с инсулинорезистентностью, которая приводит к нарушениям макрофагальной функции, ангиогенеза, аккумуляции коллагена и синтеза факторов роста, что в совокупности повышает риск инфицирования и плохого заживления послеоперационной раны.