УДК 616-06

Ғ.Т. Мещанов, А. Адилбек
«ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Қазақстан, Алматы қ.

СЕМІЗДІК ҚАТЕРЛІ ІСІК ДАМУЫНЫҢ НЕГІЗГІ ФАКТОРЫ РЕТІНДЕ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Өзектілігі: Семіздік қатерлі ісік дамуын қоса алғанда, бірнеше созылмалы аурулардың даму қаупін арттыратын маңызды проблема болып табылады. Шолуда эпидемиология бойынша соңғы мәліметтер берілген және семіздік қатерлі ісік дамуының негізгі факторы ретінде сипатталған. Қысқа мәліметтер негізінде салмақтың өзгеруі мен абдоминалды семіздіктің қатерлі ісік жасушаларына әсер ететін сезімталдығы жайлы жазылған.
Жұмыстың мақсаты: Этиология бойынша әдеби деректерге шолу жасау және семіздікті қатерлі ісік дамуының бір факторы ретінде көрсету.
Іздеу стратегиясы: PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate және CyberLeninka электрондық кітапханасындағы мәліметтер базасы мен web-ресурстарындағы ғылыми жарияланымдарды іздеу және талдау жүргізілді. Шолуға дәлелді медицина шеңберінде олардың маңыздылығына сәйкес көздер енгізілді: үлкен популяциялардағы рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер; мета-талдаулар және жүйелі шолулар. "Кейс-репорт" форматындағы мақалалар, баяндамалар түйіндемелері, жеке хабарламалар және газет басылымдары алынып тасталды. Барлығы 25 жарияланым талданды, оның 11-і осы шолуға енгізілді.
Нәтижесі: Семіздік кезінде канцерогенезге тартылған ықтимал факторлар: антропометрикалық параметрлер, өмір сүру салтының факторлары, тұқым қуалаушылық және биологиялық механизмдер. Антропометриялық параметрлер мен өмір салты факторлары семіздік пен қатерлі ісіктің жоғары қаупі арасындағы қауымдастықтарға жауапты, олар канцерогенезге кіретін түрлі биологиялық механизмдерді белсендіреді.
Қорытынды: Семіздік барлық қатерлі ісіктердің шамамен 20% себебі болып табылады, бірақ оның әсері жынысы мен орнына байланысты. Семіздік пен қатерлі ісік дамуының неғұрлым жоғары қаупі арасындағы байланыс негізінен антропометриялық параметрлермен және түрлі биологиялық механизмдерді белсендіретін өмір сүру салтының факторларымен байланысты. Қазір дене салмағының ұлғаюынан немесе азаюынан аулақ болу қатерлі ісіктің даму қаупін айтарлықтай төмендетеді деген нақты ғылыми көрсетілім жоқ; алайда ДСИ-мен 40,0-нан жоғары семіздік бар емделушілерді хирургиялық емдеу деректері осы бағытта жетекші болып табылады.
Түйінді сөздер: *семіздік, дене салмағының индексі, қатерлі ісік аурулары, антропометриялық көрсеткіштер, абдоминалды семіздік*

Қазіргі таңда жүргізіліп жүрген зерттеулер нәтижелерін бағаласақ, семіздіктен туындаған қатерлі ісік ауруының көлемі 20%-ды құрайтынын көреміз. Осы жағдай семіздіктен туындайтын қатерлі ісік ауруының көбею себептерін терең зерттеу керектігін көрсетіп отыр. Бүгінгі күнге дейін жүргізілген зерттеулерге қарасақ, қатерлі ісіктердің даму қаупі диетаға, салмақтың өзгеруіне және ағзадағы майдың бөлінуіне, сондай-ақ дене белсенділігімен байланысты.
Қатерлі ісікті зерттеу жөніндегі халықаралық агенттіктің және Дүниежүзілік қатерлі ісікті зерттеу қорының (WCRF) есептері семіздіктің келесі қатерлі ісіктермен байланысы бар екенін көрсетті: эндометрия, өңеш аденокарциномы, колоректальді, постменопаузалды сүт безі, қуықасты безі және бүйрек. Аз таралған қатерлі ісіктер: лейкемия, ходжкиндік емес лимфома, көптеген миелома, қатерлі меланома және қалқанша безінің ісіктері. Алдын алу мен емдеудің жаңа әдістерін әзірлеу мүмкіндігі болу үшін алдымен қатерлі ісікті семіздікпен байланыстыратын негізгі процестерді түсінуіміз керек. Семіздік кезінде қатерлі ісіктің әлеуетті продуценттері ретінде төрт негізгі жүйе анықталды: инсулин, I өсудің инсулинге ұқсас факторы, жыныстық стероидтар және адипокиндер. Осы үрдістерді іске қосатын түрлі механизмдер ұсынылды: созылмалы қабыну, стресс, ісік жасушалары мен адипоциттер, гипоксия семіздіктен туындаған май стромальды жасушалар, жалпы генетикалық сезімталдық және иммундық функцияның функционалдық зақымдануы[1].
Семіздік барлық тіндерде қатерлі ісіктің даму қаупін бірдей дәрежеде көтермесе де, артық салмақ пен қатерлі ісік арасындағы тікелей байланысты көрсеткен көптеген проспективті эпидемиологиялық зерттеулер бар.
Жақында жүйелі шолу және проспективті обсервациялық зерттеулердің мета-талдауы, 282 000 қатерлі ісік ауруымен және 133 миллионнан астам адам жыл бақылауымен семіздік пен қатерлі ісіктердің кең ауқымында жыныспен байланысты екенін көрсетті. Бұл негізінен халықтың әртүрлі географиялық топтары үшін дұрыс. Дегенмен, семіздік кезінде қатерлі ісіктің даму қаупі әртүрлі этностық топтар үшін ерекшеленеді. Мысалы афроамерикандықтар қатерлі ісікке өте сезімтал көрінеді, латын американдықтарға қарағанда, олар салыстырмалы түрде қорғалған, ал сүт безі қатерлі ісігімен жоғары ДСИ (дене салмағының индексі) байланысы әсіресе популяцияның Азия-Тынық мұхиты аймағында күшті[2].
Канцерогенез кезінде семіздіктің атқаратын рөлі соңғы 20 жылда өңеш аденокарциномасының тез артуымен болатын деректермен алдыңғы орынға қойылды. Іс жүзінде, өңеш рефлюксі аденокарцинмен байланысты ма, әлде семіздік ықпалының әсері ме толық дәлелденбеген. Өңеш қатерлі ісігінің морфологиясының жалпақ жасушадан аденокарциномаға дейін өзгеруі дүниежүзілік деректерде семіздік көрсеткішінің өсуінен кейін болған. Семіздіктің қатерлі ісік ауруларының дамуына ықпалы ретінде, менопауза уақытындағы гормоналды терапия режимін сақтамайтын әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупінің ұлғаюымен көрінеді. Ал келесі когорттық зерттеулер сүт безі қатерлі ісігінің қаупі менопаузадан кейін 10 кг артық салмақты әдейі жоғалтқан әйелдерде 50% төмендегенін көрсетті. Бұдан басқа, семіздік бар пациенттерді үлкен проспективті Швед зерттеуі (SOS), ол бариатриялық хирургия кезінде семіздік бар емделушілерде орташа есеппен 20 кг-ға салмағының 40 кг /м^2-ден жоғары төмендеуіне қол жеткізетінін және семіздік бар әйелдің ауыр жағдайы бар хирургиялық емдеу тобында 10 жылдан астам бақылау кезінде салмақ жоғалтуына байланысты қатерлі ісік ауруының айтарлықтай төмендегенін хабарлады[3].

Ересектердегі қатерлі ісік кезіндегі балалар семіздігінің рөліне келер болсақ, 2347 субъектідегі топта жүргізілген зерттеу 2 жастан 14 жасқа дейінгі субъектілердің ДСИ (SDS) стандартты ауытқуының жас және жыныстық-жас көрсеткіштерімен байланысты қатерлі ісіктің даму қаупін ретроспективті бағалады. Сонымен қатар, жасөспірімдердегі артық салмақ үлкен жастағы адамдарда тоқ ішек қатерлі ісігінен болатын өлім-жітімнің екі есе өсуімен байланысты болды[4]. Семіздік болған кезде ісік дамуының уақытша артта қалуының салдарынан бақылаудың типтік кезеңі ісік ауруының қаупін бағалайтын когорт үшін 10 жылдан астам уақытты құрайды және бұл семіздікпен байланысты қатерлі ісік дамуының "орташа" кешігу кезеңі деп саналады. Алайда, кешігу кезеңі гиперэстрогенемия постменопаузада, сүт безі қатерлі ісігі және эндометрияда болған сияқты басым механизм болған кезде қысқа болуы мүмкін.

ДСИ - дан басқа, белдің санға қатынасы (WHR) немесе бел шеңбері (WC) сияқты басқа да антропометриялық өлшеулер қазіргі уақытта семіздік және қатерлі ісік индикаторлары ретінде зерттеледі. ДСИ-ға қарағанда абдоминальды семіздікпен байланысты қатерлі ісік аурулары негізінен тоқ ішекті, паузалды кеуде, эндометрияны және аденокарциномды өңешті, сондай-ақ ұйқы безінің ісігін қамтиды.

Framingham Heart Study зерттеуіне қатысушылар арасында соңғы бойлық зерттеу (орта есеппен 5,0 жас) мультидетекторлы компьютерлік томография көмегімен өлшенген висцералды семіздік клиникалық қауіп факторларын түзеткеннен кейін қатерлі ісікпен және генерализацияланған семіздікпен байланысты екенін көрсетті[5].

Өлім-жітімге келсек, АҚШ-тағы әйелдер арасындағы бойлық зерттеу WC және WHR қатерлі ісігінен болатын өлім-жітіммен байланысты екенін көрсетті[6].

Канаданың "жағдай-бақылау" зерттеуі салмағы кәмелеттік жасқа жеткеннен кейін 21 кг-нан артқан еркектерде колоректалды қатерлі ісіктің даму қаупі 1-5 кг-ға артып, еркектерге қарағанда 60% - ға жоғары екенін көрсетті және тік ішек қатерлі ісігі бар пациенттер алып тасталғаннан кейін байланыс одан да күшті болды. Эндометрия ісігі жапон әйелдерінде ересек жастағы салмақтың ұлғаюымен тікелей корреляцияланады. Сонымен қатар, диетадан пайда болған салмақтың төмендеуі колоректальды қабынуды және семіздікке байланысты гендік жолдарды төмендетеді[7].

Америкалық онкологиялық қоғам артық салмақ пен семіздік бауыр және ұйқы безі қатерлі ісігі болатын өлім көрсеткіштерімен, сондай-ақ миеломамен және ходжкиндік емес лимфомамен күреседі деп болжайтын мәліметтерді ұсынды.

Соңғы 25 жылда жарияланған деректер семіздік әйелдерде қатерлі ісіктен өлімнің 20% - ға жуығын, ал бұл көрсеткіш ерлерде 14% - ға жуығын құрайды. Бұл көрсеткіштер тек қатерлі ісіктің алдын алуға болатын аурулардың саны бойынша темекі шегуге жол береді. Дегенмен, бұл деректер, мүмкін, бағаланбайды, себебі орташа салмақ сол уақыт ішінде әлем халқы арасында өсе берді.

Жақында Jaggers et al. көптеген айнымалыларға түзетумен, қатерлі ісіктен болатын өлім мен абдоминальды семіздік арасындағы байланысты анықтады. Бұл қатерлі ісіктен болатын өлім қаупін 24% - ға дейін арттырады. Эпидемиологиялық зерттеулер семіздік тоқ ішек, эндометрия, бүйрек және сүт безі қатерлі ісігінен (әйелдерде постменопаузада) аурушаңдық пен өлім-жітімді арттыруға ықпал ететін фактор болып табылатынын көрсетті[8].

Еуропалық Одақта артық салмақтың болмауы тоқ ішек қатерлі ісігімен жыл сайынғы сырқаттанушылықты 21 000 оқиғаға дейін және сүт безі қатерлі ісігімен 13 000 оқиғаға дейін төмендетуі мүмкін деп есептелді.

Адамдарға эпидемиологиялық зерттеулер сияқты жануарларға эксперименттер калория тұтынудағы немесе тамақтану рационы ретіндегі өзгерістер қатерлі ісіктің даму және өршу қаупіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін деп болжауға мүмкіндік береді. Алайда, диетаның жеке әсерлері, сондай-ақ оң энергетикалық баланс, физикалық белсенділіктің төмендеуі және семіздіктің артуы, анықтау оңай емес. Калорияның артық болуы қатерлі ісік аурушаңдығының артуына әкеледі және оң энергетикалық баланс, шамасы, қатерлі ісік жасушаларының пролиферациясы мен ісіктің үдеуіне ықпал етеді. Осыған ұқсас, ұзақ уақыт бойы калорияны шектеулі тұтыну қатерлі ісікпен сырқаттанушылықтың төмендеуіне және кеміргіштердің өмір сүру ұзақтығының артуына әкелді. Диеталармен байланысты денсаулыққа қауіп-қатер құжатталатын, бірінші әлем үшін тән, калорияға бай, алкоголь мен жануарлар майларында көп мөлшерде және/немесе өсімдік өнімдерінде жоқ зерттеулер бар. Бұған қарағанда, қатерлі ісік дамуының төмен қаупі мен жемістер мен көкөністерді неғұрлым жоғары тұтыну арасындағы белгілі бір байланыс дәлелденді. Клетчатканың жоғары мөлшері бар дәнді дақылдарды тұтыну колоректалды қатерлі ісіктің даму қаупінің азаюымен байланысты, бірақ кең ауқымды зерттеулер мұндай пайданы көрсетпейді. Теріс энергетикалық теңгерім инсулин деңгейіне тікелей немесе жанама әсер ету салдарынан қатерлі ісікке қабылдаушылықты төмендетудің маңызды факторы болуы мүмкін.

Семіздік барлық қатерлі ісіктердің шамамен 20% себебі болып табылады, бірақ оның әсері жынысы мен орнына байланысты. Семіздік пен қатерлі іск дамуының неғұрлым жоғары қаупі арасындағы байланыс негізінен антропометриялық параметрлермен және түрлі биологиялық механизмдерді белсендіретін өмір сүру салтының факторларымен байланысты. Антропометриялық параметрлер - ДСИ, салмақ және дене майы, әсіресе висцералды май. Өмір сүру салтының факторлары гиперкалориялық немесе сапасыз диета сияқты аз қозғалмалы әдеттер мен тамақтану параметрлерін қамтиды. Жоғарыда аталған факторлардың жағымсыз әсерін жанама ететін ең маңызды биологиялық механизмдер гиперинсулинемия және инсулинге резистенттілік, IGFS және IGF-байланыстырғыш белоктардың белсенділігі, жыныстық гормондар және SHBG, май тінінің жалпы қабынуы және әлсіз қабыну, май тіндерін шығарудағы адипокиндермен өзгерістер және тамырлардың өсу факторлары, тотығу стресс, эндокриндік бұзылулар және иммундық функциядағы өзгерістер болып табылады[9].

Әйелдерде ДСИ сүт безі қатерлі ісігімен, эндометриямен және гормондармен байланысты басқа да ісік түрлерімен үнемі корреляцияланады. Өйткені артық салмақтан айналмалы жыныстық стероидтардың артуы қатерлі ісіктің дамуына байланысты жақсы белгілі механизм болып табылады. Эпидемиологиялық зерттеулер мәліметтері бойынша, постменопаузада сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупі дегидроэпиандростеронды (DHEA), оның сульфатын (DHEAS), Δ4-андростендион, тестостерон, эстрон және жалпы эстрадиолды қоса алғанда, айналымдағы жыныстық стероидтардың жоғары деңгейі бар әйелдерде ұлғаяды, сондай-ақ глобулин (SHBG) жыныстық гормондарын байланыстыратын төменгі деңгейлерді құрайды. Эндогенді жыныс гормондары ісік жасушаларының өсуінде

белсенді және семіздіктің қатерлі ісікке әсерін тікелей көрсетед. Әсіресе сүт безі ісіктерінде және эндометрияда [10]. Эстрогендер митогенді болып табылатындығын дәлелдемелер бар. Сүт безінде инсулин (IRS-1) субстрат экспрессиясын реттейді және ДНҚ зақымдалуын, жасушалардағы гендердің генетикалық тұрақсыздығын және мутациясын жанама еркін радикалдармен индукциялайды.

Миллион әйелдерді зерттеу және алдыңғы зерттеулер пременопаузада әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің қаупі ДСИ ұлғаюымен азайғанын көрсетті. Бұл ароматаза ферментінің белсенділігін арттыру арқылы майлы тіндерде андрогендік ізашарлардан эстрадиолдың жоғары пайда болуынан туындаған қан айналымда әйелдердің жыныстық гормондарының жоғары деңгейіне байланысты болуы мүмкін. Эндометрия қатерлі ісігі кезінде плазмадағы эстрадиол мен эстронның жоғары концентрациясы семіздік пен эстрадиолдың жоғарылауымен постменопаузада әйелдерде қатерлі ісіктің жоғары қатерімен түзетіледі [11] және эстрадиолдың жоғарылауымен эндометрия жасушаларының пролиферациясын арттырады, сонымен қатар апоптозды тежейді және эндометрия тініндегі IGF-I синтезін ынталандырады. Андрогендердің рөліне келсек, антропометриялық параметрлер (ДСИ және белдің шеңбері) және тестостерон деңгейлері ерлерде тең түрде корреляцияланады және тікелей әйелдерге байланысты.

Қазіргі уақытта дене салмағының ұлғаюынан немесе азаюынан аулақ болу қатерлі ісіктің даму қаупін айтарлықтай төмендетеді деген нақты ғылыми көрсетілім жоқ. Алайда ДСИ-мен 40,0-нан жоғары семіздік бар емделушілерді хирургиялық емдеу деректері осы бағытта жетекші болып табылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the million women study: Cohort study // British Medical Journal. 2007. - №335(7630). – P. 1134–1139.

2 International Agency for Research on Cancer. Weight control and physical activity. In: Vainio H, Bianchini F, editors. IARC Handbook of Cancer Prevention. - Lyon, France: IARC Press, 2002. - Vol. 6. – 315 p.

3 Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2011. - №20(3). – P. 464–472.

4 Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma // Oncologist. – 2010. - №15(10). – P. 1083–1101.

5 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer // The New England Journal of Medicine. – 2003. - №349(23). – P. 2241–2252.

6 Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship // Cancer Research. – 2010. - №70(1). – P. 4–7.

7 Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in pre-menopausal women and breast cancer risk within the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) // Journal of the National Cancer Institute . – 2005. - №97(10). – P. 755–765.

8 Allen NE, Key TJ, Dossus L, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) // Endocrine-Related Cancer. – 2008. - №15(2). – P. 485–497.

9 Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk // Breast Cancer Research. – 2003. - №5(5). – P. 239–247.

10 Lee AV, Jackson JG, Gooch JL, et al. Enhancement of insulin-like growth factor signaling in human breast cancer: estrogen regulation of insulin receptor substrate-1 expression in vitro and in vivo // Molecular Endocrinology. – 1999. - №13(5). – P. 787–796.

11 Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2002. - №11(12). – P. 1531–1543.

Ғ.Т. Мещанов, А. Адилбек

ОЖИРЕНИЕ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ РАКА
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Резюме: Актуальность: Ожирение является серьезной проблемой, которая повышает риск развития нескольких хронических заболеваний, включая развитие рака. В обзоре представлены последние данные по эпидемиологии и охарактеризован ожирение как основной фактор риска развития рака. Кратко освещены вопросы влияние изменение веса на организм и связывающие абдоминальное ожирение с восприимчивостью к раку.
Цель работы: представить обзор литературных данных по этиологии и показать ожирения как одним из факторов развития рака
Стратегия поиска: проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate и электронной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила лет 17, с 2002 по 2019 годы, включая последние публикации 2019 г. В обзор были включены источники согласно их значимости в рамках доказательной медицины: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры. Исключены: статьи формата «кейс-репорт», резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации. Всего было проанализировано 25 публикаций, из них 11 включены в данный обзор.
Результаты: суммируя возможные факторы, вовлеченные в канцерогенез при ожирении: антропометрические параметры, факторы образа жизни, наследственность и биологические механизмы. Антропометрические параметры и факторы образа жизни ответственны за ассоциации между ожирением и высоким риском рака, они активируют различные биологические механизмы, включающиеся в канцерогенез.
Выводы: Ожирение является причиной примерно 20% всех злокачественных новообразований, хотя его влияние зависит от пола и места. Связь между ожирением и более высоким риском развития рака в основном обусловлена антропометрическими параметрами и факторами образа жизни, которые активируют различные биологические механизмы. Сейчас пока нет четкой научной демонстрации того, что избегание увеличения или уменьшения массы тела значительно снижает риск развития рака; однако данные хирургического лечения пациентов с ожирением с ИМТ выше 40,0 являются ведущими в этом направлении.
Ключевые слова: ожирение, индекс массы тела, раковые болезни, антропометрические показатели, абдоминальное ожирение.

G.T. Meshanov, A. Adilbek

OBESITY AS THE MAIN FACTOR OF CANCER DEVELOPMENT
(LITERATURE REVIEW)

Resume: Relevance: Obesity is a serious problem that increases the risk of several chronic diseases, including the development of cancer. The review presents the latest data on epidemiology and characterizes obesity as a major risk factor for cancer. The questions of the influence of weight change on the body and linking abdominal obesity with susceptibility to cancer are briefly covered.
Objective: to present a review of the literature data on the etiology and to show obesity as a factor in cancer development
Search strategy: Search and analysis of scientific publications in databases and web-resources PubMed, CochraneLibrary, Medscape (Medline), ResearchGate and cyberleninka electronic library. The depth of the search was 17 years, from 2002 to 2019, including the latest 2019 publications. the review included sources according to their significance in evidence-based medicine: reports on randomized and cohort studies in large populations; meta-analyses and systematic reviews. Excluded: case-report articles, summaries of reports, personal messages and newspaper publications. A total of 25 publications were analyzed, of which 11 are included in this review.
Results: Summarizing possible factors involved in carcinogenesis in obesity: anthropometric parameters, lifestyle factors, heredity and biological mechanisms. Anthropometric parameters and lifestyle factors are responsible for the Association between obesity and high cancer risk, they activate various biological mechanisms involved in carcinogenesis.
Conclusions: Obesity is the cause of about 20% of all malignancies, although its impact depends on gender and location. The link between obesity and higher cancer risk is mainly due to anthropometric parameters and lifestyle factors that activate various biological mechanisms. There is currently no clear scientific demonstration that avoiding weight gain or loss significantly reduces the risk of cancer; however, data from surgical treatment of obese patients with a BMI above 40.0 are leading in this direction.
Keywords: obesity, body mass index, cancer, anthropometric indicators, abdominal obesity