

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – ФАКТОР РИСКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И НЕОПЛАЗИЙ ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ



МИТРОХИНА О.И.,
врач-кардиолог ООО «ВИТА МЕД» (г. Москва), клиники «Мать и дитя» (г. Мытищи), ассистент кафедры поли-клинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Москов-

ский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), o.i.mitrokhina@mail.ru



СЕКАЧЕВА М.И.,
д.м.н., профессор, директор Института персонализированной онкологии, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Мин-

здрава России (Сеченовский Университет), лауреат Премии Правительства России в области науки и техники, кавалер золотой медали имени Н.Н. Блохина, знака «Отличник здравоохранения», sekacheva_m_i@staff.sechenov.ru



ВАСИЛЬЕВА И.Н.,
к.м.н., доцент кафедры поли-клинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский го-

сударственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), imiva77@mail.ru



БАЛАШОВ Д.В.,
к.м.н., главный врач ГБУЗ города Москвы «Городская поликлиника № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры поли-клинической терапии Института клинической медици-

ны им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, balashov_d_v@staff.sechenov.ru



ПРОНИН А.Г.,
д.м.н., доцент, профессор ка-

федры внутренних болезней филиала ЧУОО ВО «Медицинский университет "Реавиз"» в г. Москве, lek32@yandex.ru

Метаболический синдром является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, связанной с ведением нездорового образа жизни на протяжении длительного времени. В настоящее время метаболический синдром рассматривается как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых, эндокринологических и онкологических заболеваний. В данной статье отражена отдельная часть ретроспективного когортного исследования по изучению патогенетической связи между злокачественными новообразованиями, метаболическим синдромом и его компонентами у пациентов с абдоминальным ожирением длительностью более 10 лет. Отдельно рассмотрены случаи развития у пациентов колоректального рака, а также их исходы в зависимости от динамики компонентов метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, злокачественные новообразования, колоректальный рак, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия.

METABOLIC SYNDROME AS A RISK FACTOR FOR COLORECTAL CANCER AND NEOPLASMS OF OTHER LOCALIZATION

Mitrokhina O., Sekacheva M., Vasileva I., Balashov D., Pronin A.

Metabolic syndrome is one of the most urgent problems of modern medicine, it is related to maintaining an unhealthy lifestyle over a long time. Nowadays the metabolic syndrome is considered as a complex of metabolic, hormonal and clinic disorders which are risk factors for development of cardiovascular, endocrinological and oncological diseases. This paper presents a separate part of a retrospective cohort study of pathogenetic connection between malignant neoplasms, metabolic syndrome and its components in patients with ab-

dominal obesity lasting over 10 years. Cases of colorectal cancer development and their outcomes depending on dynamics of the metabolic syndrome components are also examined.

Key words: metabolic syndrome, malignant neoplasms, colorectal cancer, abdominal obesity, dyslipidemia, hyperglycemia.

Введение

На протяжении последних лет результаты исследований по изучению метаболических нарушений у разной категории лиц имеют неопровержимые доказательства роли метаболического синдрома (МС) в патогенезе онкологических заболеваний [1–3], и, по мнению российских и зарубежных ученых, сегодня МС признан ведущим фактором риска (ФР) развития злокачественных новообразований (ЗНО). В связи с общемировой тенденцией к увеличению численности людей, страдающих ожирением и МС, в ближайшие годы прогнозируется увеличение роста числа новых случаев ЗНО [4, 5].

Согласно ежегодному «Докладу о статистике мирового здравоохранения Всемирной организации здравоохранения», отражающему показатели здоровья и связанные с ним эпидемиологические данные World Obesity Atlas, 2025 (Всемирного атласа ожирения) количество лиц с избыточным весом в Российской Федерации на 2025 г. составляет 62,0%, среди которых ожирение имеют 25% населения [5, 6]. По итогам прошлого года в России также выросли и показатели смертности от онкологических заболеваний. Общая заболеваемость ЗНО в 2023 г. составила 5420,2 случая на 100 тыс. населения. В 2024 г. ЗНО выявлены у 630 тыс. россиян, из них у 375 тыс. чел. (60%) – на ранних стадиях [7]. При этом длительное и неконтролируемое течение артериальной гипертензии (АГ), недостижение целевых параметров углеводного и липидного обменов в рамках МС способствуют развитию, прогрессированию и рецидивированию онкологических процессов [1, 8, 9].

Цели исследования

Оценить риск развития ЗНО и колоректального рака (КРР) у пациентов с метаболическими нарушениями, а также проанализировать зависимости исходов ЗНО от динамики компонентов МС.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование с анализом данных 2897 ам-

булаторных пациентов, прикрепленных к ГБУЗ г. Москвы «Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением Департамента здравоохранения города Москвы» (ДЦ № 5 ДЗМ). Включенные участники исследования (n=1993) были распределены в две группы:

- *основная группа* включала лиц с МС (n=994);

- в *группу сравнения* вошли лица без абдоминального ожирения (n=999).

МС определялся в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (2009) при сочетании абдоминального ожирения (АО) с двумя и ≥ дополнительными критериями:

- наличием АГ;

- метаболическими нарушениями – гипертриглицеридемией (ГТГ) ≥ 1,7 ммоль/л и/или снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин;

- наличием гипергликемии или ранее выявленного сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД-2).

В исследовании оценивался риск развития ЗНО относительно каждого компонента МС в обеих группах. Детализировались каждые случаи ЗНО, диагностированные у пациентов с МС.

При МС рассматривались течение и исход (смерть, прогрессирование и без отрицательной динамики) ЗНО через 1 год и 5 лет после постановки диагноза относительно динамики изменений в показателях, соответствующих МС: индекса массы тела (ИМТ), обхвата талии (ОТ), уровня АД, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, глюкозы. Особое внимание уделялось рассмотрению случаев рака желудочно-кишечного тракта при МС, особенно частоте встречаемости КРР.

Для статистической обработки результатов использовалась программа SPSS INC 27.0. Для оценки качественных переменных применялся метод Пирсона. Для количественных переменных рассчитывалось процентное соотношение, средний показатель и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$).

Межгрупповое сравнение проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

С помощью критерия Колмогорова–Смирнова исходы ЗНО оценивались путем проведения однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с применением критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты

Общая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в табл. 1. Частота обращений в амбулаторные учреждения г. Москвы среди женщин превышала частоту обращений среди мужчин в обеих группах пациентов, набранных случайным образом. Средний возраст участников исследования составил 62,4±6,8 года в основной группе и 64,3±5,9 года в группе сравнения; достоверной межгрупповой разницы по возрастным характеристикам установлено не было. Наибольшее число случаев ЗНО в двух группах сравнения регистрировались в возрасте от 56 до 74 лет (медиана возраста – 71 год), при этом по частоте встречаемости ЗНО межгрупповых различий получено не было (p=1,000).

Как видно из табл. 1, в основной группе выявлено 185 случаев ЗНО (130 у женщин и 55 у мужчин), в группе сравнения – 73 случая (48 у женщин и 25 у мужчин). Статисти-

чески доказано, что при наличии МС длительностью более 10 лет ЗНО развиваются чаще (OR=1,704; 95% ДИ: 1,13–2,51, p<0,05).

При распределении случаев ЗНО по локализации процессов в обеих группах число случаев КРР заняло 2-е место, уступив по количеству гендерным ЗНО (у женщин – рак молочной железы, рак шейки и тела матки, у мужчин – рак предстательной железы). Различий распределения числа случаев ЗНО от наличия МС между группами установлено не было, что позволяет отнести МС к универсальному ФР ЗНО любой локализации.

Для уточнения характера и локализации ЗНО проанализированы статистические данные по онкозаболеваниям среди всех прикрепленных пациентов ДЦ № 5 ДЗМ в период с 2021 по 2023 г. Согласно полученным эпидемиологическим данным КРР занял 1-е место среди ЗНО ЖКТ по частоте встречаемости вне зависимости от гендерного признака (см. рис.).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп пациентов

| Показатель | Основная группа | | Группа сравнения | |
|---------------------------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
| | Женщины, n=705 | Мужчины, n=289 | Женщины, n=738 | Мужчины, n=261 |
| Средний возраст, лет | 62 (20–87) | | 64 (21–92) | |
| ГТГ, n | 595 | | 11 | |
| Снижение ЛПВП, n | 498 | | 10 | |
| ГГ, СД-2, n | 594 | | 203 | |
| АГ, n | 774 | | 709 | |
| ЗНО, общее количество, n | 130 | 55 | 48 | 25 |
| Гендерные типы рака, n (%) | 61 (46,92) | 33 (60) | 19 (39,6) | 12 (48) |
| КРР, n (%) | 11 (8,46) | 5 (9,1) | 5 (10,4) | 3 (12) |
| ЗНО ЖКТ иной локализации, n (%) | 6 (4,62) | 4 (7,3) | 4 (8,3) | 2 (8) |
| Другие ЗНО, n (%) | 52 (40) | 13 (23,6) | 20 (41,7) | 8 (32) |

Примечания: ГТГ – гипертриглицеридемия, ГГ – гипергликемия.



Таблица 2

**Статистическая достоверность связи риска развития ЗНО
с изменением липидного спектра и повышением уровня глюкозы**

| | Биохимические критерии МС | Основная группа | | | Группа сравнения | | |
|-------------------------|----------------------------|-----------------|----------|----------|------------------|----------|-----------|
| | | ТГ | ЛПВП | Глюкоза | ТГ | ЛПВП | Глюкоза |
| Статистические критерии | Манна–Уитни (U) | 2022,00 | 2440,00 | 12190,50 | 26218,50 | 24657,50 | 21259,00 |
| | Вилкоксона (W) | 327243,00 | 20206,00 | 16846,50 | 455419,50 | 27358,50 | 450460,00 |
| | Фишера (Z) | -20,808 | -20,695 | -3,218 | -3,213 | -3,867 | -5,287 |
| | Асимптотическая значимость | ,000 | ,000 | ,001 | ,001 | ,000 | ,000 |

Был проведен анализ зависимости риска развития ЗНО, в том числе и КРР, от каждого компонента МС (табл. 2). Определено, что каждый критерий МС является фактором онкологического риска. В целом при МС риск развития ЗНО выше, чем при отсутствии МС (ОШ 2,547, 95% ДИ: 1,971–3,291).

Для определения роли АО в патогенезе КРР была дополнительно проанализирована случайная выборка из 25 пациентов с вышеуказанным диагнозом. Установлено, что риск развития КРР возрастает в 2,4 раза при наличии АО у пациентов с метаболическими нарушениями, при этом наибольшее число случаев КРР отмечено у пациентов с I степенью АО (82,4%) в возрастной группе 56–74 года (88,2%) (ОШ – 2,188; 95% ДИ: 1,568–3,053; $p < 0,05$).

Исходя из целей работы была проанализирована прогностическая зависимость ЗНО от динамики антропометрических и биохимических показателей у больных с МС. Следует отметить, что в контексте выполнения этой части работы МС рассматривался как один из ФР неблагоприятного течения ЗНО.

Согласно полученным результатам прогноз пациентов с ЗНО зависел от гистологического и молекулярно-генетического диагнозов, стадии процесса и вида проводимого лечения (хирургического, полихимиотерапевтического, лучевого, комбинированного). При сохранении АО и/или прогрессировании МС на протяжении первого года наблюдения при отсутствии хирургического лечения онкологического заболевания прогноз и течение ЗНО ухудшаются. В случае нормализации уровня глюкозы ($p = 0,008$), триглицеридов ($p = 0,002$) и ЛПВП ($p = 0,000$) снижается число рецидивов, метастазирования и летальных исходов в течение 5 лет.

Пациенты основной группы с МС, гипергликемией и уровнем HbA1c $\geq 6,5\%$ имели более высокий риск смертности не только от онкологических причин, но и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по сравне-

нию с пациентами без МС и нормальным HbA1c $< 6,0\%$ ($p < 0,05$).

Следует отметить, что все случаи неблагоприятных исходов больных с КРР (смерть, прогрессирование, метастазирование) были связаны с сохранением метаболических нарушений в последующие 5 лет наблюдения – гипергликемией ($7,8 \pm 1,19$ ммоль/л), гипертриглицеридемией ($2,7 \pm 0,09$ ммоль/л), низким уровнем ХС ЛПВП ($0,8 \pm 0,07$ ммоль/л). При этом в 64,7% случаях на протяжении 5 лет проводилась коррекция МС, а достижение целевых значений глюкозы, ТГ, ХС ЛПВП наблюдалось в 47%, 58,8%, 41,2% случаев соответственно.

Обсуждение

МС представляет собой симптомокомплекс, сочетающий в себе наличие АО как главного критерия, и двух и более дополнительных компонентов (инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, АГ), объединенных одной патогенетической целью. МС часто сочетается с гиперурикемией, нарушением гемостаза, синдромом obstructive апноэ во сне, что определяет у такой категории больных наличие постоянного низкодозового системного воспалительного процесса [1, 2, 8, 10, 11].

В настоящее время в мире число диагностированных случаев МС стремительно растет с каждым годом. МС играет главную роль в развитии ССЗ, СД, ЗНО, которые, в свою очередь, являются ведущими причинами смертности среди взрослого населения [1–3, 6, 12–15, 16].

В структуре онкологической заболеваемости в России КРР находится на 3-м месте по распространенности, уступая частоте встречаемости раку молочной и предстательной желез [7]. Отмечено, что риск развития КРР у пациентов ассоциирован с курением, низкой физической активностью, ожирением. При этом вне зависимости от половой принадлежности риск КРР увеличивается

на 43% у лиц, имеющих АО [16]. Во Фреймингемском исследовании [17] отмечалось двукратное увеличение риска рака ободочной кишки у женщин и мужчин с окружностью талии более $\geq 99,1$ см и $\geq 101,6$ см.

В проведенном исследовании также была определена высокая вероятность развития ЗНО, в частности, КРР у пациентов с МС и установлено влияние отдельных его компонентов в патогенезе ЗНО. Сопоставимое распределение числа случаев ЗНО по локализации в исследуемых группах и общезидемиологическим данным позволило сделать заключение о единых клинико-морфологических характеристиках и общности ФР онкологических процессов. Вполне объяснимо, что при длительном сохраняющемся ожирении/избыточной массе тела возникает стойкий дисбаланс пара- и эндокринной функций жировой ткани, приводящий к постоянной секреции провоспалительных цитокинов и адипокинов, что и обуславливает развитие и поддержание субклинического воспаления, увеличивающего риск развития ЗНО, особенно гормонозависимых злокачественных заболеваний – таких, как КРР и рак молочной железы [8–11, 13, 14]. Избыток адипокинов способствует развитию инсулинорезистентности и приводит к увеличению концентрации жирных кислот, способствующих эндогенной интоксикации организма [16, 18].

Полученные результаты выделяют главный компонент МС – абдоминальное ожирение, который является важнейшим ФР не только сердечно-сосудистых и эндокринных, но и онкологических заболеваний.

Нарушения липидного обмена ускоряют пролиферацию раковых клеток и их дифференцировку. При снижении в крови уровня ХС ЛПВП в жировой клетке увеличивается выработка адипонектина и лептина, которые, стимулируя рецепторы эстрогена, вызывают гипертрофию и гиперплазию раковых клеток [19, 20].

Результаты данного исследования также доказывают имеющуюся прямую зависимость между дислипидемией и развитием ЗНО, в частности, КРР, а также демонстрируют неблагоприятный прогноз и низкую пятилетнюю выживаемость пациентов с МС при неконтролируемом течении АГ, недостижении целевых значений ХС ЛПВП.

Согласно результатам проведенного исследования гипергликемия повышает риск КРР на 19,2%, что согласуется с данными других авторов [21]. Высокий уровень гликемии ($HbA1c > 7,5\%$) способствует метаплазии кишечного эпителия и формированию аденоматозных полипов с малигнизацией в

течение нескольких лет [22]. Гипергликемия обеспечивает мутированные раковые клетки дополнительной энергией, стимулирует их пролиферацию, утрачивая способность к апоптозу [23].

Патогенетические параллели онкологических и ССЗ находят отражение в установленных ассоциативных связях между метаболическими нарушениями и частотой развития ССО у онкологических пациентов, а также в рисках канцерогенеза у лиц с АГ. Стойкие метаболические нарушения у гипертоников трансформируют компенсаторное сердечно-сосудистое ремоделирование в патологическое, ускоряют процессы сосудистого старения [11, 14, 24], усугубляя тканевую гипоксию путем увеличения выработки активных форм кислорода [1, 8, 24, 25].

Хроническое, метаболически индуцированное воспаление в течение длительного времени поддерживает на высоком уровне оксидативный стресс, что, в свою очередь, способствует не только неоангиогенезу, но и канцерогенезу.

Участие активных форм кислорода и накопление конечных продуктов гликирования стимулируют процесс злокачественной трансформации клеток [21].

Недостижение целевых уровней глюкозы, триглицеридов, артериального давления обеспечивает декомпенсацию ССЗ, прогрессирование ЗНО [10, 11, 19], что нашло отражение в прогнозе и пятилетней выживаемости пациентов с ЗНО в данном исследовании.

Заключение

МС является ФР онкологических заболеваний. Каждый компонент МС является самостоятельным ФР развития ЗНО, а их сочетание ухудшает прогноз течения ЗНО любой локализации, в том числе и КРР.

Нормализация биохимических показателей (ТГ, ЛПВП, глюкоза), соответствующих критериям МС, благоприятно влияет на течение и исход КРР: снижается риск метастазирования и рецидивирования процесса, снижается смертность.

Следует отметить, что в настоящее время продолжается работа по изучению связи МС и ЗНО с учетом клинико-морфологических характеристик опухолевых процессов.

Литература

