



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-4-10

Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты

Гриневич В. Б.¹, Кравчук Ю. А.¹, Педь В. И.¹, Арапханова М. М.¹, Шералиев А. Р.²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия)

² ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия)

Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota

V. B. Grinevich¹, Yu. A. Kravchuk¹, V. I. Ped' ¹, M. M. Arapkhanova¹, A. R. Sheraliev²

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry (Saint Petersburg, Russia)

² FBGI «A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies» (Saint Petersburg, Russia)

Для цитирования: Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Арапханова М. М., Шералиев А. Р. Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;168(8): 4–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-4-10

For citation: Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped' V. I., Arapkhanova M. M., Sheraliev A. R. Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 4–10. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-4-10

✉ Corresponding author:

Кравчук Юрий Алексеевич
Yuri A. Kravchuk
kravchuk2003@mail.ru

Гриневич Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)

Кравчук Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Педь Владимир Иванович, д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Арапханова Марина Магомедовна, врач-гастроэнтеролог 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Шералиев Аслан Рахимджонович, врач-хирург группы трансплантационной хирургии хирургического отделения № 1, младший научный сотрудник

Vladimir B. Grinevich, M. D., D.Sc. (Medicine), Professor, the Head Therapy of Advanced medical Department 2

Yuri A. Kravchuk, M. D., D.Sc. (Medicine), Professor Therapy of Advanced medical Department 2

Vladimir I. Ped, M. D., D.Sc. (Medicine), Professor Therapy of Advanced medical Department 2

Marina M. Arapkhanova, Gastroenterologist Therapy of Advanced medical Department 2

Aslan R. Sheraliev, surgeon of transplantation group and the surgery unit № 1, junior researcher

Резюме

Возникновение гепатоцеллюлярной карциномы у больных с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза приобретает особую актуальность ввиду увеличения количества больных, отсутствия предикторов развития заболевания и его поздней диагностики. Статья посвящена разбору патогенетических аспектов печеночного канцерогенеза с участием желчных кислот и кишечного микробиома и перспективных направлений в ранней диагностике и возможной профилактике заболевания.

Ключевые слова: НАЖБП, ГЦК, желчные кислоты, микробиота

Summary

The occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis is of particular relevance in view of the increasing number of patients, the absence of predictors of the development of the disease and its late diagnosis. The article is devoted to the analysis of pathogenetic aspects of hepatic carcinogenesis with the participation of bile acids and intestinal microbiome and promising directions in early diagnosis and possible prevention of the disease.

Keywords: NAFLD, HCC, bile acids, microbiota

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самой распространенной хронической неуклонно прогрессирующей патологией печени и составляет большую проблему для теории и практики современной медицины. Однако, часто данная нозология воспринимается как обратимые изменения структуры и функции печени, возникающие в рамках метаболического синдрома (МС), в связи с чем ей не уделяется должного внимания при курации пациентов. Тем не менее, при отсутствии лечения и, так называемом, «естественном» течении заболевания возможно прогрессирование от стеатоза до стеатогепатита, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Первичный рак печени является пятым наиболее распространенным раком в мире, 90% которого составляет ГЦК [1, 2]. ГЦК представляет собой вторую по значимости причину смерти от рака во всем мире. Несмотря на то, что ГЦК обычно возникает на фоне ЦП, до 20% ГЦК развиваются в печени без цирроза [3, 4].

В эпидемиологическом исследовании (2015) установлено, что в США в 54,9% случаев ГЦК была связана с хроническим гепатитом С, в 9,5% —

с хроническим гепатитом В; в 6,4% — с алкогольной болезнью печени, а в 14,1% — с НАЖБП (НАЖБП-ГЦК) [5]. Работа Younossi et al. [6] показала, что ежегодная заболеваемость НАЖБП-ГЦК, основанная на когорте SEER-Medicare, увеличилась на 9% в год за период с 2004 по 2009 год. Данная подгруппа ГЦК часто выявляется на поздних стадиях, прежде всего, потому, что скрининг на предмет ГЦК не проводится при отсутствии ЦП. В исследовании, выполненном Schütte et al. [7], этиология большинства случаев ГЦК без ЦП была связана с МС. По данным, опубликованным в 2019 году, в США риск развития ГЦК на фоне НАЖБП составляет 6,45% в нецирротической печени и 6,48% — при ЦП [8]. Полученное равенство особо примечательно тем, что ЦП развивается только у каждого 5-го больного неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [8], и такая высокая частота прямого (минуя стадию ЦП) канцерогенеза в печени предполагает активное изучение его механизмов. Учитывая эпидемиологические данные, проблема ГЦК в исходе НАЖБП как с циррозом, так и без него заслуживает самого серьезного внимания и дальнейших исследований.

Клинические особенности

Своевременная диагностика ГЦК у пациентов без ЦП, к сожалению, редка ввиду отсутствия клинической симптоматики и динамического наблюдения за такими больными с помощью инструментальных методов диагностики. Средний возраст, характерный для данных пациентов — около 69 лет, однако фиброламеллярная карцинома (ФЛК) (редкий вариант ГЦК, который развивается без какого-либо фонового цирроза или гепатита) [9] обычно встречается у подростков и молодых людей в возрастной когорте от 10 до 35 лет [10]. Эти опухоли часто обнаруживаются на поздних стадиях, около 25% случаев нецирротической ГЦК к моменту диагностики имеют внепеченочные метастазы. Клинические

симптомы при ГЦК возникают из-за большого объема опухоли. Наиболее распространенным признаком является боль в животе (в 52% пациентов). К другим симптомам относятся: вздутие живота, потеря веса, недомогание, анорексия, усталость, хроническая диарея, желтуха, боль в груди и неутонченная лихорадка [11]. Нецирротическая ГЦК может также проявляться в виде паранеопластического синдрома (гиперкальциемия или гипогликемия) [12]. У пациентов с ФЛК может выявляться гинекомастия, рецидивирующий тромбоз глубоких вен, синдром Бадда-Киари, небактериальный тромботический эндокардит, молниеносная печеночная недостаточность или энцефалопатия [13].

Патофизиологические особенности развития НАЖБП-ГЦК

Патогенез НАЖБП-ГЦК остается недостаточно изученным, описано несколько механизмов, включая хроническое системное воспаление в условиях гиперинсулинемии или МС, клеточные механизмы, в том числе роль клеточ-предшественников печени и адаптивного иммунного ответа, а также генетического полиморфизма [14].

Гиперинсулинемия. Проонкогенные эффекторы МС, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), хроническое системное воспаление, повышенную выработку провоспалительных цитокинов, таких как с-Jun аминокс-терминальная киназа 1 (JNK1), и снижение уровня противовоспалительных белков, таких как адипонектин, являются механизмами, участвующими в развитии НАЖБП-ГЦК [15].

Ряд регуляторных молекул, ассоциированных с повышением уровня инсулина, значимо влияет на рост опухоли. Так, нерегулируемый рост клеток

в условиях гиперинсулинемии был описан как результат действия инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1); рецептора 6-фосфат/инсулиноподобного фактора роста-2 маннозы (M6P/IGF2R) и субстрата-1 рецептора инсулина (IRS-1). При этом, IGF-1 — пептидный гормон, содержание которого увеличивается в условиях гиперинсулинемии, способствует клеточной пролиферации и ингибирует гибель клеток [14]. Роль M6P/IGF2R (ген-супрессора опухолей) заключается в регуляции роста клеток путем контроля пролиферации клеток и обеспечения апоптоза посредством трансформации фактора роста-бета и инсулиноподобного фактора роста-2, соответственно. При ГЦК наблюдаются мутации M6P/IGF2R (и отсутствие его эффектов), что было установлено даже при отсутствии вирусного гепатита и ЦП [16, 17].

Особое внимание уделяется запускаемому гиперинсулинемией воспалительному каскаду,

включающему свободные жирные кислоты (СЖК), провоспалительные цитокины, активные формы кислорода (АФК), JNK1 и адипонектин. Состояние инсулинорезистентности (ИР) способствует высвобождению СЖК из адипоцитов, что в свою очередь приводит к стеатозу, а в условиях воспаления, вызываемого провоспалительными цитокинами и АФК, участвует в развитии ЦП и ГЦК. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , интерлейкин-6 (IL-6) и лептин, способствует хроническому повреждению гепатоцитов, апоптозу и компенсаторной пролиферации в условиях воспаления и окислительного стресса. В целом, это может привести к мутациям, дисплазии и, в конечном итоге, канцерогенезу [18]. В исследовании, проведенном Park et al. [19], описано развитие ГЦК в условиях ожирения как следствие повышенной экспрессии TNF- α и IL-6. Помимо того, что эти цитокины вызывают воспаление печени, они активируют преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) — онкогенный фактор транскрипции. STAT3 может усиливать пролиферацию и прогрессирование диспластических изменений гепатоцитов, которые приобретают онкогенные мутации, приводящие к развитию опухоли. Интересно, что была описана роль лептина в печеночном канцерогенезе посредством положительной регуляции обратной транскриптазы теломеразы, приводящей к иммортализации опухолевых клеток в ГЦК [20]. Уменьшенное количество адипонектина, противовоспалительного полипептида, в условиях ожирения также установлено в патогенезе ГЦК. Адипонектин идентифицирован как отрицательный регулятор ангиогенеза и ингибитор роста первичной опухоли за счет снижения неоваскуляризации и усиления апоптоза опухолевых клеток [21]. Снижение активности адипонектина в условиях гиперинсулинемии позволяет не подавлять рост опухолевых клеток, что может впоследствии привести к ГЦК при НАЖБП.

Клеточные механизмы. Связанное с НАЖБП повреждение гепатоцитов индуцирует передачу сигналов Hedgehog (сложный клеточный путь восстановления и регенерации тканей). Один из основных механизмов, активируемых с помощью передачи сигналов Hedgehog, включает мобилизацию популяций клеток-предшественников печени для замены поврежденных гепатоцитов. Хотя это важно для восстановления печени, aberrации в активации популяций клеток-предшественников печени могут привести к изменению регенерации и нарушенной регуляции пролиферации гепатоцитов, что может активировать и усиливать канцерогенез. Большая продолжительность и степень повреждения клеток, наблюдаемые при НАЖБП,

вызывает чрезмерную стимуляцию передачи сигналов Hedgehog, что может привести к нарушению регуляции клеточного восстановления и к злокачественной трансформации [22]. Развитие ГЦК было описано как функция aberrантной гиперактивности Hedgehog, поскольку клетки-предшественники, активированные посредством Hedgehog, могли выживать независимо от регуляции ядерной локализации ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) и, таким образом, были менее восприимчивы к апоптозу, вызванному NF- κ B [23].

Недавние исследования выявили потенциальную роль адаптивной иммунной системы, в частности роли CD8 + Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров и CD4 + Т-лимфоцитов в развитии НАЖБП-ГЦК. Walf et al. [24] описали метаболическую активацию внутрипеченочных CD8 + Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, которые, в свою очередь, синергетически с воспалительными цитокинами, вызывают повреждение печени и инициируют канцерогенез. Ma et al. [25] продемонстрировали на мышинных моделях НАЖБП-ГЦК что селективное истощение CD4 + Т-лимфоцитов является результатом патогенеза НАЖБП и ведет к усилению канцерогенеза. Гепатоциты, полученные от мышей с НАЖБП-ГЦК обнаруживают повышенную секрецию линолевой кислоты, что способствует селективной гибели CD4 + Т-лимфоцитов за счет увеличения выработки АФК митохондриями [24, 25].

Генетический полиморфизм. Другой механизм, который был связан с патогенезом НАЖБП-ГЦК, фокусируется на генетическом риске, в частности, на вариативности гена пататин-подобного фосфолипазного домен-содержащего белка 3 — Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3). Общегеномный анализ ассоциации 9229 генетических вариантов PNPLA3 показал, что гомозиготные носители варианта I148M белка PNPLA3 имели повышенное содержание жира в печени больше чем в 2 раза, в отличие от носителей. Кроме того, вариантный белок I148M был более распространенным в группе с самым высоким риском НАЖБП [26]. Также, исследование, проведенное Liu et al. [27], выявило, что однонуклеотидный полиморфизм PNPLA3 rs738409 C $\rightarrow$ G, который кодирует вариантный белок I148M, продемонстрировал эффект дозирования гена, при котором присутствует увеличенное количество аллелей G (т. е. гомозиготный аллель G), он ассоциировался с повышенной заболеваемостью НАЖБП-ГЦК по сравнению с общей популяцией в Великобритании. Интересно, что полиморфизм G $\rightarrow$ PNPLA3 rs738409 C $\rightarrow$ ss был связан с риском НАЖБП-ГЦК независимо от наличия ЦП [27].

Роль желчных кислот (ЖК) в онкогенезе

ЖК являются метаболитами холестерина (ХС) и выполняют ряд важных функций: эмульгирование жиров, элиминация ХС из организма, детергентные свойства, влияние на моторику кишечника и т. д.

Изучение ЖК как сигнальных молекул, контролирующих углеводный и липидный обмен, их влияние

на микробиом и участие в регуляции процессов воспаления является актуальным и перспективным направлением научных исследований, нацеленных на создание таргетных инновационных препаратов [28, 29].

ЖК являются лиганд-связывающими доменами, участвующими в активации фарнезоидных

рецепторов X (FXR), мембранного рецептора желчных кислот 5 (TGR5), прегнанового X рецептора (PXR), конститутивного андростан-рецептора (CAR), печеночного X рецептора (LXR) и рецептора витамина D (VDR) [30].

Так, хенодезоксихолевая кислота (первичная) относится к агонистам FXR. FXR совместно с ретиноидным X-рецептором (RXR) образуют гетеродимер, который ингибирует 7-альфа гидроксилазу и таким образом блокирует превращение ХС в желчные кислоты. Следовательно, развивается дислипидемия, ИР, стеатоз печени [31].

Описана разница концентраций ЖК в зависимости от приема пищи, пул ЖК в крови выше в постпрандиальный период. При ожирении повышается уровень ЖК, и уменьшается их связь с глицином.

У пациентов с НАЖБП с преобладанием в рационе жиров и легкоусвояемых углеводов закономерно происходит изменение в составе кишечной микробиоты [32, 33]: увеличивается доля бактерий, деконъюгирующих ЖК (*Lactobacillales* и другие), и снижается доля бактерий, переводящих первичные ЖК во вторичные (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*), возрастает число бактерий, образующих бактериальный липополисахарид [34]. Нарушение состава и функции кишечной микробиоты, а также изменение тропности белка-переносчика ЖК к конъюгированным ЖК нарушают их реабсорбцию.

Повышение концентрации токсичных неконъюгированных ЖК в просвете кишечника потенцирует повреждающее действие компонентов кишечного дисбиоза на эпителий, увеличивая проницаемость кишечного барьера. Вследствие этого через порталный кровоток в печень поступает большое количество бактериального липополисахарида, который при взаимодействии с клетками Купфера приводит к секреции последними провоспалительных цитокинов (TNF-альфа и ряда других). TNF-альфа подавляет ответ на инсулин, взаимодействуя на поверхности гепатоцитов со своими рецепторами, что, вероятно, также снижает активность FXR. Угнетение FXR, в свою очередь, по принципу обратной связи, активирует образование ЖК, особенно холестевой. Таким образом, меняется состав желчных кислот с преобладанием холестевой, которая является агонистом FXR и TGR5, что обеспечивает снижение активности FXR и TGR5, тем самым способствуя увеличению синтеза в печени жирных кислот и снижению их катаболизма. В результате формируется стеатоз печени. Дальнейшее поступление в печень ЛПС из кишечника приводит к развитию стеатогепатита и прогрессированию НАЖБП [35].

По данным литературы имеется большое число экспериментальных работ, демонстрирующих четкую связь между ожирением, изменением микробиоты, состава ЖК и возникновением ГЦК. Мы постарались сделать краткий обзор наиболее интересных научных фактов и представить перспективные позиции по дальнейшему изучению данной проблемы.

Ожирение, как алиментарного генеза, так и генетически обусловленное, несомненно, изменяет

состав кишечной микробиоты, увеличивая при этом уровень дезоксихолевой кислоты, которая, как известно, при энтерогепатической циркуляции взаимодействует с Купферовскими клетками и инициирует развитие связанного со старением секреторного фенотипа — Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP). В свою очередь, SASP характеризуется секрецией различных воспалительных и проонкогенных факторов в печени. Важно, что блокирование действия дезоксихолевой кислоты предотвращало развитие ГЦК у тучных мышей [36].

Весьма интересной и содержательной представляется работа Ma C. et al., опубликованная в мае 2018 г. Авторы, используя одну модель первичного рака печени и три модели метастазирования в печень, обнаружили, что изменяющиеся комменсальные бактерии кишечника индуцируют печеночно-селективный противоопухолевый эффект. Наблюдалось селективное увеличение клеток печени CXCR6 + натуральных киллеров (NKT), независимо от штамма мыши, пола или наличия опухолей печени. Накопленные в печени NKT-клетки проявляли активированный фенотип и при стимуляции антигеном вырабатывали больше интерферона-γ. Исследования *in vivo* с использованием как антитело-опосредованного истощения клеток, так и NKT-дефицитных мышей подтвердили, что NKT-клетки опосредовали ингибирование опухолевого роста в печени. Дальнейшее изучение показало, что накопление NKT-клеток регулируется экспрессией *cxcl16*, лиганда *solo* для CXCR6, на синусоидальных эндотелиальных клетках печени, которые образуют мембрану капилляров печени и первый барьер для крови, поступающей из кишечника в печень. Первичные ЖК увеличивали экспрессию CXCL16, в то время как вторичные ЖК показали противоположный эффект. Элиминация грамположительных бактерий (опосредующих конверсию желчных кислот из первичных во вторичные) путем антибиотикотерапии ванкомицином, было достаточно для индуцирования накопления клеток NKT в печени и уменьшения роста опухоли печени. Добавление вторичных ЖК останавливало накопление клеток NKT и ингибирование роста опухоли печени у мышей с измененной микробиотой кишечника. Сравнивая ткань печени пациентов без ГЦК и ткань печени пациентов с первичным раком печени, уровни первичной хенодезоксихолевой кислоты желчи коррелировали с экспрессией CXCL16, тогда как обратная корреляция наблюдалась со вторичными ЖК [37].

Известно, что изменения микробиоты у пациентов с заболеваниями печени характеризуются значительным повышением содержания аэробных и провоспалительных энтеробактерий, энтерококков и клостридий, а также снижением содержания полезных противовоспалительных бифидобактерий и лактобацилл [38]. Grāt M. et al. провели метагеномное исследование образцов фекалий от больных ЦП с ГЦК и без ГЦК (по 15 пациентов), сопоставимых по этиологии цирроза и модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), анализ микробного профиля кишечника был основан на перспективно отобранных

образцах фекалий. Существенных различий в содержании *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus species*, *Bifidobacterium species*, *Bacteroides species*, *Lactobacillus*, *Clostridium* не установлено, но уровни *Escherichia coli* (которые участвуют в деонтогении ЖК до вторичных) были значительно выше у пациентов с ГЦК. В превращении первичных ЖК во вторичные также участвуют *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [39].

В 2017 году Xie G. et al. представили результаты экспериментальной работы, указывающие на зависимость между гендерными различиями, микробиотой кишечника, спектром ЖК и ГЦК. Связь между микробиотой и ГЦК исследовали на мышах разных полов с применением стрептозотоцин-высокожировой диеты (СТЦ-ВЖД), индуцировавшей НАСГ с переходом в гепатоцеллюлярный рак и сравнили результаты для разных полов. Использование СТЦ-ВЖД вызывало гораздо более высокую частоту развития ГЦК у самцов мышей с существенно увеличенной внутрипеченочной циркуляцией гидрофобных ЖК и сниженной печеночной экспрессией опухолесупрессивных микроРНК. Метагеномный анализ показал различия в микробиоте кишечника, участвующей в метаболизме ЖК, между нативными мышами мужского и женского пола, и эти различия увеличились, когда мыши обоих

полов подвергались воздействию СТЦ-ВЖД. У мышей, подвергшихся воздействию СТЦ-ВЖД значительно уменьшилось количество *Lactobacillus* и *Lactobacillaceae* и увеличилась численность *Enterococcus*, *Erysipelotrichales* и *Enterobacteriales*, с последующим патологическим нарастанием уровня ЖК в печени. Кроме того, у самцов мышей, в отличие, от самок отмечалось более высокое содержание лактобацилл, клостридий, которые могут привести к значительному увеличению уровня ЖК, особенно, гидрофобных и цитотоксичных. Пероральное введение секвестранта желчных кислот (2% холистирамина), привело к значительному улучшению энтерогепатической циркуляции ЖК, экспрессии опухоль-подавляющей микроРНК, нормализации соотношения микробных сообществ кишечника и профилактике ГЦК. Гендерзависимые различия в профиле ЖК в моделях мышей могут коррелировать с дифференциальным профилем ЖК между мужчинами и женщинами при развитии ГЦК. Данные результаты демонстрируют отличия в составе кишечной микробиоты, спектра ЖК и микроРНК у мужчин и женщин, что и объясняет половые различия в канцерогенезе печени, и, вероятно, открывает новые возможности для профилактики и контроля рака желудочно-кишечного тракта, связанного с ожирением [40].

Заключение

Проблема канцерогенеза у пациентов с НАЖБП без цирроза печени характеризуется высокой актуальностью из-за большой распространенности ГЦК, недостаточно изученного патогенеза, отсутствия актуальных клинических рекомендаций по ее своевременной диагностике и лечению.

Взаимодействие микробиома и механизмов онкогенеза является сложным, поликомпонентным и многоэтапным процессом, при этом измененный микробиом может способствовать хроническому воспалению или непосредственно влиять на образование, рост и развитие раковых клеток. Кроме того, воздействуя на иммунную систему, микробиом может либо стимулировать, либо подавлять противоопухолевый иммунный ответ, при этом не только посредством собственных метаболитов, но и путем модификации оси: хозяин — микробиом — ЖК, действие которой направлено на клетки печени.

Современные исследования находят весьма противоречивые ответы на поставленные вопросы. Так, в одном случае первичные ЖК способствуют увеличению проницаемости стенки кишки

и проникновению бактериального липополисахарида в печень, приводя к развитию стеатоза и стеатогепатита, с другой стороны они увеличивают экспрессию CXCL16 и реализуют накопление натуральных киллеров, обладающих противоопухолевым эффектом.

Поднимаемая тема имеет весомое прогностическое и клиническое значение, требующее решения реальных практических задач: какие из наших пациентов с ожирением, НАЖБП без ЦП требуют динамического наблюдения на предмет ранней диагностики ГЦК, а возможно, при выявлении предикторов подлежат ранней химиопрофилактике и какими препаратами (антибиотики, УДХК, средства коррекции микробиоты кишечника), что может являться предиктором неблагоприятного прогноза течения НАЖБП у наших пациентов?

Можно полагать, что рациональное зерно истины будет найдено в изучении взаимосвязи регуляторных эффектов кишечного микробиома и ЖК у пациентов с НАЖБП на различных этапах печеночного канцерогенеза.

Литература | References

1. Degasperi E., Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* — 2016. — Vol. 1 (2). — P.156–164.
2. Younossi Z. M., Otgonsuren M., Henry L. et. al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004–2009. *Hepatology.* — 2015. — Vol. 62 (6). — P. 1723–1730.
3. Lee D. H., Lee J. M. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol.* — 2017. — Vol. 95. — P. 349–361.
4. Liu S., Chan K. W., Wang B., Qiao L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104 — P. 2617–2624.

5. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* — 2018. — Vol. 68. — P. 7–30.
6. Younossi Z. M., Henry L. Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmaco Economics.* — 2015. — Vol. 33 (12). — P. 1245–1253.
7. Schütte K., Schulz C., Poranzke J., Antweiler K., Bornschein J., Bretschneider T., Arend J., Rieke J., Malfertheiner P. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 14. — P. 117.
8. Desai A., Sandhu S., Lai J. P., Sandhu D. S. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol.* — 2019. — Vol. 11 (1). — P. 1–18.
9. Liu S., Chan K. W., Wang B., Qiao L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 2617–2624.
10. Lafaro K. J., Pawlik T. M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma.* — 2015. — Vol. 2. — P. 151–157.
11. Gaddikeri S., McNeeley M. F., Wang C. L. et al. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol.* — 2014. — Vol. 203. — P. 34–47.
12. Newman N. B., Jabbour S. K., Hon J. D. et al. Hepatocellular Carcinoma Without Cirrhosis Presenting With Hypercalcemia: Case Report and Literature Review. *J Clin Exp Hepatol.* — 2015. — Vol. 5. — P. 163–166.
13. Ganeshan D., Szklaruk J., Kundra V. et al. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* — 2014. — Vol. 202. — P. 544–552.
14. Rahman R., Hammoud G. M., Almashhrawi A. A. et al. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: An update. *World J Gastrointest Oncol.* — 2013. — Vol. 5. — P. 186–194.
15. el-Refaie A., Savage K., Bhattacharya S. et al. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 277–285.
16. Tanaka S., Mohr L., Schmidt E. V., Sugimachi K., Wands J. R. Biological effects of human insulin receptor substrate-1 overexpression in hepatocytes. *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26. — P. 598–604.
17. Yamada T., De Souza A. T., Finkelstein S., Jirtle R. L. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 10351–10355.
18. Starley B. Q., Calcagno C. J., Harrison S. A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1820–1832.
19. Park E. J., Lee J. H., Yu G. Y. et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell.* — 2010. — Vol. 140. — P. 197–208.
20. Stefanou N., Papanikolaou V., Furukawa Y., Nakamura Y., Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer.* — 2010. — Vol. 10. — P. 442.
21. Bråkenhielm E., Veitonmäki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 2476–2481.
22. Zheng X., Zeng W., Gai X. et al. Role of the Hedgehog pathway in hepatocellular carcinoma (review). *Oncol Rep.* — 2013. — Vol. 30. — P. 2020–2026.
23. Jung Y., Witek R. P., Syn W. K. et al. Signals from dying hepatocytes trigger growth of liver progenitors. *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 655–665.
24. Wolf M. J., Adili A., Piotrowitz K. et al. Metabolic activation of intrahepatic CD8+ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes. *Cancer Cell.* — 2014. — Vol. 26. — P. 549–564.
25. Ma C., Kesarwala A. H., Eggert T. et al. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature.* — 2016. — Vol. 531. — P. 253–257.
26. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 1461–1465.
27. Liu Y. L., Patman G. L., Leathart J. B. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C & G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* — 2014. — Vol. 61. — P. 75–81.
28. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. — 2010. — № 4. — С. 3–13.
Il'chenko A. A. Bile acids in norm and pathology. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010;(4):3–13
29. Евсютина Ю. В., Ивашкин В. Т. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. — 2018. — Т. 28 (2). — С. 4–10.
Yevsyutina Y. V., Ivashkin V. T. Metabolism of bile acids, liver diseases and microbiome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(2):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-4-10>
30. Wang H., Chen J., Hollister K. et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. *Mol. Cell.* — 1999. — Vol. 3. — P. 543–553.
31. Chiang J. Y., Miller W. F., Lin G. M. Regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase in the liver. Purification of cholesterol 7 alpha-hydroxylase and the immunochemical evidence for the induction of cholesterol 7 alpha-hydroxylase by cholestyramine and circadian rhythm. *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 3889–3897.
32. Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Лазебник Л. Б. и др. Saccharomyces boulardii модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — № 150 (2). — С. 4–18.
Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Radchenko V. B., et al. Saccharomyces boulardii modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;150(02):04–18.
33. Гриневиц В. Б., Кравчук Ю. А., Сас Е. И., Решетнева Е. М. Пребиотическая терапия в комплексном лечении больных смешанными стеатогепатитами. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 68–73.
Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., e. i. sas, e. m. Reshetneva E. M. Prebiotic therapy in complex treatment of patients with steatohepatitis mixed. *Herald of the northwestern state medical University named after i. i. mechnikov.* 2015, vol. 7, No. 1, pp. 68–73.

34. Frank D. N., St Amand A. L., Feldman R. A., Boeder E. C., Harpaz N., Pace N. R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2007. — Vol. 104. — P. 13780–13785.
35. Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid–microbiota cross-talk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. — 2018. — Vol. — 15 (2). — 111–128.
36. Yoshimoto S., Loo T. M., Atarashi K. et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*. — 2013. — Vol. 499. — P. 97–101.
37. Ma C., Han M., Heinrich B. et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*. — 2019. — P. 858.
38. Chiang J. Y. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res*. — 2009. — Vol. 50. — P. 1955–1966.
39. Grat M., Wronka K. M., Krasnodębski M. et al. Profile of Gut Microbiota Associated With the Presence of Hepatocellular Cancer in Patients With Liver Cirrhosis. *Transplantation proceedings*. — 2016. — Vol. 48. — P. 1687–1691.
40. Xie G., Wang X., Zhao A. et al. Sex-dependent effects on gut microbiota regulate hepatic carcinogenic outcomes. *Sci Rep*. — 2017. — Vol. 7. — P. 45232.