

На правах рукописи

Ефимова Ольга Васильевна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСНОВНЫЕ
ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ,
ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Григорьева Ирина Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Ахмедов Вадим Адильевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО (г. Омск)

доктор медицинских наук, профессор

Плотникова Екатерина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования « Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела (г. Кемерово)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН) Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН (г. Красноярск)

Защита диссертации состоится «29» января 2021 года в 14.00 на заседании Диссертационного Совета Д 003.011.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>).

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

Мустафина Светлана Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Прогрессирующий рост заболеваемости, развития серьезных осложнений и смертности при остром панкреатите (ОП), хроническом панкреатите (ХП), раке поджелудочной железы (РПЖ) обуславливают необходимость углубленного исследования этих заболеваний. Заболеваемость из расчета на 100000 населения в год для ОП составляет 34 случая, для ХП – 10 случаев, для РПЖ – 8 случаев [Xiao A.Y. et al., 2016]. РПЖ является третьей по значимости причиной смерти от злокачественных новообразований, ожидается, что к 2030 году станет второй [Svoronos C. et al., 2020].

Современное мультифакториальное представление об этиопатогенезе ОП и ХП определяется сложным взаимодействием различных факторов риска (метаболических, поведенческих, генетических), поэтому актуальным является определение роли различных факторов риска в развитии отдельных этиологических форм ОП, ХП. Значимость изучения факторов риска РПЖ подтверждают результаты систематического обзора 117 мета-анализов: две трети основных факторов риска РПЖ потенциально изменяемы, что является уникальной возможностью для предотвращения его развития [Maisonneuve P. et al., 2015]. Высокая распространенность заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) и основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в общей популяции обуславливает актуальность их изучения и поиска возможных ассоциаций между ними.

Степень разработанности темы исследования. Традиционно повышенный уровень общего холестерина сыворотки крови (ОХС) связывают с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [Mach F. et al., 2020], вместе с тем авторы приводят противоречивые результаты исследования связи между ОХС и риском развития ОП, ХП, РПЖ [Hirano K. et al., 2014; Ni Q. et al., 2014; Miao Y.-F. et al., 2019]. Нет единого мнения о роли ожирения при ОП и ХП: в одних исследованиях показано, что ожирение является одним из наиболее важных негативных прогностических факторов ОП [Chen S.M. et al., 2012; Uchida K. et al., 2018], в других – нет [Taguchi M. et al., 2014]. Сведения о влиянии ожирения на риски РПЖ также разноречивы: в одних исследованиях обнаружена прямая связь между ожирением и РПЖ [Johansen D. et al., 2010], в других - обратная связь [Luo J. et al., 2007]. Ключевая роль питания при заболеваниях ПЖ подтверждена в многочисленных исследованиях и мета-анализах [Lu P.-Y. et al., 2017; Zheng J. et al., 2017], но мы не обнаружили сравнительных исследований рациона питания при ОП, ХП и РПЖ. Ассоциации артериальной гипертензии (АГ) с заболеваниями ПЖ малоизучены и касаются, в основном, экспериментальных исследований [Sato M. et al., 2014; Gao S. et al., 2016]. Отдельными исследованиями установлена ассоциация

однонуклеотидного полиморфизма -308G/A в промоторе гена *TNF-α* с тяжелой формой ОП [Машарипова Ю.К. и др., 2019; Balog A. et al., 2005] и ХП [Manjari K. et al., 2014], но сведения о значении этого полиморфизма при РПЖ были противоречивыми: описано влияние АА генотипа на медиану выживаемости при РПЖ [Zhang L. et al., 2012], в другом исследовании не выявлена его онкологическая роль [Wu G.-Y. et al., 2010].

Разнородность сведений и ограниченность данных о связи метаболических (ожирения, дислипидемии, сахарного диабета (СД), АГ) и поведенческих (табакокурение, потребление алкоголя, питание) факторов риска и клинико-генетических показателей у больных ОП, ХП и РПЖ явились основой для планирования исследования.

Цель исследования: определить особенности гастроэнтерологической симптоматики, частоту основных факторов риска ОП, ХП, РПЖ, а также генетический полиморфизм (*TNF-α* у всех больных и *TP53* у больных РПЖ), сравнить эти показатели и установить возможные ассоциации между ними.

Задачи исследования:

1. Оценить и сравнить частоту гастроэнтерологических симптомов, экскреторной и инкреторной недостаточности ПЖ, показатели индекса массы тела (ИМТ), липидов, глюкозы крови у больных ОП, ХП и РПЖ.

2. Оценить и сравнить частоту основных факторов риска (ожирения, дислипидемии, гипергликемии, АГ, табакокурения, потребления алкоголя, показателей фактического питания) и изучить однонуклеотидные полиморфизмы rs1800629 (-308G/A) *TNF-α* у всех больных и rs 1042522 (72Arg/Pro) *TP 53* – у больных РПЖ.

3. Выявить возможные ассоциации между клиническими показателями, основными факторами риска, полиморфизмом гена *TNF-α* у всех больных и полиморфизмом гена *TP 53* у больных РПЖ.

Научная новизна. Впервые в России среди больных ОП, ХП, РПЖ проведена комплексная межгрупповая и внутригрупповая сравнительная оценка гастроэнтерологических симптомов, факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ожирения, гипергликемии, дислипидемии, АГ, табакокурения, потребления алкоголя), полиморфизма генов *TNF-α* и *TP 53* в зависимости от пола, формы, этиологии или стадии заболевания. Впервые в России показано разнонаправленное влияние конвенционных и некоторых генетических факторов риска на клинико-биохимические показатели у больных ОП, ХП, РПЖ.

При сравнительном анализе липидов сыворотки крови показано, что уровень ОХС обратно ассоциирован с формой ОП «панкреонекроз» и с «определенным» ХП. У больных

РПЖ определены наиболее низкие уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП); гипоальфахолестеринемия (гипо-ХС ЛВП) ассоциирована с 5-кратным повышением шанса наличия РПЖ. Выявлена связь ожирения в анамнезе (за год до обнаружения рака) с наличием РПЖ. Впервые в России изучена коморбидность АГ с ОП, ХП и РПЖ: у больных ОП с АГ определены более высокие показатели триглицеридов (ТГ) и глюкозы плазмы натощак (ГПН), у больных ХП – показатели ГПН, частоты ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л, ожирения.

Впервые в России проведен сравнительный анализ особенностей фактического питания при ОП, ХП и РПЖ и их ассоциации с метаболическими факторами риска. Отмечена прямая связь Q4 суточной энергоценности рациона питания (РП) по сравнению с Q1 для РПЖ, и обратная – для ХП. В РП у больных РПЖ реже встречался дефицит витаминов А, β -каротина, В₁, В₂, РР по сравнению с больными ХП, дефицит витамина Е – по сравнению с ОП. Дефицит магния в рационе питания связан с учащением абдоминального болевого синдрома у всех обследованных больных. У больных ХП потребление витамина Е и пищевых волокон обратно пропорционально связано с уровнем ОХС.

Полиморфизм -308G/A гена *TNF- α* не различался среди больных ОП, ХП, РПЖ. У больных ОП определена прямая связь генотипа А/А *TNF- α* с ожирением. У больных РПЖ не выявлено ассоциации полиморфизма гена *TP 53* с клинико-биохимическими показателями.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные о прямой ассоциации между гастроэнтерологической симптоматикой у больных ОП, ХП, РПЖ и конвенционными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний указывают на необходимость своевременного выявления и коррекции данных факторов риска. Впервые показано значительное снижение среднего уровня ХС ЛВП у больных РПЖ ($0,8 \pm 0,1$ ммоль/л), в связи с чем низкий уровень ХС ЛВП можно расценивать как один из «симптомов тревоги» РПЖ среди больных с патологией ПЖ. У больных ХП отмечена прямая связь уровня ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с экскреторной недостаточностью ПЖ, что подтверждает необходимость коррекции экскреторной и инкреторной недостаточности ПЖ.

Полученные данные о негативном влиянии АГ на показатели углеводного и липидного обмена у больных ОП, ХП свидетельствуют о целесообразности своевременного диагностирования и терапии АГ у больных с патологией ПЖ.

Выявленные особенности фактического питания при ОП, ХП, РПЖ и их ассоциации с клиническими показателями аргументируют важность сбалансированности РП по содержанию не только макронутриентов, но и витаминов (отмечена обратная связь синдрома абдоминальной боли с потреблением витамина В₁ в РП у больных ОП, РПЖ) и минеральных

элементов (отмечена связь синдрома абдоминальной боли с дефицитом магния в РП у больных ОП, ХП, РПЖ). Доказано, что у больных ХП при нормальном потреблении пищевых волокон и витамина Е уровень ОХС ниже, чем при их дефиците в РП.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационного исследования явился анализ результатов научных исследований по изучению роли факторов риска в развитии заболеваний ПЖ. Для решения поставленных задач проведено обследование 186 больных с заболеваниями ПЖ. Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ. Методы исследования включали: клинический осмотр и антропометрию, анкетирование, биохимическое (определение липидов, глюкозы крови), генетическое (генотипирование полиморфизма -308G/A гена *TNF-α* у больных ОП, ХП, РПЖ и 72Arg/Pro гена *TP 53* у больных РПЖ) исследования. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13.0).

Положения, выносимые на защиту:

1. Среди больных ОП и ХП абдоминальный болевой синдром встречался в 2,7 и 2,5 раза чаще, чем при РПЖ; при ОП чаще отмечали тошноту, рвоту, вздутие живота, чем при РПЖ. Уровень ОХС обратно ассоциирован с более тяжелыми формами ОП и ХП, но гиперхолестеринемия (ГХС) прямо ассоциирована с шансом наличия ХП. Гипо-ХС ЛВП обратно ассоциирована с ХП, и прямо ассоциирована с РПЖ.

2. Сопутствующая АГ ассоциирована с ухудшением метаболических показателей (ТГ, ГПН, частоты ожирения) у больных ОП и ХП. АГ, ожирение в анамнезе ассоциированы с шансом наличия РПЖ.

3. Абдоминальный болевой синдром ассоциирован у больных ОП – с АГ, дефицитом витамина В₁, магния в РП, у больных ХП – с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л, табакокурением, дефицитом магния в РП, у больных РПЖ – с ожирением, дефицитом витамина В₁, магния в РП.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, формированием групп сравнения, использованием апробированных лабораторных методов исследования и сертифицированных наборов реагентов. Статистические методы были адекватны поставленным задачам. Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на 22-26 Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (г. Москва, 2016, 2017, 2018, 2019,

2020 г.), на 18-21 Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме (г. Санкт-Петербург, 2016, 2017, 2018, 2019 гг.), на 43-44 Научной сессии ЦНИИГ (г. Москва, 2017, 2018 гг.), на Международной конференции «Cellular and molecular mechanism of tumor-microenvironment cros-stalk», EMBO Workshop (г. Томск, 2015 г.), на 14 городской научно-практической конференции для врачей «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов» (г. Новосибирск, 2020 г.). Диссертация выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» № АААА-А17-117112850280-2.

Внедрение результатов исследования. Материалы и выводы диссертации используются в работе Клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, а также в учебном процессе – в программах клинической ординатуры НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, в «Школах по липидологии» для врачей – кардиологов, терапевтов, липидологов. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ НСО "Городская инфекционная клиническая больница № 1», ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 9 статей в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 161 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы представлен 231 источниками, из которых 179 – в зарубежных изданиях. Результаты проиллюстрированы с помощью 13 таблиц и 9 рисунков.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоял в сборе первичного материала, включая набор больных, клинический осмотр, анкетирование, подготовку биологического материала к дальнейшему биохимическому и генетическому анализу, в создании базы данных, статистическом анализе результатов исследования и научной интерпретации полученных результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: наблюдательное кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев». Поиск участников исследования проводился в ГБУЗ НСО «ГКБ №7», НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ НСО «ГНОКБ». На этапе стационара в исследование включено 186 больных с заболеваниями ПЖ. Критерии включения в исследование: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25-70 лет. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 25 и старше 70 лет, тяжелая сопутствующая патология, беременность и период лактации. К допустимой сопутствующей патологии относились заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 0-1 степени, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки вне обострения, неатрофический гастрит, постхолецистэктомный синдром, функциональное расстройство сфинктера Одди, желчнокаменная болезнь), СД 2 типа, АГ, сердечно-сосудистые заболевания. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБУЗ НСО «ГКБ №7», НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ НСО «ГНОКБ».

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ. Все больные заполняли опросники по степени выраженности клинических признаков болезней ПЖ, наличию сопутствующих заболеваний – СД, дислипидемии, АГ и опросники по табакокурению, потреблению алкоголя. Курящими табак считались пациенты, выкуривающие 1 и более сигарет в день. Для выявления лиц группы риска и злоупотребляющих алкоголем, всем пациентам был проведен тест «AUDIT» (alcohol use disorders identification test).

Для оценки фактического питания использовали адаптированный вопросник по определению частоты потребления пищевых продуктов [Brunner E. и др., 2001]. Опросник по питанию включал 142 наименования продуктов с указанием порций данного продукта и частоты потребления. С помощью математической модели (разработчик ГУ НИИ терапии СО РАМН, канд. биол. наук Е.Г. Вережкин) и таблиц химического состава пищевых веществ получена информация о содержании в суточных РП общих белков, жиров, углеводов, суточной энергоценности, витаминов (А, β -каротин, В₁, В₂, С, Е, РР) и минеральных элементов (Железо, Калий, Кальций, Магний, Натрий, Фосфор). Нутриентный набор сравнивали с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах» [Тутельян, В.А. и др. 2009].

Глюкоза, ОХС, ХС ЛВП, ТГ сыворотки крови определены по стандартным методикам; холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), очень низкой плотности (ХС ЛОНП), рассчитаны по стандартным формулам. ГХС считали уровень ОХС $> 5,0$ и/или уровень ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л; гипертриглицеридемией (ГТГ) – уровень ТГ натоцак $> 1,7$ ммоль/л; гиперлипидемией – уровень ОХС $> 5,0$ и/или уровень ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л и/или уровень ТГ натоцак $> 1,7$ ммоль/л; дислипидемией – гиперлипидемию и/или гипо-ХС ЛВП [Nordestgaard B.G. et al., 2016].

В зависимости от уровня ГПН больные ОП, ХП и РПЖ были разделены на три подгруппы: ГПН $< 6,1$ ммоль/л, ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л. Согласно значениям ИМТ больные ОП, ХП и РПЖ были разделены на подгруппы: дефицитная (ИМТ $< 18,5$ кг/м²), нормальная (ИМТ = 18,5-24,9 кг/м²), избыточная (ИМТ = 25,0-29,9 кг/м²) массы тела, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

АГ диагностировали при уровнях систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. [Российское кардиологическое общество, 2020] и у лиц, имеющих нормальные значения артериального давления на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних двух недель до настоящего обследования.

Анализ на наличие полиморфизмов -308G/A гена TNF- α и 72Arg/Pro гена TP53 проводили методом полимеразной цепной реакции, с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции («СибЭнзим», г. Новосибирск).

Экскреторная недостаточность ПЖ определялась при уровне эластазы₁ кала < 200 мкг/г каловых масс, инкреторная недостаточность ПЖ – при ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л [Ивашкин В. Т. и др., 2014].

Для анализа полученных результатов были выделены три группы: больные ОП (n = 44, средний возраст 51,1 \pm 1,6 лет), больные ХП (n = 97, средний возраст 54,5 \pm 1,2 лет) и больные РПЖ (n = 45, средний возраст 58,5 \pm 1,1 лет, p $< 0,05$ при сравнении с больными ОП). Среди больных ОП выделены подгруппы по полу (61,4% мужчин и 38,6% женщин), этиологии (38,6% алкогольный, 59,1% билиарный, 2,3% идиопатический ОП), форме в соответствии с классификацией ОП Савельева В.С. (2004) (45,5% отечный ОП и 54,5% форма ОП «панкреонекроз»). Среди больных ХП выделены подгруппы по полу (19,6% мужчин и 80,4% женщин), этиологии (79,4% билиарный, 14,5% алкогольный, 3,1% идиопатический ХП), форме согласно классификации M-ANNHEIM (2007) (45,3% «пограничный», 42,3% «вероятный», 12,4% «определенный» ХП), индексу тяжести согласно классификации M-ANNHEIM (23,7% степень «А», 53,6% степень «В», 17,5% степень «С», 5,2% степень «D»).

Среди больных РПЖ выделены подгруппы по полу (48,9% мужчин и 51,1% женщин), форме (91,1% аденокарцинома ПЖ, 8,9% нейроэндокринный РПЖ), стадии (57,8% 1-2 стадия, 42,2% 3-4 стадия).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13.0). Для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA; результаты представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). При отсутствии нормального распределения исследуемых показателей применялся метод Манна-Уитни; вычислялись медиана (Me), 25 и 75% процентиля ($Q1$; $Q3$). Сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 . Отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами ($ДИ$) рассчитывали по таблице сопряженности с поправкой Мантеля-Хенцеля. Стандартизацию средних значений количественных признаков осуществляли в множественном ковариационном анализе. Анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

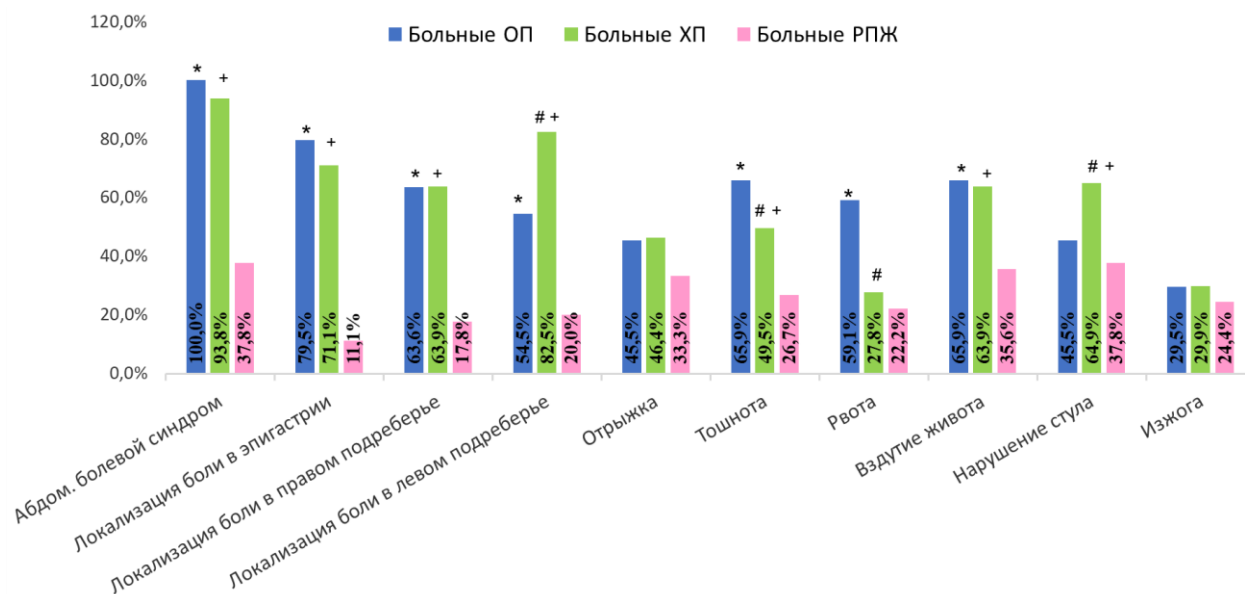
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром абдоминальной боли у больных ОП (100%, $\chi^2 = 39,9$, $p < 0,001$) и больных ХП (93,8%, $\chi^2 = 53,0$, $p < 0,001$) встречался в 2,6 и 2,5 раза чаще, чем у больных РПЖ (37,8%) (рисунок 1). Абдоминальный болевой синдром у больных РПЖ в большинстве (88,2%) случаев не зависел от приема пищи, чем отличался от больных ОП (38,6%, $\chi^2 = 12,1$, $p = 0,001$) и ХП (27,5%, $\chi^2 = 22,7$, $p < 0,001$). Среди больных с абдоминальным болевым синдромом постоянные боли чаще отмечали больные РПЖ (82,4%), чем больные ОП (31,8%, $\chi^2 = 12,6$, $p < 0,001$), ХП (46,2%, $\chi^2 = 7,5$, $p = 0,006$). Некупируемые боли чаще встречались у больных РПЖ (47,1%), чем у больных ОП (15,9%, $\chi^2 = 5,9$, $p = 0,011$) или больных ХП (7,7%, $\chi^2 = 18,6$, $p < 0,001$), что можно объяснить генезом абдоминального болевого синдрома при РПЖ (распространение опухолевого роста на нервные сплетения в области головки ПЖ, забрюшинного пространства, чревного ствола) [Никулин М.П. и др., 2006].

Тошнота наиболее часто встречалась у больных ОП (65,9%, $\chi^2 = 12,6$, $p < 0,001$ при сравнении больных ОП и ХП, $\chi^2 = 13,6$, $p < 0,001$ – больных ОП и РПЖ), наиболее редко – у больных РПЖ (26,7%, $\chi^2 = 6,6$, $p = 0,001$ при сравнении больных ХП и РПЖ). Рвота чаще беспокоила больных ОП (59,1%), чем больных РПЖ (22,2%, $\chi^2 = 12,6$, $p < 0,001$), больных ХП (27,8%, $\chi^2 = 12,6$, $p < 0,001$). Больные с ОП и ХП чаще отмечали вздутие живота (65,9 и 63,9%

при ОП и ХП), чем больные РПЖ (35,6%, $\chi^2 = 8,2$, $p = 0,004$ при сравнении больных ОП и РПЖ, $\chi^2 = 10,0$, $p = 0,002$ – больных ХП и РПЖ).

Наиболее часто нарушение стула (изменение его объема и консистенции – наличие обильного, зловонного, сероватого цвета кала, плавающего в воде кала большого объема) встречалось при ХП (64,9%), чем при ОП (45,5%, $\chi^2 = 4,8$, $p = 0,029$) или РПЖ (37,8%, $\chi^2 = 9,2$, $p = 0,002$). У 22,2% больных РПЖ отмечено бессимптомное течение болезни.



Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении больных ОП и РПЖ, + – $p < 0,05$ при сравнении больных ХП и РПЖ, # – $p < 0,05$ при сравнении больных ХП и ОП.

Рисунок 1 – Частота гастроэнтерологических симптомов у больных ОП, ХП, РПЖ

Частота экскреторной недостаточности ПЖ не различалась у больных ОП (28,0%), ХП (36,1%) или РПЖ (24,0%), $p > 0,05$ во всех случаях. Среди больных ХП определена умеренная положительная связь экскреторной недостаточности ПЖ со степенью тяжести ХП «С-D» ($r = 0,41$, $p = 0,001$). При РПЖ экскреторная недостаточность ПЖ чаще встречалась у больных 3-4 стадии (45,5%), по сравнению с больными 1-2 стадией (7,1%, $\chi^2 = 5,0$, $p = 0,026$). Экскреторная недостаточность ПЖ ассоциирована с плохой выживаемостью при распространенном РПЖ [Alsamarrai A. et al., 2014].

Отмечена более высокая частота инкреторной недостаточности ПЖ у больных ОП (68,2%), чем у больных ХП (45,4%, $\chi^2 = 6,3$, $p = 0,012$), у больных РПЖ (51,1%) практически не различалась ($p > 0,05$ при сравнении с больными ОП или ХП). Определена умеренная

положительная связь инкреторной недостаточности ПЖ со степенью тяжести ХП «С-D» ($r = 0,50$, $p < 0,001$). У больных ХП выявлена положительная связь между наличием инкреторной и экскреторной недостаточностями ПЖ ($r = 0,45$, $p < 0,001$). Развитие экскреторной недостаточности ПЖ при СД обусловлено тесной анатомической и физиологической взаимосвязью экзокринной и эндокринной частей ПЖ [Даминова Л.Т. и др., 2018].

У больных ХП ($26,3 \pm 0,5$ кг/м²) средний ИМТ был выше, чем у больных ОП ($24,2 \pm 0,7$ кг/м², $p = 0,049$), при РПЖ не было различий ($26,2 \pm 0,7$ кг/м², $p > 0,05$ при сравнении с больными ОП или ХП). При ИМТ $\geq 22,5$ кг/м² ОП выявляли реже (OR = 0,40, 95% ДИ 0,20-0,81, $p = 0,011$). Показана обратная связь ИМТ с шансом наличия «определенного» ХП (Exp (B) = 0,74, 95% ДИ 0,60-0,90, $p = 0,002$).

При множественном ковариационном анализе у больных ОП определены наиболее высокие показатели ГПН ($6,7 \pm 0,2$ ммоль/л), чем у больных ХП ($6,2 \pm 0,2$ ммоль/л, $p = 0,041$), у больных РПЖ ($6,6 \pm 0,2$ ммоль/л) средние уровни ГПН значительно не различались от больных ОП ($p = 0,749$) или ХП ($p = 0,092$) (таблица 1).

Таблица 1– Клинико-биохимические показатели у больных ОП, ХП, РПЖ

Показатели	Группа больных			p ОП, ХП	p ОП, РПЖ	p ХП, РПЖ
	ОП, M±m, ммоль/л, (n = 44)	ХП, M±m, ммоль/л, (n = 97)	РПЖ, M±m, ммоль/л, (n = 45)			
Глюкоза плазмы натощак	6,7±0,2	6,2±0,2	6,6±0,2	0,041	0,749	0,092
Общий холестерин	4,7±0,2	5,5±0,1	3,7±0,2	0,001	0,001	< 0,001
Триглицериды	1,8±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1	0,834	0,584	0,384
Холестерин ЛВП	1,1±0,1	1,3±0,1	0,8±0,1	0,002	< 0,001	< 0,001
Холестерин ЛОНП	0,8±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,811	0,185	0,068
Холестерин ЛНП	2,8±0,2	3,4±0,1	2,2±0,2	0,004	0,029	< 0,001

Наиболее низкие стандартизованные по возрасту и ИМТ показатели ОХС, ХС ЛВП определены при РПЖ, чем при ХП и ОП (таблица 1). Наши результаты согласуются с имеющимся данным о значительной обратной связи между исходными уровнями ХС ЛВП и частотой возникновения онкологических заболеваний: на каждые 10 мг/дл прироста ХС ЛВП

приходится 36% снижение риска развития рака ($p < 0,001$) [Jafri H. et al., 2010]. Стандартизованные по возрасту и ИМТ показатели ТГ и ХС ЛОНП практически не различались между больными ОП, ХП, РПЖ, $p > 0,05$ (таблица 1).

По результатам многофакторного регрессионного анализа с независимыми переменными (возраст, ГПН, ОХС) повышение ОХС на 1 ммоль/л было обратно связано с шансом наличия формы ОП «панкреонекроз» ($\text{Exp (B)} = 0,58$, 95% ДИ 0,35-0,97, $p = 0,037$) и «определенного» ХП ($\text{Exp (B)} = 0,54$, 95% ДИ 0,32-0,93, $p = 0,028$).

Низкие уровни ОХС у больных «определенным» ХП, вероятно, можно объяснить ассоциированным с экскреторной недостаточностью ПЖ нарушением абсорбции холестерина в тонком кишечнике. В исследовании при сравнении больных ХП с СД 3с типа и группы контроля с СД 1 и 2 типа показано снижение уровня ОХС (164 и 183 мг/дл, $p = 0,003$). Авторы показали, что уровень ОХС у больных ХП может более точно отражать экскреторную недостаточность ПЖ, чем другие пищевые маркеры, такие как альбумин [Hirano K. et al., 2015].

ГХС чаще выявляли при ХП (58,8%), чем при ОП (40,9%, $p = 0,037$) или РПЖ (15,6%, $p < 0,001$) (таблица 2). Частота ГТГ не различалась между больными ОП (47,7%), ХП (46,4%), РПЖ (35,6%), $p > 0,05$. Гипо-ХС ЛВП чаще встречалась при РПЖ (80,0%), чем при ОП (45,5%, $p = 0,001$) или ХП (27,8%, $p < 0,001$). Высокая частота гипо-ХС ЛВП у больных РПЖ косвенно подтверждает эпидемиологические данные об обратной зависимости между уровнем ХС ЛВП и общей заболеваемостью раком [Jafri H. et al., 2010].

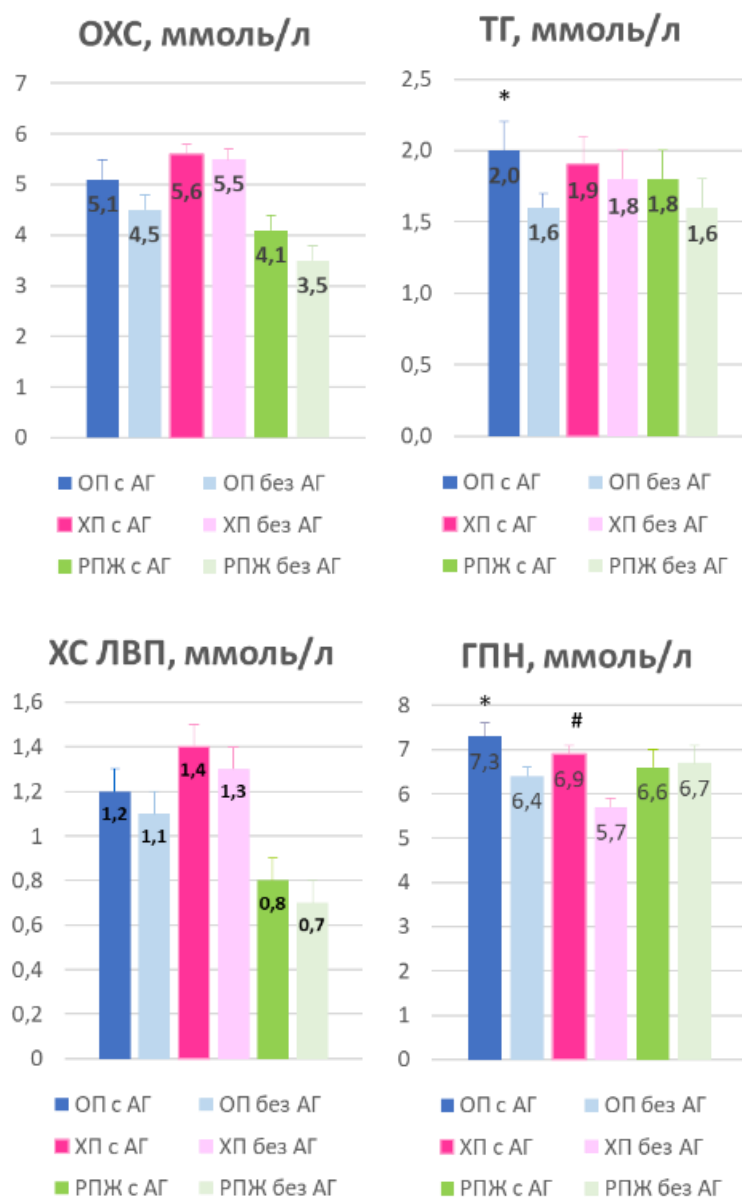
Частоты дефицитной (6,8, 5,2, 0%), нормальной (50,0, 38,1, 44,4%), избыточной (29,5, 32,0, 35,6%) массы тела, ожирения (13,6, 24,7, 20,0%) практически не различались при ОП, ХП, РПЖ (таблица 2). В однофакторном регрессионном анализе определена прямая связь ожирения в анамнезе (за год до обнаружения рака) с шансом наличия РПЖ ($\text{Exp (B)} = 4,44$, 95% ДИ 2,18-9,03, $p < 0,001$). Наличие ожирения даже в молодом возрасте влияет на риски развития РПЖ и смертности от него [Genkinger J.M., et al. 2015], другие авторы приводят противоположные результаты по ассоциации ожирения и РПЖ [Luo J. et al, 2007].

При ОП норма ГПН выявлена реже (31,8%), чем при ХП (54,6%, $\chi^2 = 6,3$, $p = 0,012$). Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л (20,5, 9,3, 17,8%) и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (47,7, 36,1, 33,3%) не различалась у больных ОП, ХП, РПЖ ($p > 0,05$). Распространенность СД при патологии ПЖ зависит от наличия других факторов: у пациентов с ХП частота СД увеличивается при длительном анамнезе ХП, операциях на ПЖ, потреблении алкоголя [Goodarzi M.O. et al., 2019], а коморбидность СД по сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирению, почечной недостаточности повышают риск ОП [Mikó A. et al., 2018].

Таблица 2 – Частота факторов риска у больных ОП, ХП, РПЖ

Факторы риска	Группа больных			р ОП, ХП	р ОП, РПЖ	р ХП, РПЖ
	ОП, n (%), (n = 44)	ХП, n (%), (n = 97)	РПЖ, n (%), (n = 45)			
Дефицитная масса тела	3 (6,8)	5 (5,2)	0	0,693	–	–
Нормальная масса тела	22 (50,0)	37 (38,1)	20 (44,4)	0,188	0,601	0,477
Избыточная масса тела	13 (29,5)	31 (32,0)	16 (35,6)	0,775	0,547	0,672
Ожирение	6 (13,6)	24 (24,7)	9 (20,0)	0,138	0,425	0,535
Гиперхолестеринемия	18 (40,9)	57 (58,8)	7 (15,6)	0,049	0,007	< 0,001
Гипертриглицеридемия	21 (47,7)	45 (46,4)	16 (35,6)	0,513	0,171	0,151
Гипоальфахолестеринемия	20 (45,5)	27 (27,8)	36 (80,0)	0,032	0,001	< 0,001
Гиперлипидемия	27 (61,4)	71 (73,2)	18 (40,0)	0,113	0,035	< 0,001
Дислипидемия	39 (88,6)	76 (78,4)	40 (88,9)	0,108	0,616	0,980
Глюкоза плазмы натощак < 6,1 ммоль/л	14 (31,8)	53 (54,6)	22 (48,9)	0,012	0,523	0,101
Глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ <7,0 ммоль/л	9 (20,5)	9 (9,3)	8 (17,8)	0,065	0,147	0,748
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л	21 (47,7)	35 (36,1)	15 (33,3)	0,190	0,750	0,167
Артериальная гипертензия	11 (25,0)	38 (39,2)	25 (55,6)	0,101	0,003	0,068
Табакокурение	20 (45,5)	14 (14,4)	9 (20,0)	< 0,001	0,010	0,402
Потребление алкоголя ≥ 1 раз/неделю за последний год	17 (38,6)	3 (3,1)	7 (15,6)	< 0,001	0,026	0,007

При РПЖ АГ выявляли чаще (55,6%), чем при ОП (25,0%, $\chi^2 = 8,6$, $p = 0,003$); частота АГ у больных ХП (39,2%) не различалась. При наличии сопутствующей АГ в сравнении с отсутствием АГ у больных ОП отмечены более высокие показатели ТГ, ГПН (рисунок 2), частоты ГТГ (81,8 и 36,4%, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,009$). У больных ХП при наличии сопутствующей АГ в сравнении с отсутствием АГ отмечены более высокие показатели ГПН (рисунок 2), частоты ожирения (36,8 и 16,9%, $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,027$), инкреторной недостаточности ПЖ (68,4 и 30,5, $\chi^2 = 13,4$, $p < 0,001$).



Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении больных ОП с АГ и ОП без АГ, # – $p < 0,05$ при сравнении больных ХП с АГ и ХП без.

Рисунок 2 – Клинико-биохимические показатели у больных ОП, ХП, РПЖ с АГ и без

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о связи АГ с болезнями ПЖ: экскреторная недостаточность ПЖ развивается чаще у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью [Nikolic S. et al, 2019]. АГ является наиболее распространенной сопутствующей патологией при злокачественных новообразованиях (37%) [Mouhayar E. et al. 2011].

Курящие табак чаще встречались при ОП, чем при ХП ($\chi^2 = 15,9$, $p < 0,001$) или РПЖ ($\chi^2 = 6,6$, $p = 0,010$). Определена связь табакокурения с «определенным» ХП ($r = 0,38$, $p < 0,001$). При ОП (38,6%) отмечена более высокая частота потребления алкоголя ≥ 1 раза/неделю (в течение последнего года), чем при ХП (3,1%, $p < 0,05$) или РПЖ (15,6%, $p < 0,05$).

При многофакторном регрессионном анализе (таблица 3) потребление алкоголя ≥ 1 раз в неделю и табакокурение повышало шанс наличия ОП, ГХС увеличивала, а гипо-ХС ЛВП уменьшала шанс наличия ХП. Шанс наличия РПЖ был прямо ассоциирован с гипо-ХС ЛВП, АГ, обратно – с ГХС.

Таблица 3 – Многофакторный анализ ассоциации факторов риска с шансом наличия ОП, ХП или РПЖ

Показатели модели	Шанс наличия ОП	Шанс наличия ХП	Шанс наличия РПЖ
Возраст	Exp (B) = 0,95, p = 0,064	Exp (B) = 0,99, p = 0,885	Exp (B) = 1,04, p = 0,07
Ожирение	Exp (B) = 0,75, p = 0,597	Exp (B) = 1,40, p = 0,430	Exp (B) = 0,74, p = 0,574
Артериальная гипертензия	Exp (B) = 0,52, p = 0,161	Exp (B) = 0,67, p = 0,286	Exp (B) = 2,74, p = 0,027
Гиперхолестеринемия	Exp (B) = 1,83, p = 0,196	Exp(B) = 2,08, p = 0,043	Exp (B) = 0,20 p = 0,002
Гипоальфа холестеринемия	Exp (B) = 1,53, p = 0,347	Exp (B) = 0,26, p < 0,001	Exp (B) = 4,98, p < 0,001
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л	Exp (B) = 2,20, p = 0,060	Exp (B) = 0,68, p = 0,275	Exp (B) = 0,74, p = 0,491
Табакокурение	Exp (B) = 2,45, p = 0,047	Exp (B) = 0,45, p = 0,055	Exp (B) = 0,78, p = 0,657
Потребление алкоголя ≥ 1 раз в неделю	Exp (B) = 6,29, p < 0,001	Exp (B) = 0,58, p = 0,174	Exp (B) = 1,10 p = 0,880

У больных ОП, ХП и РПЖ выявлена разбалансированность РП по жировому (44,8, 45,2 и 44,6% суточной энергоценности) и углеводному (36,7, 36,5 и 35,8% суточной энергоценности) компонентам, что характерно для жителей Новосибирской области [Симонова Г.И. и др., 2006]. Повышенный риск РПЖ был выявлен для Q4 суточной энергоценности, по сравнению с Q1 (OR = 4,86, 95% ДИ 1,52-15,53, $p = 0,008$), а для ХП, наоборот, отмечен протективный эффект Q4 в сравнении с Q1 (OR = 0,14, 95% ДИ 0,03-0,56, $p = 0,006$).

Более высокие показатели потребления витаминов А, РР отмечены при РПЖ, чем при ХП ($p < 0,001$) (таблица 4). Наиболее высокие показатели потребления β -каротина, витамина В₂, С отмечены у больных РПЖ, чем у больных ОП и ХП ($p < 0,05$). Самые низкие показатели потребления витамина В₁ выявлены у больных ХП, чем у больных ОП ($p = 0,047$) и РПЖ ($p < 0,001$). Больные РПЖ потребляли больше железа, калия, кальция, магния, фосфора по сравнению с больными ОП и ХП, и натрия – по сравнению с больными ХП. Показатели потребления витамина Е не различались у больных ОП, ХП и РПЖ. Эти данные сопоставимы с результатами ранее проведенного исследования, в котором показано, что больные ХП из-за абдоминальных болей значительно меняют РП в сторону уменьшения потребления минеральных элементов и витаминов по сравнению с группой контроля [Bhardwaj P. et al., 2004].

При дефицитном потреблении пищевых волокон и витамина Е у больных ХП уровень ОХС был выше (5,3 (4,6; 6,4) и 5,3 (4,6; 6,4) ммоль/л), чем при нормальном потреблении (4,1 (3,5; 4,5) ммоль/л, $p = 0,001$ и (4,5 (3,7; 5,3) ммоль/л, $p = 0,028$).

При изучении полиморфизма -308G/A гена *TNF- α* не выявлено различий в частотах аллеля G (84,5, 86,7 и 88,1%), аллеля A (15,5, 13,3 и 11,9%) между больными ОП, ХП, РПЖ, $p > 0,05$. Частоты G/G (71,4, 74,7, 76,2%), G/A (26,2, 24,1, 23,8%), A/A (2,4, 1,2, 0%) генотипов гена *TNF- α* также не различались у больных ОП, ХП, РПЖ, $p > 0,05$. У больных ОП определена прямая связь генотипа A/A полиморфизма гена *TNF- α* с ожирением ($r = 0,38$, $p = 0,014$).

При изучении полиморфизма 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ частота аллеля Arg составила 20,25%, аллеля Pro – 79,75%. Частота генотипов Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro *TP53* гена у больных РПЖ составила 2,4, 35,7, 61,9%. При 1-2 стадии аллель Pro (64,7 и 94,7%, $p = 0,003$), генотип Pro/Pro (39,2 и 89,5% случаев, $p = 0,001$) выявляли реже, чем при 3-4 стадии РПЖ, генотип Arg/Pro – чаще (56,5 и 10,5%, $p = 0,002$). В исследовании показано, что общая выживаемость существенно не различается между больными РПЖ с Pro/Pro и другими генотипами ($p = 0,471$): медиана выживаемости больных с Pro/Pro и другими генотипами составила 638 дней (95% ДИ 504-978) и 752 дня (95% ДИ, 631-1291) [Hori Y. et al, 2015].

Таблица 4 – Показатели суточного потребления витаминов и минеральных элементов в РП больных ОП, ХП, РПЖ

Показатели	Группа больных			р ОП, ХП	р ОП, РПЖ	р ХП, РПЖ
	ОП, Ме [Q1; Q3], (n = 28)	ХП, Ме [Q1; Q3], (n = 37)	РПЖ, Ме [Q1; Q3], (n = 45)			
Витамин А, мкг рет экв/сут	898,5 [550,1; 2009,6]	441,4 [296,6; 1251,5]	1594,5 [880,9; 1878,7]	0,076	0,075	< 0,001
β-каротин, мкг/сут	4036,0 [2042,5; 6209,2]	6507,9 [3080,7; 9048,6]	9366,1 [6083,5; 13006,1]	0,029	< 0,001	0,004
Витамин В ₁ , мг/сут	1,1 [0,9; 1,6]	0,9 [0,7; 1,2]	1,5 [1,0; 1,8]	0,047	0,095	< 0,001
Витамин В ₂ , мг/сут	1,6 [1,1; 2,2]	1,3 [1,0; 1,7]	2,1 [1,6; 2,6]	0,124	0,034	< 0,001
Витамин С, мг/сут	116,6 [76,4; 208,3]	101,2 [73,5; 164,6]	229,4 [149,3; 310,8]	0,354	< 0,001	< 0,001
Витамин Е, мг ток экв/сут	13,4 [9,0; 20,6]	14,5 [10,4; 20,6]	16,6 [12,0; 21,2]	0,126	0,126	0,303
Витамин РР, мг/сут	18,4 [11,7; 24,7]	14,8 [12,1; 18,5]	21,2 [15,8; 26,2]	0,301	0,058	< 0,001
Железо, мг/сут	16,0 [12,5; 22,1]	13,6 [12,3; 19,0]	23,8 [19,1; 27,8]	0,272	< 0,001	< 0,001
Калий, мг/сут	2708,3 [2179,6; 4070,7]	2515,8 [2185,9; 3570,6]	3912,7 [3270,6; 5083,9]	0,411	0,008	< 0,001
Кальций, мг/сут	631,3 [484,5; 1017,8]	688,3 [539,1; 904,9]	918,6 [761,6; 1165,3]	0,853	0,011	0,001
Магний, мг/сут	268,7 [219,9; 390,9]	257,3 [224,3; 339,5]	376,8 [304,1; 488,4]	0,781	0,004	< 0,001
Натрий, мг/сут	4314,9 [3509,7; 6573,5]	4106,0 [3229,6; 5085,5]	5721,8 [4249,3; 6740,5]	0,308	0,087	0,001
Фосфор, мг/сут	1127,3 [1002,1; 1737,9]	1125,9 [985,4; 1556,0]	1669,5 [1317,5; 2104,2]	0,404	0,013	< 0,001

При однофакторном регрессионном анализе определены ассоциации абдоминального болевого синдрома у больных ОП с наличием АГ (Exp (B) = 9,41 p = 0,042), дефицитом магния (Exp (B) = 22,50, p = 0,011), витамина B1 (Exp (B) = 6,67, p = 0,039) в РП, у больных ХП – с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (Exp (B) = 5,27, p = 0,035), табакокурением (Exp (B) = 0,17, p = 0,006), дефицитом магния (Exp (B) = 16,80, p = 0,024) в РП, у больных РПЖ – с ожирением (Exp (B) = 8,50, p = 0,035), дефицитом магния (Exp (B) = 4,33, p = 0,033), витамина B1 (Exp (B) = 5,39, p = 0,023) в РП. Отмеченная нами ассоциация абдоминальных болей с дефицитом магния у больных ОП, ХП, РПЖ, согласуется с результатом экспериментального исследования: в модели алиментарной гипомagneзиемии у крыс описано повышение болевой чувствительности и ухудшение общего состояния [Спасов А.А. и др. 2015].

При многофакторном регрессионном анализе шанс наличия экскреторной недостаточности ПЖ увеличивался при индексе курильщика > 25 пачко-лет у больных ОП (Exp (B) = 12,75, p = 0,047), при ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л – у больных ХП (Exp (B) = 4,62, p = 0,020). Шанс наличия инкреторной недостаточности ПЖ увеличивался при гиперлипидемии у больных ОП (Exp (B) = 4,95, p = 0,021), при АГ – у больных ХП (Exp (B) = 4,57 p = 0,001). За исключением связи ожирения с генотипом А/А ассоциаций клинических показателей с полиморфизмом -308G/A гена *TNF- α* у больных ОП, ХП, РПЖ и полиморфизмом 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных ОП, ХП, РПЖ гастроэнтерологические симптомы (абдоминальный болевой синдром, тошнота, вздутие живота, нарушение стула) чаще беспокоили больных ОП (45,5-100%) и ХП (49,5-93,8%), чем больных РПЖ (22,0-37,8%, p < 0,05). Степень тяжести ХП «С-D» умеренно связана с экскреторной (p = 0,001) и инкреторной недостаточностью ПЖ (p < 0,001); 3-4 стадия РПЖ ассоциирована с экскреторной недостаточностью ПЖ (p = 0,026).

2. По результатам множественного ковариационного анализа у больных РПЖ по сравнению с больными ХП и ОП выявлены наиболее низкие показатели ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП. Уровень ОХС обратно ассоциирован с формой ОП «панкреонекроз» (Exp (B) = 0,58, p = 0,037), и с «определенным» ХП (Exp (B) = 0,54, p = 0,028). При наличии сопутствующей АГ в сравнении с отсутствием АГ у больных ОП отмечены более высокие показатели ТГ, ГПН, частоты ГТГ, у больных ХП – показателей ГПН, частоты ожирения. Наиболее высокие показатели потребления макронутриентов, витаминов (кроме витамина E), минеральных

элементов и суточной энергоценности РП определены среди больных РПЖ по сравнению с больными ХП и ОП. Отмечена прямая связь Q4 суточной энергоценности РП по сравнению с Q1 с наличием РПЖ (OR = 4,86, p = 0,008), и обратная – с наличием ХП (OR = 0,14, p = 0,006).

3. По результатам многофакторного регрессионного анализа потребление алкоголя ≥ 1 раз в неделю и табакокурение повышали шанс наличия ОП; гипо-ХС ЛВП уменьшала, а ГХС, наоборот, увеличивала шанс наличия ХП; шанс наличия РПЖ прямо ассоциирован с гипо-ХС ЛВП (Exp (B) = 4,98, p < 0,001), АГ (Exp (B) = 2,74, p < 0,027), обратно – с ГХС (Exp (B) = 0,20, p = 0,002). Ожирение в анамнезе повышало шанс наличия РПЖ в 4,4 раза (p < 0,001). У больных ОП определена прямая связь между наличием генотипа А/А гена *TNF- α* и ожирением (r = 0,38, p = 0,014).

4. По результатам однофакторного регрессионного анализа абдоминальный болевой синдром у больных ОП ассоциирован с наличием АГ, дефицитом магния, витамина В₁ в РП, у больных ХП – с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л, табакокурением, дефицитом магния в РП, у больных РПЖ – с ожирением, дефицитом магния, витамина В₁ в РП. По результатам многофакторного регрессионного анализа шанс наличия экскреторной недостаточности ПЖ связан с индексом курильщика > 25 пачко-лет у больных ОП, с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л у больных ХП. Шанс наличия инкреторной недостаточности ПЖ связан с гиперлипидемией у больных ОП, с АГ у больных ХП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать полученные данные о негативном влиянии конвенционных факторов риска на клинические показатели у больных ОП, ХП, РПЖ для мотивации пациентов к коррекции данных факторов риска (нормализации массы тела, коррекции липидных нарушений, АГ, изменения характера питания, образа жизни).

2. Низкие значения ХС ЛВП рекомендовано рассматривать как один из симптомов «тревоги» при патологии ПЖ, нацеливающий на проведение скрининга на РПЖ.

3. Больным ОП, ХП, РПЖ рекомендована диета, сбалансированная по макронутриентам, витаминам и минеральным элементам, особенно витамина В₁ и магния, для профилактики ухудшения гастроэнтерологических симптомов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Генетические аспекты рака поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**,

Н.Л. Тов [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2014. – Т. 110, №10. – С. 70–76.

2. Григорьева, И.Н. Панкреатит, рак поджелудочной железы и ожирение: гипотезы и факты / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Н.Л. Тов // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2014. – Т. 109, №9. – С. 4–10.

3. Значение генетического тестирования при ведении острого и хронического панкреатита различной этиологии / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Т.С. Суворова [и др.] // **Медицинский алфавит**. – 2016. – Т. 3, №24. – С. 5–10.

4. Романова, Т.И. Рак поджелудочной железы. Некоторые молекулярные и генетические механизмы онкогенеза как мишень для терапии / Т.И. Романова, И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова** // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2017. Т. 138, №2. – С. 103–109.

5. Григорьева, И.Н. Нарушения липидного обмена у больных раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Т.И. Романова // **Атеросклероз**. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 43–49.

6. Романова, Т.И. Рак поджелудочной железы: повреждение генома и возможности персонализированной медицины / Т.И. Романова, И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова** // **Медицинский алфавит**. – 2017. – Т. 1, №9. – С. 34–39.

7. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, М.Ф. Осипенко [и др.] // **Научная перспектива**. – 2019. – Т. 2. – С. 73–83. – DOI: 10.34660/INF.2019.5.39446.

8. Частота артериальной гипертензии, липиды и глюкоза крови у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Т.С. Суворова [и др.] // **Российский кардиологический журнал** – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 79–86. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3823.

9. Григорьева, И.Н. Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Т.И. Романова // **Доктор.ру**. – 2020. – Т.19, № 7. – С. 15–20. – DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20.

10. Григорьева, И.Н. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Т.С. Суворова // **Ожирение и метаболизм**. – 2020. – Т.17. №2. – С. 171–178. DOI: 10.14341/omet12329.

11. Biochemical markers and clinical symptoms in pancreatic cancer patients. Cellular and molecular mechanism of tumor-microenvironment crosstalk / **O. Ephemova**, I. Grigoreva, T. Romanova [et al] // **Eur J Cancer – Supplement**. 2015. – Vol.13, №1. – P. 15–16. – DOI: 10.1016/j.ejcsup.2015.08.027.

12. Оценка фактического питания у лиц с различной патологией поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, Т.И. Романова, **О.В. Ефимова** [и др.] // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2016. – Т. 16, №5. – С. 93.

13. Полиморфизм гена Tr53 и некоторые клинико-биохимические особенности у больных раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, Т.И. Романова, **О.В. Ефимова** [и др.] // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2016. – Т. 16, №5. – С. 96.

14. Характеристики табакокурения у больных раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева Т.И. Романова, **О.В. Ефимова** [и др.] // **Гастроэнтерология Санкт-Петербурга**. – 2017. – №1. – С. 74.

15. Особенности потребления алкоголя больными панкреатитом и различные клинические варианты течения заболевания / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Н.Л. Тов [и др.] // **Гастроэнтерология Санкт-Петербурга**. – 2018. – №2. – С. 61.

16. Особенности диспепсического синдрома и уровня глюкозы сыворотки крови у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы/ И.Н. Григорьева, А.Ю. Ямлиханова, **О.В. Ефимова** [и др.] // **Гастроэнтерология Санкт-Петербурга**. – 2018. – №2. – С. 61.

17. Анализ гастроэнтерологической симптоматики у больных острым, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева Т.И. Романова, **О.В. Ефимова** [и др.] // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2018. – Т. 28, №5. – С. 43.

18. Избыточная масса тела и ожирение у больных острым, хроническим панкреатитом различной этиологии и раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, **О.В. Ефимова**, Т.И. Романова [и др.] // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2018. – Т. 28, №5. – С. 43.

19. Полиморфизм гена Tr53 не ассоциирован с уровнями инсулина и провоспалительных цитокинов у больных раком поджелудочной железы / И.Н. Григорьева, Т.И. Романова, **О.В. Ефимова**, [и др.] // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2018. – Т. 28, №5. – С. 96.

20. Изучение ассоциаций некоторых клинических, биохимических факторов риска и

особенности образа жизни у больных раком поджелудочной железы/ И.Н. Григорьева, Т.И. Романова, **О.В. Ефимова** [и др.] // **Доказательная гастроэнтерология.** – 2018. – Т. 7, №1. – С. 87.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– Артериальная гипертензия
Гипо-ХС ЛВП	– Гипоальфахолестеринемия
ГПН	– Глюкоза плазмы натощак
ГТГ	– Гипертриглицеридемия
ГХС	– Гиперхолестеринемия
ОП	– Острый панкреатит
ОХС	– Общий холестерин
ПЖ	– Поджелудочная железа
РП	– Рацион питания
РПЖ	– Рак поджелудочной железы
СД	– Сахарный диабет
ТГ	– Триглицериды
ХП	– Хронический панкреатит

