DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20

BY-NC-ND

Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы

И.Н. Григорьева[1], О.В. Ефимова[1, 2], Т.И. Романова[1]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

[2] ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить уровни липидов сыворотки крови и частоту дислипидемий у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП), раком поджелудочной железы (РПЖ) и сравнить эти показатели.
Дизайн: наблюдательное многоцентровое клиническое кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев».
Материалы и методы. В исследование включены 44 больных ОП, 97 пациентов с ХП, 45 с РПЖ, группы были сравнимы по полу и возрасту. Уровни липидов сыворотки крови определяли по стандартным методикам.
Результаты. Гиперхолестеринемию чаще выявляли при ХП (58,8%), чем при ОП (40,9%, p = 0,049) или РПЖ (15,6%, p = 0,000). Частота гипертриглицеридемии не различалась. Гипоальфахолестеринемия чаще встречалась при РПЖ (80,0%), чем при ОП (45,5%, p = 0,001) или ХП (27,8%, p = 0,000). Выявлена прямая связь повышения содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 1 ммоль/л с риском ХП (Exp (B) = 21,618; 95%-ный ДИ: 4,741–98,582, p = 0,000) и обратная — с риском РПЖ (Exp (B) = 0,015; 95%-ный ДИ: 0,002–0,092, p = 0,000). Найдена также связь уровня общего ХС (ОХС) с панкреонекрозом и «определенным» ХП: на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск панкреонекроза снижался на 37,7% (Exp (B) = 0,623; 95%-ный ДИ: 0,389–0,996, p = 0,048), «определенного» ХП — на 47,4% (Exp (B) = 0,526; 95%-ный ДИ: 0,305–0,908, p = 0,021).
Заключение. Гиперхолестеринемию чаще всего выявляли при ХП, гипоальфахолестеринемию — при РПЖ; частота гипертриглицеридемии при описанных заболеваниях не различалась. Найдена прямая связь уровня ХС ЛПВП с риском ХП, обратная — с риском РПЖ. Уровень ОХС был обратно ассоциирован с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полученные данные обусловливают необходимость дальнейшего изучения ассоциации заболеваний поджелудочной железы с уровнями липидов крови.
Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дислипидемия, липиды крови.

Вклад авторов: Григорьева И.Н. — разработка концепции, дизайна исследования, анализ данных, утверждение рукописи для публикации; Ефимова О.В. — сбор, обработка материала, анализ данных, написание текста рукописи; Романова Т.И. — обработка материала, анализ данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Для цитирования: Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Романова Т.И. Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20

Blood Lipids and Incidence of Dyslipidemia in Patients with Acute and Chronic Pancreatitis and Pancreas Cancer

I.N. Grigoryeva[1], O.V. Efimova[1, 2], T.I. Romanova[1]

[1] Scientific and Research Institute of General and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

[2] Municipal Infection Clinical Hospital No.1; 90a O. Zhilina Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

ABSTRACT

Study Objective: to determine blood lipids and incidence of dyslipidemia in patients with acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP) and pancreas cancer (PC), and to compare them.
Study Design: observational multicentral single-arm cross section clinical case series.

---

*Григорьева Ирина Николаевна **(автор для переписки)** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог высшей категории. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7198-3163. https://orcid.org/0000-0003-0069-7744. E-mail: igrigorieva@ngs.ru*
Ефимова Ольга Васильевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НСО ГИКБ № 1; аспирант НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. О. Жилиной, д. 90а. eLIBRARY.RU SPIN: 7447-9338. https://orcid.org/0000-0003-1874-8458. E-mail: kukisyak@mail.ru
Романова Татьяна Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 5333-2369. https://orcid.org/0000-0001-8514-2304. E-mail: igrigorieva@ngs.ru

Materials and Methods. The study enrolled 44 patients with AP, 97 patients with CP, 45 with PC; age and sex composition of groups was comparable. Blood lipids were measured using standard methods.
Study Results. Hypercholesterolemia was more common in CP (58.8%), whereas in AP it was (40.9%, p = 0.049) or PC (15.6%, p = 0.000). The rate of hypertriglyceridemia was comparable. Hypoalphacholesterolemia was more common in PC (80.0%), whereas in AP it was (45.5%, p = 0.001) or CP (27.8%, p = 0.000). There is direct association between increased high density lipoprotein cholesterol (HDLP-C) per 1 mmol/L with CP risk (Exp (B) = 21.618; 95% CI: 4.741–98.582, p = 0.000) and invert association with PC risk (Exp (B) = 0.015; 95% CI: 0.002–0.092, p = 0.000). There is also a correlation between total cholesterol and pancreonecrosis and "specific" CP: increase of 1 mmol/L in total cholesterol results in pancreonecrosis risk reduction of 37.7% (Exp (B) = 0.623; 95% CI: 0.389–0.996, p = 0.048), "specific" CP — of 47.4% (Exp (B) = 0.526; 95% CI: 0.305–0.908, p = 0.021).
Conclusion. Hypercholesterolemia was more often diagnosed in CP, hypoalphacholesterolemia — in PC; hypertriglyceridemia was comparable. There is a direct correlation between HDLP-C and PC and inverse correlation — with risk of pancreac cancer. Total cholesterol was reversely associated with the risk of pancreonecrosis and specific CP. The evidence determines the need in additional study of association between pancreatic diseases and blood lipids.
Keywords: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, дислdyslipidemia, blood lipids.

Contributions: Grigorieva, I.N. — study concept, design, data analysis, approval of the manuscript for publication; Efremova, O.V. — data collection, processing and analysis, manuscript preparation; Romanova, T.I. — raw data processing, data analysis.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article was prepared under the State Assignment within budget topic No. AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Grigoryeva I.N., Efimova O.V., Romanova T.I. Blood Lipids and Incidence of Dyslipidemia in Patients with Acute and Chronic Pancreatitis and Pancreas Cancer. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 15–20. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время часто изучают ассоциации между факторами риска хронических неинфекционных заболеваний и такими патологиями, как сердечно-сосудистые заболевания, АГ, желчнокаменная болезнь [1], СД 2 типа, болезни органов дыхания, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические болезни некоторых локализаций [2]. Традиционно повышенный уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки крови связывают с риском сердечно-сосудистых заболеваний [3], вместе с тем авторы приводят противоречивые результаты исследования связи между ОХС и риском развития острого панкреатита (ОП), хронического панкреатита (ХП), рака поджелудочной железы (РПЖ).

Гипертриглицеридемия более 10 ммоль/л занимает важное место в патогенезе ОП [4, 5], столь высокая концентрация триглицеридов в сыворотке крови встречается редко, поэтому представляют интерес исследования роли умеренной гипертриглицеридемии при ОП и ХП.

В работе S.B. Pedersen и соавт. (2016) доказано, что ОП может возникать при уровне триглицеридов 177 мг/дл [6]. Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия являются этиологическими факторами ХП, согласно классификациям TIGAR-O (1994) и M-ANNHEIM (2007) [4], однако роль нарушений липидного обмена в развитии отдельных этиологических форм ХП (алкогольной, билиарнозависимой) остается малоизученной. Данные о влиянии дислипидемии на риск РПЖ весьма разноречивы [7].

Цель исследования: определить уровни липидов сыворотки крови и частоту дислипидемий у больных ОП, ХП, РПЖ и сравнить эти показатели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» за период 2014–2019 гг. в ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая инфекционная больница № 1» (ГБУЗ НСО ГИКБ № 1), ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО ГНОКБ), Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины — филиале ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН) обследованы 44 больных ОП, 97 пациентов с ХП и 45 с РПЖ, группы были сравнимы по полу и возрасту.

Письменное информированное согласие на участие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 и ГБУЗ НСО ГНОКБ.

Критерии включения в исследование: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии.

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования поджелудочной железы [4]. Диагноз ХП установлен на основании комплексной оценки результатов проведенных инструментальных исследований поджелудочной железы (УЗИ, КТ или МРТ) и лабораторных тестов (определения уровней гликемии, эластазы 1 кала) с учетом критериев M-ANNHEIM.

«Определенный» ХП диагностировался при наличии одного или нескольких из следующих критериев: кальцификации поджелудочной железы, умеренных или тяжелых изменений ее протоков, выраженной постоянной экзокринной недостаточности поджелудочной железы. «Вероятный» ХП: легкие изменения протоков поджелудочной железы, псевдокиста, патологические результаты функциональных тестов (эластазы 1 кала), эндокринная недостаточность. При наличии типичной клинической картины в отсутствие критериев «вероятного» и «определенного» ХП выставлялся диагноз «пограничного» ХП [4].

У всех больных по стандартным методикам определены уровни липидов сыворотки крови: ОХС, ХС ЛПВП, триглицеридров. Концентрации ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и ХС, не связанного с ЛПВП (ХС неЛПВП), рассчитывали по формулам.

Гиперхолестеринемией считали уровень ОХС > 5,0 и/или уровень ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; гипертриглицеридемией — уровень триглицеридов натощак > 1,7 ммоль/л [3]. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: КА = (ОХС – ХС ЛПВП)/ЛПВП.

Выявленные нарушения липидного обмена были разделены по фенотипам гиперлипидемии согласно классификации ВОЗ. Для анализа полученных результатов выделили

три группы: больные ОП (n = 44; 61,4% мужчин и 38,6% женщин; средний возраст — 51,1 ± 1,6 года, средний ИМТ — 24,2 ± 0,7 кг/м^2), больные ХП (n = 97; 19,6% мужчин и 80,4% женщин; средний возраст — 54,5 ± 1,2 года, средний ИМТ — 26,3 ± 0,5 кг/м^2), больные РПЖ (n = 45; 48,9% мужчин и 51,1% женщин, средний возраст — 58,3 ± 1,1 года, средний ИМТ — 26,2 ± 0,7 кг/м^2).

В соответствии с классификацией ОП В.С. Савельева (2004), выявили 20 (45,5%) пациентов с отечным ОП и 24 (54,5%) с панкреонекрозом [4]. По классификации ХП M-ANNHEIM (Schneider A., 2007) в нашем исследовании больные ХП распределены по клиническим формам: «пограничный» ХП — 44 (45,4%), «вероятный» ХП — 41 (42,2%), «определенный» ХП — 12 (12,4%) [4]. У 41 (91,1%) больного РПЖ выявлена аденокарцинома поджелудочной железы и у 4 (8,9%) — нейроэндокринный рак. Распределение пациентов с РПЖ по стадии болезни: T1-T2 — 26 (57,8%), T3 — 13 (28,9%) и T4 — 6 (13,3%).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ SPSS (13.0). Проверку нормальности распределения признака проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова, сравнение частот качественных признаков — с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента, ОР с 95%-ным ДИ — по таблице сопряженности с поправкой Мантеля — Хенцеля.

При отсутствии нормального распределения исследуемых показателей вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й процентили (Q1 и Q3), для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применялся метод Манна — Уитни. Для выявления и оценки силы связи между двумя рядами количественных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter) и пошаговой обратной регрессией (метод Вальда). Exp (B) (экспонента B) показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу [8]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ распределения признака (критерий Колмогорова — Смирнова) выявил ненормальное распределение показателей липидов сыворотки крови (ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛОНП, ХС ЛПНП, ХС неЛПВП) у больных ОП, ХП и РПЖ, поэтому сравнительный анализ проведен методом Манна — Уитни. Концентрации липидов у участников исследования представлены в *таблице 1*. Среди обследованных наиболее высокие уровни ОХС, ХС ЛПНП выявлены у больных ХП, наиболее низкие — у больных РПЖ. Показатели триглицеридов в группах не различались. У пациентов с РПЖ отмечены наиболее низкое содержание ХС ЛПВП и наиболее высокий КА.

У больных ОП и ХП концентрации ОХС различались в зависимости от формы болезни: у лиц с панкреонекрозом средний уровень ОХС ниже, чем при отечном ОП: 4,1 (3,2; 5,4) ммоль/л против 5,5 (3,7; 6,3) ммоль/л, p = 0,037. У больных «определенным» ХП средний уровень ОХС (4,5 (3,8; 6,0) ммоль/л) был ниже, чем при «пограничном» (6,2 (4,6; 6,7) ммоль/л, p = 0,021), при «вероятном» ХП он значимо не отличался

Таблица 1 / Table 1

Средние уровни липидов сыворотки крови (ммоль/л) и коэффициент атерогенности (КА) у обследованных больных, Me (Q1; Q3)

Mean blood lipids (mmol/L) and atherogenic index (KA) in study subjects, Me (Q1; Q3)

Показатели / Parameters	Острый панкреатит / Acute pancreatitis (n = 44)$_1$	Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis (n = 97)$_2$	Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer (n = 45)$_3$	P
Общий холестерин (ХС) / Total cholesterol	4,3 (3,5; 5,9)	5,5 (4,6; 6,6)	3,5 (2,9; 4,4)	p_{1-2} = 0,000 p_{1-3} = 0,005 p_{2-3} = 0,000
Триглицериды / Triglycerids	1,6 (1,3; 2,1)	1,6 (1,4; 2,2)	1,5 (1,2; 1,9)	p_{1-2} = 0,502 p_{1-3} = 0,236 p_{2-3} = 0,060
ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) / High density lipoprotein cholesterol (HDLP-C)	1,2 (0,9; 1,3)	1,3 (1,1; 1,5)	0,7 (0,5; 1,0)	p_{1-2} = 0,001 p_{1-3} = 0,000 p_{2-3} = 0,000
ХС липопротеинов очень низкой плотности / Very low density lipoprotein cholesterol (VLDLP-C)	0,7 (0,6; 0,9)	0,8 (0,6; 1,0)	0,6 (0,5; 0,8)	p_{1-2} = 0,502 p_{1-3} = 0,165 p_{2-3} = 0,033
ХС липопротеинов низкой плотности / Low density lipoprotein cholesterol (LDLP-C)	2,5 (1,8; 3,8)	3,4 (2,3; 4,4)	2,1 (1,7; 2,5)	p_{1-2} = 0,002 p_{1-3} = 0,070 p_{2-3} = 0,000
ХС неЛПВП / Non-HDLP-C	3,3 (2,5; 4,6)	4,1 (3,1; 5,2)	2,8 (2,4; 3,2)	p_{1-2} = 0,002 p_{1-3} = 0,054 p_{2-3} = 0,000
КА / AC	3,2 (2,6; 3,6)	3,2 (2,5; 3,8)	4,0 (2,8; 6,1)	p_{1-2} = 0,927 p_{1-3} = 0,003 p_{2-3} = 0,001

от такового ни при «определенном», ни при «пограничном» ХП (5,5 (4,7; 6,5) ммоль/л, p > 0,05 в обоих случаях).

При разных стадиях или формах РПЖ средние уровни ОХС практически не различались, p > 0,05 во всех случаях.

По результатам логистического регрессионного анализа с зависимыми (ОП, ХП и РПЖ), независимыми переменными (возраст, ИМТ, уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПВП) выявлена прямая связь повышения содержания ХС ЛПВП на 1 ммоль/л с риском ХП (Exp (B) = 21,618; 95%-ный ДИ: 4,741–98,582, p = 0,000) и обратная — с риском РПЖ (Exp (B) = 0,015; 95%-ный ДИ: 0,002–0,092, p = 0,000).

Частота нарушений липидного обмена (гиперхолестеринемии, гипергриглицеридемии, гиперлипидемии, гипоальфахолестеринемии, дислипидемии) у участников представлена в *таблице 2*. Гиперхолестеринемию чаще выявляли у больных ХП (58,8%), чем ОП (40,9%, χ^2 = 3,9, p = 0,049), РПЖ (15,6%, χ^2 = 23,2, p = 0,000). У пациентов с ОП частота гиперхолестеринемии не различалась при отечном ОП и панкеонекрозе, у мужчин и женщин, при билиарной и алкогольной этиологии (p > 0,05 во всех случаях).

У лиц с ХП частота гиперхолестеринемии не зависела от этиологии, но отмечены гендерные различия: у женщин гиперхолестеринемия имела место в 3,2 раза чаще (n = 53, 67,9%), чем у мужчин (n = 4, 21,1%), χ^2 = 13,9, p = 0,000). У больных «вероятным» ХП (n = 28, 68,3%) она наблюдалась чаще, чем при «определенном» ХП (n = 4 (33,3%), χ^2 = 4,7, p = 0,029).

Распространенность гиперхолестеринемии у больных ХП (58,8%) не отличалась от таковой в целом по России по данным исследования ЭССЕ-РФ (57,6%, t = 0,2, p = 0,817) [9]; у больных ОП (43,2%, t = 2,2, p = 0,025) и у больных РПЖ (15,6%, t = 5,7, p = 0,000) гиперхолестеринемия встречается реже.

Частота гипертриглицеридемии у обследованных была сопоставимой (см. *табл. 2*). Гиперлипидемию значительно реже выявляли у больных РПЖ (40,0%) по сравнению с больными ОП (61,4%, χ^2 = 4,1, p = 0,044), ХП (73,2%, χ^2 = 14,5, p = 0,000).

У пациентов с ОП не найдены значимые различия в частоте гиперлипидемии в зависимости от пола, этиологии и формы болезни.

У пациентов с ХП отмечены гендерные различия: у женщин гиперлипидемию диагностировали чаще (у 62 из 78, 79,5%), чем у мужчин (у 9 из 19, 47,4%); χ^2 = 8,0, p = 0,005. При этом частота гиперлипидемии не зависела от этиологии ХП, p > 0,05. У больных «определенным» ХП (n = 6, 50%) она имела место реже, чем при «вероятном» (n = 33 (80,5%), χ^2 = 4,4, p = 0,035); у больных «пограничным» ХП распространенность гиперлипидемии значительно не отличалась от таковой в других группах (n = 32 (72,7%), p > 0,05 в обоих случаях).

У лиц с РПЖ не было гендерных различий в частоте гиперлипидемии. У больных с 1–2-й стадией РПЖ гиперлипидемия встречалась чаще, чем у больных 3-й стадией: 13 из 26 (50%) против 2 из 13 (15,4%); χ^2 = 4,4, p = 0,036.

У больных с гиперлипидемией распределение по фенотипам было следующим: при ОП частота IIa типа составляла 6 (22,2%), IIb типа — 12 (44,5%) и IV типа — 9 (33,3%); при ХП — 26 (36,6%), 31 (43,7%) и 14 (19,7%); при РПЖ — 2 (11,1%), 5 (27,8%) и 11 (61,1%) соответственно. У пациентов с ХП IIa фенотип обнаруживали значимо чаще, чем при РПЖ (t = 2,1, p = 0,040), при ОП распространенность IIa фенотипа не отличалась от таковой при ХП и РПЖ. Частота IIb фенотипа гиперлипидемии у больных ОП, ХП или РПЖ была сопоставимой; IV фенотип у больных РПЖ наблюдался существенно чаще, чем у пациентов с ХП (t = 3,7, p = 0,000), в отличие от случаев ОП (p = 0,073).

Гипоальфахолестеринемия значительно чаще встречалась у участников с РПЖ, чем у больных ОП и ХП (см. *табл. 2*). Распространенность ее при ОП и ХП не зависела от пола, этиологии, формы болезни. У больных РПЖ частота гипоальфахолестеринемии также не различалась в зависимости от пола, стадии, формы рака.

Частота дислипидемии (гипоальфахолестеринемии или гиперлипидемии) у лиц с ОП (88,6%), ХП (78,4%), РПЖ (88,9%) была сопоставимой.

Таблица 2 / Table 2

Частота дислипидемий у обследованных больных, n (%)
Rate of dyslipidemia in study subjects, n (%)

Дислипидемии / Dyslipidemia	**Острый панкреатит** / Acute pancreatitis **(n = 44)**$_1$	**Хронический панкреатит** / Chronic pancreatitis **(n = 97)**$_2$	**Рак поджелудочной железы** / Pancreatic cancer **(n = 45)**$_3$	**P**
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	18 (40,9)	57 (58,8)	7 (15,6)	p_{1-2} = 0,049 p_{1-3} = 0,007 p_{2-3} = 0,000
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	21 (47,7)	45 (46,4)	16 (35,6)	p_{1-2} = 0,513 p_{1-3} = 0,171 p_{2-3} = 0,151
Гипоальфахолестеринемия / Hypoalphacholesterolemia	20 (45,5)	27 (27,8)	36 (80,0)	p_{1-2} = 0,032 p_{1-3} = 0,001 p_{2-3} = 0,000
Гиперлипидемия / Hyperlipidemia	27 (61,4)	71 (73,2)	18 (40,0)	p_{1-2} = 0,113 p_{1-3} = 0,044 p_{2-3} = 0,000
Дислипидемия / Dyslipidemia	39 (88,6)	76 (78,4)	40 (88,9)	p_{1-2} = 0,108 p_{1-3} = 0,616 p_{2-3} = 0,980

У больных ОП распространенность дислипидемии не зависела от пола, этиологии, формы болезни, у больных РПЖ — от пола, стадии, формы рака.

Среди пациентов с ХП отмечены гендерные различия: дислипидемия чаще выявлена у женщин (84,6%), чем у мужчин (52,6%, χ^2 = 9,2, p = 0,002). При «определенном» ХП (50,0%) она встречалась реже, чем при «вероятном» (87,8%, χ^2 = 8,1, p = 0,005), при «пограничном» ХП (77,3%) — с сопоставимой частотой (p > 0,05).

При пошаговой обратной регрессии с включением в зависимые переменные панкреонекроза, «определенного» ХП или 3–4-й стадии РПЖ и в независимые — возраста, пола, уровней ОХС и триглицеридов, КА выявлена связь уровня ОХС с панкреонекрозом и «определенным» ХП: на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск панкреонекроза снижался на 37,7% (Exp (B) = 0,623; 95%-ный ДИ: 0,389–0,996, p = 0,048), «определенного» ХП — на 47,4% (Exp (B) = 0,526; 95%-ный ДИ: 0,305–0,908, p = 0,021).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами определена относительно низкая частота гиперхолестеринемии у больных РПЖ, ОП по сравнению со средней ее распространенностью в России, у больных ХП частота гиперхолестеринемии практически не отличалась от среднероссийских показателей. По литературным данным, гипертриглицеридемия положительно связана с риском развития и худшим прогнозом ОП [10]. В нашем исследовании гипертриглицеридемия не превышала 4 ммоль/л, связь между уровнями триглицеридов и ОП, ХП или РПЖ не выявлена. Кроме того, гипертриглицеридемия обеспечивает только 29% риска ОП [11].

В клиническом исследовании определена отрицательная связь концентраций аполипопротеина A-I и ХС ЛПВП с неблагоприятными клиническими исходами ОП [12]. В экспериментальной работе отмечены более высокие уровни ОХС (1,97 ± 0,21 против 1,46 ± 0,32 ммоль/л, p < 0,01), триглицеридов (2,69 ± 0,86 против 1,35 ± 0,51 ммоль/л, p < 0,01) и более низкое содержание ХС ЛПВП (0,46 ± 0,07 против 0,68 ± 0,11 ммоль/л, p < 0,01) у мышей с индуцированным ОП и ожирением, чем в контрольной группе мышей с ОП без ожирения [13].

По данным исследования Q. Ni и соавт. (2014), уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП не различались у больных ХП и контрольной группы (p > 0,05), в то время как уровни ХС ЛПВП в группе ХП были значимо ниже (p < 0,01) [14].

В другом исследовании при сравнении больных ХП с СД 3с типа и группы контроля с СД «непанкреатического генеза», т. е. СД 1 и 2 типа, показано снижение уровня ОХС (164 против 183 мг/дл, p = 0,0028). Авторы предположили, что концентрация ОХС у пациентов с ХП может более точно отражать экскреторную недостаточность поджелудочной железы, чем другие пищевые маркеры, такие как альбумин [15]. По нашим данным, на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск «определенного» ХП снижался на 47,4%.

По данным метаанализа (2015), ни в Европе, ни в Азии уровень ОХС не был ассоциирован с РПЖ, однако диетический холестерин может быть связан с повышенным риском РПЖ [16]. В корейском проспективном исследовании (n = 78 419) получены позитивные и негативные результаты ассоциации содержания ОХС и рака, в целом авторы считают, что уровень ОХС связан с риском нескольких различных видов рака, хотя эти отношения заметно различались в зависимости от локализации рака [17].

В работе G.C. Kabat и соавт. (2018) выявлена обратная связь между сывороточным уровнем ХС ЛПВП и РПЖ [18].

Влияние гипоальфахолестеринемии на риск РПЖ практически не изучено. Наши результаты не противоречат имеющимся данным о значительной обратной связи между исходными уровнями ХС ЛПВП и частотой возникновения онкологических заболеваний: на каждые 10 мг/дл прироста концентрации ХС ЛПВП приходится 36%-ное снижение риска рака (95%-ный ДИ: 24–47%) (p < 0,001), не зависящее от возраста, ИМТ, пола, курения и наличия СД [19].

В недавнем экспериментальном исследовании получены данные о протективном эффекте ХС в отношении онкогенеза: у мышей с повышенным уровнем ОХС после инъекции химического канцерогена развивались опухоли меньшего размера и в меньшем количестве [20].

Высокая частота гипоальфахолестеринемии у больных РПЖ косвенно подтверждает эпидемиологические данные об обратной зависимости между уровнем ХС ЛПВП и общей заболеваемостью раком [19]. В нашей работе выявлено, что на каждый 1,0 ммоль/л прироста уровня ХС ЛПВП приходится 98,5%-ное снижение риска развития РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперхолестеринемию чаще всего выявляли при хроническом панкреатите (ХП), гипоальфахолестеринемию — при раке поджелудочной железы (РПЖ); частота гипертриглицеридемии при описанных заболеваниях не различалась. Найдена прямая связь содержания холестерина (ХС) ЛПВП с риском ХП, обратная — с риском РПЖ. Уровень общего ХС был обратно ассоциирован с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полученные данные обусловливают необходимость дальнейшего изучения ассоциации заболеваний поджелудочной железы с уровнями липидов крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И. Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(6): 143–8. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I. Epidemiology and comorbidity of arterial hypertension and gallstone disease. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(6): 143–8. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-143-148*
2. *Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. и др. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии полиморбидной патологии. Клиническая медицина. 2017; 95(8): 735–41 [Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M. et al. The role of risk factors for chronic non-communicable diseases in the development of transnosological polymorbility in a modern therapeutic clinic. Clinical Medicine. 2017; 95(8): 735–41. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-8-735-741*
3. *Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2020; 41(1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455*
4. *Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. Новосибирск: Наука; 2011. 101 с. [Grigor'eva I.N. Acute and chronic pancreatitis. Novosibirsk: Science; 2011. 101 p. (in Russian)]*
5. *Grigor'eva I.N. Pancreatic cancer risk factors: a summary review of meta-analytical and prospective cohort studies part 1. Coffee and tea consumption. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; 151(3): 93–6. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-151-03-93-96*
6. *Pedersen S.B., Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. JAMA Intern. Med. 2016; 176(12): 1834–42. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6875*

7. *Hu J., La Vecchia C., de Groh M. et al. Dietary cholesterol intake and cancer. Ann. Oncol. 2012; 23(2): 491–500. DOI: 10.1093/annonc/mdr155*
8. *Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и здравоохранение. 2017; 4: 5–26. [Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A. et al. The use of multiple logistic regression analysis in healthcare using the SPSS statistical software package. Science and Healthcare. 2017; 4: 5–26. (in Russian)]*
9. *Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(6): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11*
10. *Григорьева И.Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы. Атеросклероз. 2017; 13(1): 41–8. [Grigor'eva I.N. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis: progress and problems. Atherosclerosis. 2017: 13 (1): 41–8. (in Russian)]*
11. *Hansen S.E.J., Madsen C.M., Varbo A. et al. Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: a population-based study of 118 000 individuals. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020; 105(1): pii: dgz059. DOI: 10.1210/clinem/dgz059*
12. *Zhou C.L., Zhang C.H., Zhao X.Y. et al. Early prediction of persistent organ failure by serum apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in patients with acute pancreatitis. Clin. Chim. Acta. 2018; 476: 139–45. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.028*
13. *Miao Y.-F., Kang H.-X., Li J. et al. Effect of Sheng-jiang powder on multiple-organ inflammatory injury in acute pancreatitis in rats fed a high-fat diet. World J. Gastroenterol. 2019; 25(6): 683–95. DOI: 10.3748/wjg.v25.i6.683*
14. *Ni Q., Yun L., Xu R. et al. Correlation between blood lipid levels and chronic pancreatitis. A retrospective case-control study of 48 cases. Medicine (Baltimore). 2014; 93(28): e331. DOI: 10.1097/MD.0000000000000331*
15. *Hirano K., Saito T., Mizuno S. et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. Gut Liver. 2014; 8(5): 563–8. DOI: 10.5009/gnl13366*
16. *Wang J., Wang W.J., Zhai L. et al. Association of cholesterol with risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. World J. Gastroenterol. 2015; 21(12): 3711–19. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3711*
17. *Kitahara C.M., Berrington de González A., Freedman N.D. et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 1592–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5200*
18. *Kabat G.C., Kim M.Y., Chlebowski R.T. et al. Serum lipids and risk of obesity-related cancers in postmenopausal women. Cancer Causes Control. 2018; 29(1): 13–24. DOI: 10.1007/s10552-017-0991-y*
19. *Jafri H., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55(25): 2846–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.069*
20. *Qin W.H., Yang Z.S., Li M. et al. High serum levels of cholesterol increase anti-tumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice. Gastroenterology. 2020; 158(6): 1713–27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.028*

Поступила / Received: 12.03.2020
Принята к публикации / Accepted: 03.05.2020