

УДК [616.36+616.345]-0066:616-008.441.33

## ПОЛИМОРБИДНОСТЬ ПРИ ГЕПАТОКАРЦИНОМЕ И РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ. СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Шапошников А.В., Владимирова Л.Ю., Рядинская Л.А.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», Ростов-на-Дону, Россия (344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63), e-mail: rnioi@list.ru*

Статья посвящена результатам исследования общих и локальных коморбидных заболеваний у больных раком печени и толстой кишки. У больных раком соответствующих локализаций изучались некоторые коморбидные заболевания системы кровообращения, органов дыхания, крови и кроветворной системы, эндокринной системы, почек, органов мочевыделительной системы, печени, желчного пузыря, желудка и 12-п. кишки, толстой кишки, поджелудочной железы, определялся индекс массы тела (ИМТ), выявлялись системные и органные поражения. Полученные данные выявили опосредованную связь коморбидных процессов со злокачественным поражением печени и толстой кишки. Те или иные сопутствующие процессы выявлены у 75% больных раком обеих локализаций. Воспалительно-дегенеративные заболевания «органов-мишеней» - печени и толстой кишки существенно различаются. При раках печени доминируют хронические вирусные гепатиты В и С (28,7%), циррозы печени (20,0%), а при раке толстой кишки - полипоз (18,6%) и поверхностный колит (42,7%). В рамках превентивных мероприятий выявленные общие и локальные коморбидные процессы должны учитываться при определении риска возникновения рака печени и толстой кишки.

Ключевые слова: рак печени, рак толстой кишки, коморбидные заболевания.

## POLYMORBIDITY IN THE PRESENCE OF HEPATOCARCINOMA AND CANCER OF COLON. COMPARATIVE ANALYSIS

Shaposhnikov A.V., Vladimirova L.Y., Ryadinsky L.A.

*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, street 14 Line, 63), e-mail: rnioi@list.ru*

The article is about general and local comorbid diseases in the patients with liver cancer and colon colorectal cancer. Some comorbid, cardiovascular, respiratory, blood and hematopoietic system, the endocrine system, kidneys, urinary organs, liver, gall bladder, stomach and duodenum, colon, pancreas of the patients who had cancer of the these locations were studied, index (BMI) was defined, systemic and organ failure were identified. The findings revealed a mediated relationship of comorbid processes with malignant lesions of the liver and colon. Some related processes were found in 75% of patients with both diseases cancers. Inflammatory and degenerative diseases of the "target organs" - liver and colon - are significantly different. The liver cancer chronic viral hepatitis B and C (28.7%), liver cirrhosis (20.0%) dominate and in the presence of colon cancer - polyposis (18.6%) and superficial colitis (42.7%) are prevalent. As part of the preventive measures identified comorbid general and local processes should be taken into account in risk liver and colon cancer determining.

Keywords: liver cancer, colon cancer, comorbid disease.

Заболеваемость раком печени в России 2013 году (оба пола) составила 4,73 на 100 000 населения, тогда как при раке толстой кишки динамика показателей заболеваемости составила 24,24 на 100 000 населения [4].

Коморбидность (лат. morbus - болезнь) представлена как сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. Сложились различные представления о количестве сопутствующих заболеваний

(коморбидность, мультиморбидность, полиморбидность) и их роли в канцерогенезе опухолей тех или иных «органов-мишеней» [1; 8].

Особое значение приобретает возможное влияние сопутствующих соматических процессов и заболеваний не только на изменения течения и исходов злокачественных поражений, но и на их возникновение, инициацию злокачественного роста. Считается, что внеорганные неопухолевые поражения изменяют иммунный фон пациента, тогда как локальные дегенеративно-воспалительные процессы служат факторами, вызывающими генную альтерацию и последующее возникновение рака [2].

Роль коморбидных процессов в процессе канцерогенеза недостаточно изучена. Так, в последние годы особое внимание в этиопатогенезе рака отводится метаболическому синдрому, сахарному диабету, ожирению. Данные литературы свидетельствуют о возможной вовлеченности этих изменений в опухолевый процесс [10].

**Цель исследования.** Выявить частоту, характер и провести сравнительный анализ некоторых общих и локальных коморбидных процессов при раке печени и толстой кишки.

**Материалы и методы исследования.** Настоящая работа основана на ретроспективном анализе клинических данных больных с первичными злокачественными поражениями печени (ГЦР) – 80 человек и с первичными злокачественными поражениями толстой кишки (РТК) – 124 человека, находившихся на обследовании и оперативном лечении в отделении превентивной онкологии, лапароскопической и общей хирургии Ростовского научно-исследовательского онкологического института за период с 01.01.1999 г. по 01.05.2011 г.

Для решения поставленных задач нами была разработана карта сбора данных больных, в которой учитывались: возраст; пол; основной диагноз; осложнения; общие и локальные сопутствующие заболевания. Изучались заболевания: системы кровообращения; органов дыхания; крови и кроветворной системы; эндокринной системы; почек, органов мочевыделительной системы; печени; желчного пузыря; желудка и 12-п. кишки; толстой кишки; поджелудочной железы; определялся индекс массы тела (ИМТ), выявлялись как системные, так и органные поражения. Всем пациентам выполнялась фиброгастроскопия и фиброколоноскопия. Исследовалось наличие или отсутствие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. Характер изменений в печени вне опухолевых очагов изучался морфологически.

Больные ГЦР и РТК распределялись по стадиям согласно классификации TNM (7-е издание) [6]. В соответствии с этой классификацией больные ГЦР распределились следующим образом: 1 стадия – 1,3%; 2 стадия – 2,5%; 3 стадия – 17,5%; 4 стадия – 78,8%. Мужчины составляли 62,5%, женщины - 37,5%, в возрасте старше 60 лет было 51,2%.

Среди больных РТК: 1 стадия – 3,2%; 2 стадия – 20,9%; 3 стадия – 34,7%; 4 стадия – 41,1%. Мужчины составляли 41,9%, женщины - 58,1%, в возрасте старше 60 лет было 49,2%.

Для определения метаболического синдрома использовались критерии IDF – International Diabetes Federation (2006) [9]. В данной классификации под метаболическим синдромом понимается один обязательный критерий, два и/или более дополнительных из ниже перечисленных.

Под метаболическим синдромом понимается: один обязательный критерий - индекс массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ; два или более дополнительных показателя: триглицериды  $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$ ; ЛПВП (липопротеиды высокой плотности)  $< 1,03 \text{ mmol/L}$ ; А/Д систол.  $\geq 130 \text{ mmHg}$  или диастол.  $\geq 85 \text{ mmHg}$  или лечение гипертонической болезни ранее; уровень глюкозы крови  $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$  или установленный диагноз диабета II типа.

Весомость влияния различных факторов на риск возникновения гепатокарциномы и рака толстой кишки определялась вычислением относительного риска (ОР) [5]. Для результатов статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (р), при этом критический уровень ее принимался равным 0,05.

**Результаты.** Сравнительные данные общих коморбидных процессов при ГЦР и РТК представлены в таблице 1 и рисунке 1.

**Таблица 1**

Органосистемные неопухолевые сопутствующие заболевания при раке печени и раке толстой кишки

Заболевания	Группы	ГЦР N 80 (%)	РТК N124 (%)	ОР	t-критерий
<b>Общие процессы</b>					
<b>1. Заболевания системы кровообращения</b>					
Гипертоническая болезнь		42 (52,5%)	72 (58,1%)	1,1	t=0,7; P>0,05
ИБС, постинфарктный кардиосклероз		9 (11,3%)	7 (5,7%)	1,9	t=1,4; P>0,05
ИБС, стенокардия напряжения		1 (1,2%)	4 (3,3%)	2,7	t=0,9; P>0,05
Миокардиодистрофия		8 (10,0%)	21 (17,0%)	1,7	t=1,5; P>0,05
Миокардиосклероз		1 (1,2%)	19 (15,4%)	6,4	t=4,1; P<0,05
<b>2. Заболевания органов дыхания</b>					
Хронический необструктивный бронхит		7 (8,7%)	4 (3,3%)	2,6	t=2,5; P<0,05
<b>3. Заболевания крови и кроветворной системы (анемический синдром)</b>					
легкой степени		19 (23,7%)	41 (33,1%)	1,4	t=1,4; P>0,05
средней степени		2 (2,5%)	3 (2,5%)	1,0	t=0,1; P>0,05
тяжелой степени		-	2 (1,6%)	-	t=1,4; P>0,05
<b>4. Заболевания эндокринной системы</b>					
Сахарный диабет 2 типа		11 (13,7%)	27 (21,8%)	1,5	t=1,5; P>0,05
Гипералиментация ИМТ>25		41 (51,2%)	63 (50,8%)	1,0	t=0,1; P>0,05
Метаболический синдром		19 (23,7%)	27 (21,8%)	1,1	t=0,3; P>0,05
Гипотрофия		5 (6,2%)	4 (3,3%)	1,9	t=0,9; P>0,05
<b>5. Заболевания почек, органов мочевыделительной системы</b>					
		15 (18,7%)	29 (23,4%)	1,2	t=0,8; P>0,05

Мочекаменная болезнь	11 (13,7%)	18 (14,6%)	1,1	t=0,1; P>0,05
Кисты почек (непаразитарные)	4 (5,0%)	4 (3,3%)	1,5	t=0,6; P>0,05
Хронический пиелонефрит	-	2 (1,6%)	-	t=1,4; P>0,05
Доброкачественные опухоли почек	-	5 (4,1%)	-	t=2,2; P<0,05
<b>6. Заболевания желудка и 12-п. кишки</b> (хр. гастриты различной этиологии, язвенная болезнь 12-п. кишки или желудка)	78 (97,5%)	123(98,6%)	1,1	t=0,8; P>0,05
<b>7. Заболевания поджелудочной железы</b> Хронический панкреатит	13 (16,2%)	16 (12,9%)	1,3	t=0,6; P>0,05
<b>8. Заболевания желчевыводящих путей</b>	41 (51,2%)	57 (46,0%)	1,1	t=0,7; P>0,05
<b>9. Индекс муж/жен</b>	1,58	0,7	2,3	

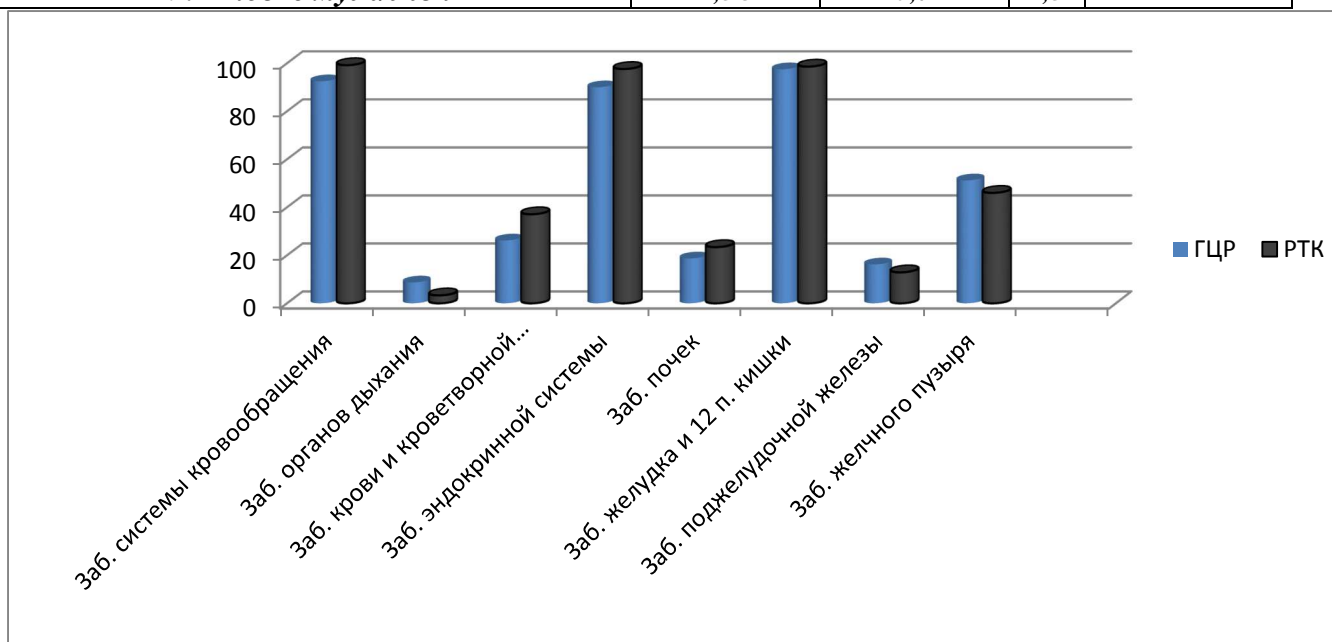


Рис. 1. Общая структура сопутствующих заболеваний при раке печени и толстой кишки (ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; РТК – рак толстой кишки)

Как следует из таблицы 1 и рисунка 1, отмечается незначительное увеличение больных РТК с заболеваниями системы кровообращения - 99,2% по сравнению с ГЦР - 92,5 (OR 1,1; t=2,1; P<0,05). При раке печени оказалось увеличено количество больных с хроническим необструктивным бронхитом - 8,7% (OR 2,6;t=2,5; P<0,05), что обусловлено большим числом курящих мужчин в группе с ГЦР. Метаболический синдром имеет высокую частоту в обеих группах (23,7 при ГЦР и 21,8% при РТК).

Как при гепатокарциноме, так и при раке толстой кишки значительной разницы в наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Обращает на себя внимание отсутствие существенных отличий в частоте эндокринно-обменных изменений среди пациентов обеих групп, что также подтверждает их одинаковую вовлеченность в канцерогенез.

Анемический синдром выявлялся чаще в группе больных раком толстой кишки (37,1%), чем с ГЦР - 26,2%.

Как видно, частота системно-органных неопухолевых процессов при раках обеих локализаций существенно не отличается – они являются фоновыми. Часть из них следует отнести к «спутникам-нейтралам», независимым процессам, тогда как другие могут являться косвенными индукторами рака.

Нами также изучен характер локальных заболеваний печени и толстой кишки, выявленных при их злокачественном поражении.

Сводные данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

Локальные органные сопутствующие заболевания при раке печени и толстой кишки

Заболевания	Группы	ГЦР N 80	РТК N 124	ОР	t-критерий
Циррозы печени различной этиологии (критерии child-pugh)		16 (20,0%)	3 (2,4%)	8,3	t=3,76; P<0,05
Хронические вирусные гепатиты В и С		123 (28,7%)	3 (2,4%)	11,9	t=5,02; P<0,05
Алкогольный гепатит		8 (10,0%)	-	-	t=2,98; P<0,05
Стеатогепатоз		15 (18,7%)	14 (11,3%)	1,6	t=1,43; P>0,05
Хронический калькулезный холецистит		18 (22,5%)	34 (27,4%)	1,2	t=0,80; P>0,05
Полипы толстой кишки		3 (8,9%)	23 (18,6%)	2,1	t=3,62; P<0,05
Хронический поверхностный колит		32 (40,0%)	53 (42,7%)	1,1	t=0,39; P>0,05

Как видно, имеются очевидные существенные различия. Так, при ГЦР преобладают циррозы печени - 20,0%, вирусные гепатиты - 28,7%, алкогольные гепатиты - 10,0%, гепатостеатоз - 18,7%, тогда как при РТК большую часть пациентов составляли больные с полипами толстой кишки - 18,6% (из них рак из полипа составил 8,1%).

Отдельного рассмотрения заслуживают данные о частоте выявления желчнокаменной болезни (ЖКБ). Несомненно, ее развитие имеет прямую связь с общими метаболическими расстройствами в организме (дислипидемия, гипералиментация, сахарный диабет) и не имеет органной привязки к раку толстой кишки. Однако среди больных желчекаменной болезнью нами была выявлена и группа пациентов, ранее подвергшихся холецистэктомии. Они составили 12 человек (21,1%), среди всех больных ЖКБ.

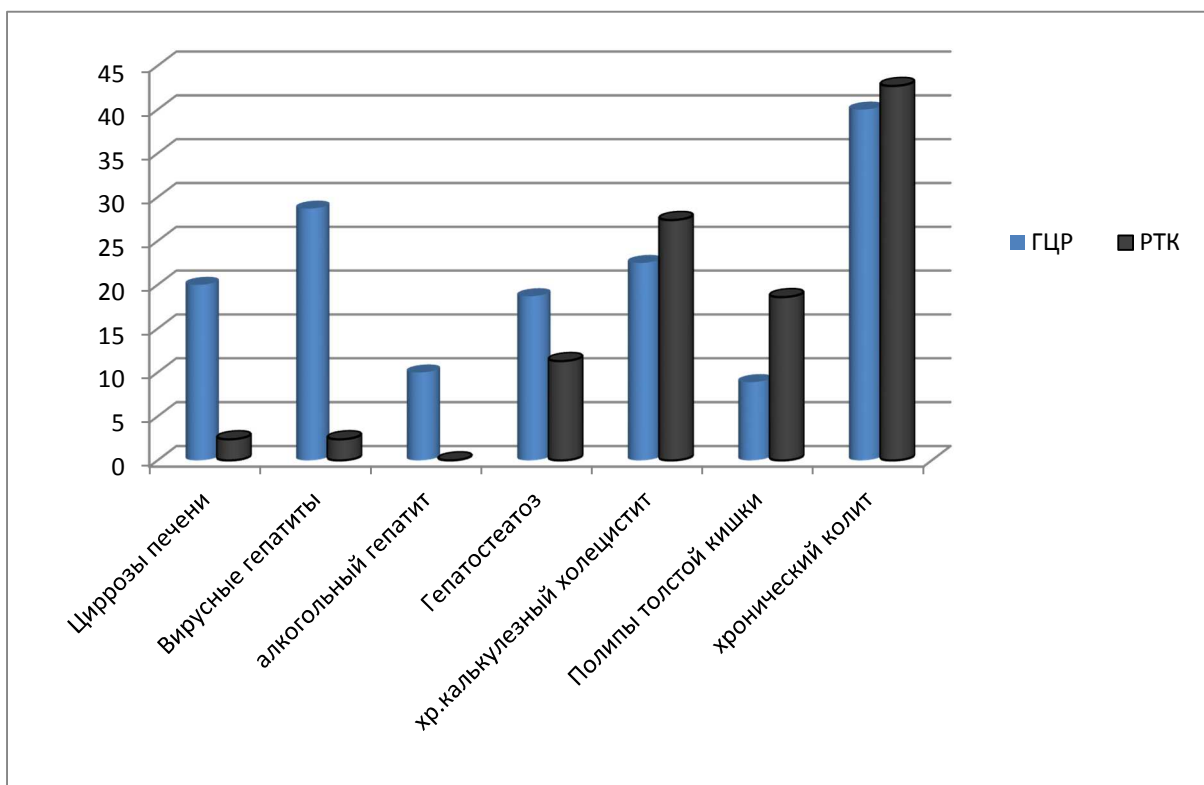


Рис. 2. Локальные органные сопутствующие заболевания при раке печени и толстой кишки (ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; РТК – рак толстой кишки)

В литературе имеются данные об увеличении частоты РТК после этих вмешательств, что объясняется постоянным поступлением желчи в кишечник с ускоренной пролиферацией эпителия толстой кишки [3; 7]. Было также определено «накопление» сопутствующих заболеваний в изучаемых группах (таблица 3, рисунок 3).

Таблица 3

Общее количество сопутствующих заболеваний при раке печени и толстой кишки

Количество заболеваний	1 сопутств. заб. Абс.ч. (%)	2 сопутств. заб. Абс.ч. (%)	3 сопутств. заб. Абс.ч. (%)	4 и >сопутств. заб. Абс.ч. (%)
ГЦР (n=80)	-	8 (10,0%)	12 (15,0%)	60 (75,0%)
РТК (n=124)	2 (1,7%)	11 (8,8%)	18 (14,5%)	93 (75,0%)

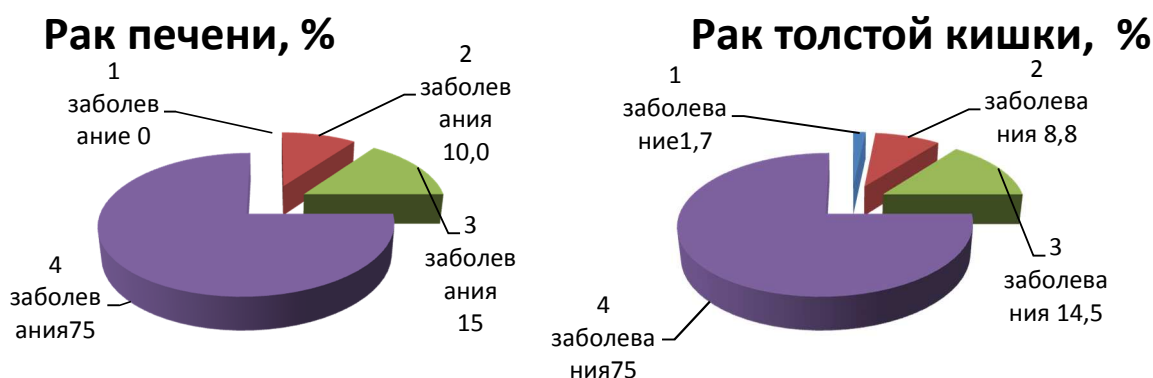


Рис. 3. Общее количество сопутствующих заболеваний при раке печени и толстой кишки

Как видно, подавляющее число больных имеет более 4 сопутствующих процессов и при раке печени и при раке толстой кишки, что говорит об общем негативном фоне возникновения злокачественного роста.

**Заключение.** Сопоставительный анализ общих системно-метаболических заболеваний и локальных воспалительно-дегенеративных процессов в органах-мишенях при гепатокарциноме и раке толстой кишки выявил существенные различия, их частоты, особенно непосредственно в органах поражения.

Следует полагать, что метаболические нарушения служат фоновыми процессами, индуцирующими опосредованно злокачественный рост, тогда как органные заболевания печени и толстой кишки, естественно различаясь, вместе с тем являются индукторами и предикторами рака для каждой локализации. Выявленные общие и локальные полиморбидные процессы должны учитываться при определении риска возникновения рака печени и толстой кишки и составления онкопревентивных многолетних программ.

### Список литературы

1. Белялов Ф.И. Лечение болезней сердца в условиях коморбидности : монография. – Изд. 9-е, перераб. и доп. - Иркутск, 2014. - 308 с.
2. Верткин А.Л. Коморбидность / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. - 2013. - № 8. – С. 66.
3. Галицкий М.В. Экспрессия маркеров пролиферации и апоптоза в новообразованиях слизистой оболочки толстой кишки после холецистэктомии / М.В. Галицкий, С.Г. Хомерики, П.А. Никифоров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 5. - С. 28-32.
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 250 с.
5. Максимов С.А. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях / С.А. Максимов, С.Ф. Зинчук, Е.А. Давыдова, В.Г. Зинчук. – Кемерово : КемГМА, 2010. – 28 с.
6. Собин Л.Х. TNM: Классификация злокачественных опухолей / пер. с англ. и науч. ред. Щеглов А.И. – М. : Логосфера, 2011. - 304 с.
7. Тяптиргянова Т.М. Рак толстой кишки и гепатобилиарные дисфункции / Т.М. Тяптиргянова, Д.А. Томская, З.А. Яковлева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, приложение № 40. – 2013. – Т. 23. - № 1. – С. 56.

8. Шапошников А.В. Колоректальный рак. Канцерогенез и онкопревенция : пособие для врачей. – М., 2015. – С. 180.
9. Alberti S.G. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, international Diabetes Federation / S.G. Alberti, P. Zimmet. - 2006. – P. 4-11.
10. Fumio O. The association between obesity and colorectal adenoma systematic review and meta-analysis / O. Fumio, D. Cantam, O. Sachiko // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 48. – N 2. – P. 136-146.

**Рецензент:**

Розенко Л.Я., д.м.н., профессор отделения радиологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Геворкян Ю.А., д.м.н., профессор, зав. отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.