

УДК 616.1/.4-006.04-008.6

Р. С. МИРЗОЕВА

/Онкологическая клиника Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан/

Статистический анализ индивидуальных показателей синдрома мальабсорбции, развивающегося при раке желудка

Резюме

Серьезные метаболические нарушения печени, желчных путей и поджелудочной железы после гастрэктомии и субтотальной резекции у пациентов, больных раком желудка (РЖ), играют важную роль в формировании мальабсорбции. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при мальабсорбции важно определить активность ферментов печени, желчного пузыря и функциональный статус поджелудочной железы, уровень антимикробных пептидов и цитокинов. Согласно результатам кривых ROC, основанных на специфичности и чувствительности тестов, включенных в исследование, α -амилаза, липаза, кальпротектин, лактоферрин и ИЛ-6 имеют высокую диагностическую значимость при обнаружении СМ у пациентов с РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, синдром мальабсорбции, цитокины, антимикробные пептиды, кривая ROC

Рак желудка (РЖ) – это злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка. По распространённости в мире РЖ занимает четвертое место после рака лёгкого, молочной железы и колоректального рака, а по причине смерти находится на втором месте среди злокачественных опухолей [2–4, 13, 26].

Среди абдоминальных опухолей рак желудка занимает особое место, являясь причиной высоких показателей смертности. В 25 % случаев причиной смерти в поздний послеоперационный период являются не прогрессирующие злокачественные процессы, а метаболические нарушения, развивающиеся в связи с дистрофией паренхиматозных органов. Среди метаболических осложнений, вызванных РЖ, особое место занимает синдром мальабсорбции (СМ), или нарушения пищеварения. Это осложнение выявляют у 70 % пациентов. СМ – симптомокомплекс, характеризующийся нарушением всасывания и транспорта одного или нескольких пищевых веществ. СМ, развивающийся при РЖ, является вторичным. Основными симптомами СМ являются усталость, потеря веса, диарея, дискомфорт в желудке после приёма пищи, костные и мышечные боли, анемия [7, 11, 19, 21].

Учитывая множество нозологических причин, приводящих к СМ, всё более важной задачей становится выяснение всех механизмов, способствующих развитию этого синдрома. По мнению некоторых авторов, в патогенезе СМ при РЖ особую роль играют недостаточность желчных и соляной кислот, пищеварительных ферментов, а также повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника и уменьшение поверхности всасывания, нарушение транспортной функции и лимфодренажа стенок кишечника, метаболический дисбаланс, дискинезия пищеварительного тракта, дисфункция сфинктеров, дисбактериоз и другие [9, 16, 18, 19, 25].

В последнее время в развитии СМ большое внимание уделяется изучению биологически активных веществ, в особенности

цитокинов и антимикробных пептидов (АМП). Изучение интерлейкинов имеет важное значение в раннем обнаружении метастазов, своевременной диагностике и оценке прогноза заболевания. Изучение ИЛ-6 и АМП при СМ, развивающемся у больных РЖ, позволяет не только глубже изучить патогенез этих процессов, но и способствует выявлению новых направлений лечения и ингибиторов воспаления [6–8, 12, 15, 17, 24].

Цель исследования – определение патогенетических особенностей СМ, который развивается при РЖ, его ранняя диагностика и адекватное лечение.

Материалы и методы исследования

Исследование включало 78 пациентов с диагностированным РЖ, получавших лечение в Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета (48 мужчин и 30 женщин). Возраст пациентов колебался от 36 до 71 года. Контрольную группу составили 17 здоровых людей (10 мужчин и 7 женщин). В предоперационный период синдром мальабсорбции был обнаружен у 27 пациентов, у 51 пациента он не был выявлен. С целью уточнения патогенетических механизмов развития СМ при РЖ у всех больных, наряду с клиническими обследованиями, были проведены специальные анализы активности маркерных ферментов печени, желчных путей и поджелудочной железы (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, α -амилаза, липаза) и некоторых цитокинов (ИЛ-6, ТНФ- α). Параллельно у пациентов обеих групп в копрофильtrate исследовали активность ферментов эластазы-1, зонулина, кальпротектина и лактоферрина (АМП), а также определяли влияние проведенных лечебных мероприятий на уровни данных параметров. Все биохимические измерения были выполнены на биохимическом анализаторе STAT FAX-1304. АМП (кальпротектин, зонулин, лактоферрин), цитокины (ИЛ-6, ТНФ- α) в сыворотке крови определяли иммуноферментным мето-

дом на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 303 PLUS (US).

Для достижения цели исследования проведен клинико-статистический анализ, изучены эффективность сложных хирургических и медико-терапевтических методов лечения СМ и их прогностическое значение. Уровень исследуемых биохимических данных определяли через 3 и 6 месяцев после операции.

Статистическую обработку материалов проводили непараметрическими методами с использованием критерия t-Student, а также с использованием параметрического метода Wilcoxon-Mann-Whitney. Чувствительность и специфичность используемых тестов основаны на конкретных кривых ROC [22].

В последние годы метод статистического анализа ROC (Receiver Operating Characteristic) используется для определения специфичности и чувствительности лабораторных тестов. Метод сателлитного анализа ROC является объективным критерием, используемым для сравнения диагностической ценности биохимических тестов и тестов для различных заболеваний. С этой точки зрения статистическая достоверность проводимых анализов определяется возможностями лабораторных исследований. Оценка специфичности и чувствительности биохимических факторов, участвующих в патогенезе РЖ, может позволить оценить их роль в диагностике и лечении заболевания. Кривые ROC тестов, проведенных у пациентов с РЖ в исследовании, были установлены и отражены в диссертации. Численное значение кривой ROC измеряется площадью рисунка под кривой. Идеальная кривая должна быть Г-образной; если площадь характеристической кривой меньше 0,5 (приближается к 1 или 0), то диагностическое значение тестируемого индикатора достаточно велико. Специфика и чувствительность теста связаны с его диагностическим значением [22, 23].

Результаты и их обсуждение

Как отмечено выше, СМ не был обнаружен до операции у 51 пациента. Наблюдалось повышение функциональной активности ферментов печени и желчных протоков. Активность ферментов АСТ и АЛТ увеличилась соответственно на 37,2 % ($p < 0,001$) и 27,2 % ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ), отражающая функциональную активность желчного пузыря и желчных протоков, в контрольной группе не была существенно дифференцирована. Активность маркерных ферментов в сыворотке поджелудочной железы у пациентов с РЖ, не осложненным синдромом мальабсорбции, изменялась в пределах нормы. Активность ферментов поджелудочной железы у пациентов с РЖ без развития синдрома мальабсорбции находилась в пределах нормы.

Анализ АМП зонулина и кальпротектина в копрофильtrate этих пациентов показал достоверное повышение указанных показателей, которое составило 47,4 % и 57,1 % соответственно ($p < 0,001$). Хотя достоверного изменения уровня ИЛ-6 у пациентов с нераспознанным СМ обнаружено не было, показатель ТНФ- α достоверно увеличивался на 47,1 % ($p < 0,05$). Наблюдалось статистически достоверное увеличение активности ферментов печени, желчного пузыря и поджелудочной железы в сыворотке пациентов с РЖ и СМ. Таким образом, активность ферментов АЛТ и АСТ увеличилась в 2 раза и на 60,2 % ($p < 0,001$), по сравнению с контрольной группой, и на 43,2 % и 55,8 %, соответственно по сравнению с 1 группой. Активность фермента ЩФ увеличилась на 49,8 % по сравнению с контрольной группой и на 39 % ($p < 0,001$) по сравнению с 1 группой. Наблюдалось статистически значи-

мое увеличение активности α -амилазы и липазных ферментов в сыворотке крови пациентов – в 1,9 и 1,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и на 54,4 % ($p < 0,01$) и 72,9 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Активность фермента эластазы-1 в копрофильtrate снизилась на 40,7 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, в группе с функциональными нарушениями гепатопанкреатобилиарной зоны, и снизилась до 34,8 % ($p < 0,001$) по сравнению с основной группой. Эти показатели были на 72,5 % выше и в 3,8 раза ($p < 0,001$) больше, чем в основной группе.

Плотность лактоферрина в копрофильtrate пациентов 2 группы с функциональными нарушениями гепатопанкреатобилиарной зоны, была статистически достоверно выше, по сравнению с контрольной группой – в 67,1 раза ($p < 0,001$), по сравнению 1 группой – в 14,4 раза ($p < 0,001$). Концентрация ИЛ-6 и ТНФ- α в сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой, увеличивалась в 10,5 и 6 раз ($p < 0,001$) соответственно. Эти показатели были выше, чем у пациентов без СМ, в 9,4 и 4,1 раза ($p < 0,001$) соответственно.

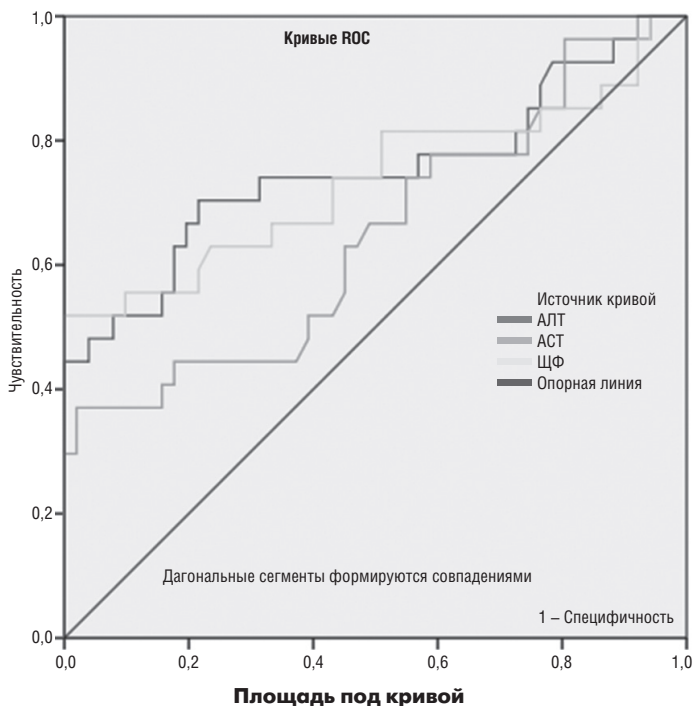
По результатам нашего исследования были установлены кривые ROC. Кривая ROC фермента АЛТ определяется тем, что ее площадь равна 0,750 мкмоль/ч, а стандартная ошибка составляет 0,066 ($p < 0,001$). Реляционные значения АЛТ варьируют от 0,620 до 0,880 в 95 % доверительном интервале. Специфичность кривой ROC фермента АСТ несколько ниже по сравнению с АЛТ, и составляет 0,649 мкмоль/ч. Его стандартная ошибка составляла 0,069 ($p < 0,073$), а доверительный интервал – от 0,513 до 0,784. Установлено, что фермент ЩФ имеет верхний предел 0,869 в 95 % доверительном интервале, и нижний предел 0,600 со специфичностью 0,735 и стандартную квадратичную ошибку 0,069 ($p < 0,001$).

Кривые ROC были установлены в соответствии с критериями специфичности α -амилазы и фермента липазы среди ферментов поджелудочной железы пациентов с РЖ. Согласно кривой ROC, домен специфичности α -амилазы составляет 0,818 и стандартная квадратичная ошибка 0,055 ($p < 0,001$). Его 95 % доверительный интервал составляет от 0,711 до 0,925. Площадь целостности фермента липазы составляет 0,843, а стандартная ошибка – 0,051 ($p < 0,001$). Нижний предел его 95 % интервала составлял 0,742, а верхний предел – 0,944. Таким образом, согласно результатам кривых ROC, тесты, используемые для функциональной оценки функции печени, желчных путей и поджелудочной железы можно рассматривать как имеющие высокое диагностическое значение. В этих тестах определение уровня ферментов α -амилазы и липазы считаются более информативными в дифференциальной диагностике синдрома мальабсорбции (рис. 1, 2).

Параметры кривой ROC, основанные на специфичности АМП и чувствительности, подтверждают, что АМП играют важную роль в диагностике синдрома мальабсорбции у пациентов с РЖ. Специфичность кривой ROC зонулина составила 0,873, а стандартная квадратичная ошибка составляла 0,045 ($p < 0,001$). Его 95 % доверительный интервал варьирует от 0,784 до 0,961. Специфичность кальпротектина составила 0,998, а квадратичная ошибка – 0,003 ($p < 0,001$). 95 % доверительный интервал колеблется от 0,992 до 1000. Согласно кривой ROC лактоферрина, нижняя и верхняя границы 95 % доверительного интервала равны 1000. Его специфичность составляет около 1000. Результаты, полученные методом статистического расчета ROC, показывают, что тесты кальпротектина и лактоферрина имеют высокую специфичность и чувствительность для скрининга мальабсорбции (рис. 3).

Сводка обработки наблюдений

Групп	N Валидных (целиком)
Положительная	27
Отрицательная	51



Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знч.	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
АЛТ	0,750	0,066	0,000	0,620	0,880
АСТ	0,649	0,069	0,032	0,513	0,784
ЩФ	0,735	0,069	0,001	0,600	0,869

Рис. 1. Кривые ROC ферментов печени, желчи у пациентов с РЖ

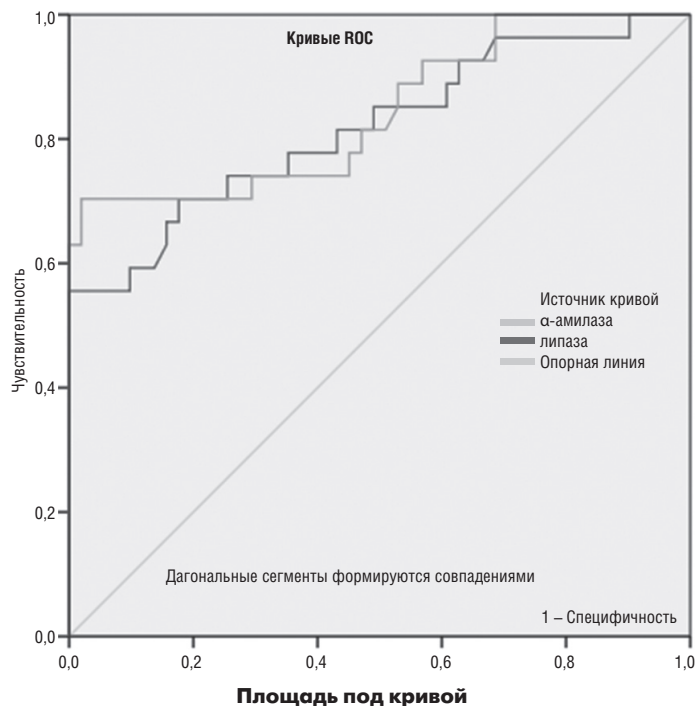
Согласно кривой ROC, удельная площадь ИЛ-6 составила 0,966, стандартная ошибка – 0,022 ($p < 0,001$). Его 95 % доверительный интервал составляет 0,923–1,000. 99% интервала точности ТНФ-а находится в диапазоне от 0,779 до 0,957. Конкретная область 0,868, стандартная ошибка 0,046 ($p < 0,001$). Полученные результаты показывают, что при РЖ ИЛ-6 имеет более высокую чувствительность и специфичность, по сравнению с ТНФ-а (рис. 4).

Выводы

На основании кривых ROC чувствительности и специфичности показателей печени, желчных путей и поджелудочной железы у пациентов с РЖ, осложнённым СМ, можно утверждать, что в выявлении последнего большое диагностическое значение имеет определение уровня α -амилазы, липазы, кальпротектина, лактоферрина и ИЛ-6.

Сводка обработки наблюдений

Групп	N Валидных (целиком)
Положительная	27
Отрицательная	51



Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знч.	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
α -Амилаза	0,818	0,055	0,000	0,711	0,925
Липаза	0,843	0,051	0,000	0,742	0,944

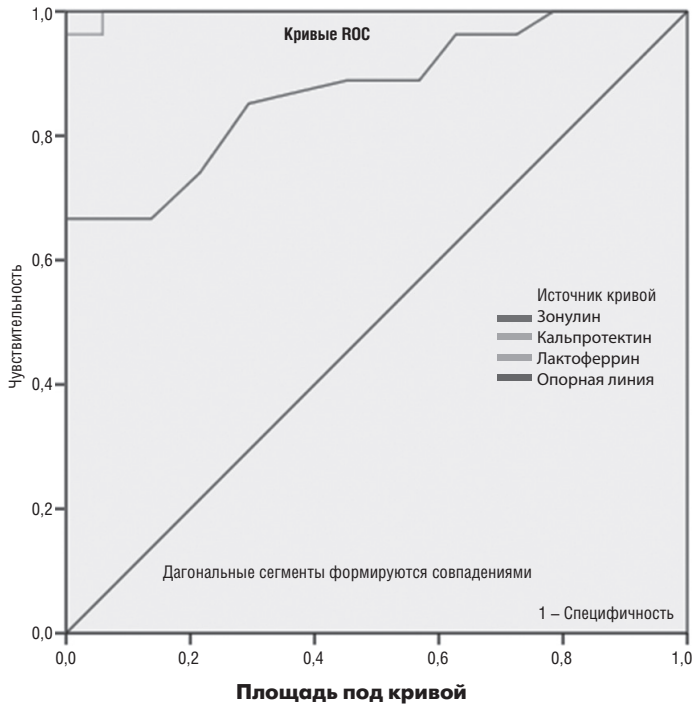
Рис. 2. Кривые ROC ферментов поджелудочной железы у пациентов с РЖ

Список использованной литературы

- Алиев Дж. А. История развития онкологии в Азербайджане / Дж. А. Алиев // Азербайджанский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 13–14.
- Амирасланов А. Т. Абдоминальная онкология / А. Т. Амирасланов, Р. Б. Байрамов. – Баку : Образование, 2004. – 320 с.
- Амирасланов А. Т. Онкология / А. Т. Амирасланов, А. Ю. Газиев. – Баку : Образование, 2010. – 912 с.
- Газиев А. Ю. Эпидемиологические, медицинские, демографические и социально-экономические аспекты злокачественных опухолей в Азербайджане : дисс. на соискание научной степени / А. Ю. Газиев. – Баку, 2005. – 412 с.
- Газиев А. Ю. Статистика рака желудка в Азербайджане / А. Ю. Газиев // Метаболизм. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 16–23.
- Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / Г. М. Алешина, В. Н. Кокряков, О. В. Шамова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2010. – № 4. – С. 149–160.
- Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия / М. Д. Ардатская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 84–96.

Сводка обработки наблюдений

Групп	N Валидных (целиком)
Положительная	27
Отрицательная	51



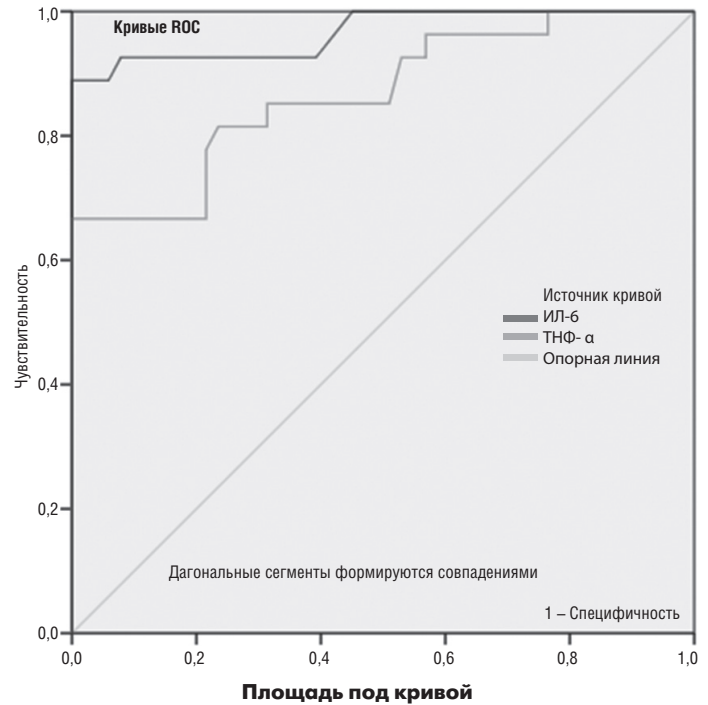
Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Зонулин	0,873	0,045	0,000	0,784	0,961
Кальпротектин	0,998	0,003	0,000	0,992	1,000
Лактоферрин	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000

Рис. 3. Кривые ROC АМПУ у пациентов с РЖ

- Аутлев К. М. Применение шкалы качества жизни: Gastrointestinal Quality of life index с целью оценки отдалённых результатов лечения механической желтухи / К. М. Аутлев, Г. К. Жерлов, А. П. Кошель // Акк. хир. гепат. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 488–494.
- Бабак О. А., Хронический атрофический гастрит - точка отсчета начала канцерогенеза / О. А. Бабак, Ю. В. Протас // Современная гастроэнтерология. – 2005. – № 5. – С. 9–14.
- Волков В. Е. Болезни оперированного желудка / В. Е. Волков, С. В. Волков. – Чебоксары, 2001. – 238 с.
- Григорьев П. А. Клиническая гастроэнтерология / П. А. Григорьев, А. Б. Яковенко. – Москва, 2001. – 693 с.
- Гуторов С. Я. Цитокины в современном комбинированном лечении некоторых злокачественных опухолей : автореферат дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / С. Я. Гуторов. – Москва, 2009. – 43 с.
- Давыдов М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями России и стран СНГ в 2007 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 3. – С. 120–134
- Зубарев П. Н. Пострезекционные и постгастроэктомиические болезни / П. Н. Зубарев // Практическая онкология. – 2001. – № 3(7). – С. 31–34.
- Ильяшенко М. Г. Эндогенные антимикробные пептиды и их клинико-патогенетическая значимость при воспалительных заболеваниях кишечника / М. Г. Ильяшенко, Г. Н. Тарасова, А. И. Гусева // Мед. Науки. – 2012. – № 2. – С. 215–234.

Сводка обработки наблюдений

Групп	N Валидных (целиком)
Положительная	27
Отрицательная	51



Тестовая переменная(ые)	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
ИЛ-6	0,966	0,022	0,000	0,923	1,000
ТНФ-α	0,868	0,046	0,000	0,779	0,957

Рис. 4. ROC-цитокины индикаторы взаимодействий у пациентов с РЖ

- Роль хронических нарушений дуоденальной проходимости в развитии пострезекционных синдромов / П. М. Назаренко, В. Б. Биличенко, Д. П. Назаренко, Т. А. Самгина // Клиническая медицина. – 2013. – № 8. – С. 53.
- Окороченков С. А. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения / С. А. Окороченков, Г. А. Желтухина, В. Е. Небольсин // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 131–143.
- Парфенов А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. – М.: Триада-Х, 2002, 744 с.
- Парфенов А. И. Синдром нарушенного пищеварения / А. И. Парфенов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 76–81.
- Пасечников В. Д. Предраковые изменения желудка и возможности эрадикационной терапии в профилактике Н. pylori-ассоциированного рака желудка / В. Д. Пасечников, С. З. Чуков // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2006. – № 3. – С. 52–57.
- Скоропад В. Ю. Рецидивы рака желудка: закономерности развития, профилактика и лечение / В. Ю. Скоропад, Б. А. Бердов // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 6. – С. 47–51.
- Должников В. Excel / В. Должников, А. Стученков – СПб.: БХВ-Петербург, 2008. – 544 с.
- Петри А. Накладная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. В. П. Леонова. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 168 с.

24. Is there a link between the food-cobalamin malabsorption and the pernicious anemia? / I. E. Andres, E. Noel, N. H. Loukili [et al.] // *I. Ann. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 65, № 2. – P. 118–120.
25. Hasni D. W. Studies of anticancer activities of Antimicrobial peptides / D. W. Hasni, A. Ramamcortly // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – № 2 – P. 357–375.
26. Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery / F. Pacelli, M. Bossola, F. Rosa [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2008. Vol. 27. – P. 398–407.
27. Parkin D. M. Global cancer statistics 2002 / D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay // *CA Cancer. J. Clin.* – 2005. – № 1. – P. 74–108.

Резюме

Статистичний аналіз індивідуальних показників синдрому мальабсорбції, що розвивається при раку шлунка

R. S. Mirzayeva

Онкологічна клініка Азербайджанського медичного університету, Баку, Азербайджан

Серйозні метаболічні порушення печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози після резекції шлунка і субтотальної резекції у хворих на рак шлунка (РШ) відіграють важливу роль у формуванні синдрому мальабсорбції. Результати досліджень свідчать про те, що при мальабсорбції важливо визначити активність ферментів печінки, жовчного міхура і функціональний статус підшлункової залози, рівень антимікробних пептидів і цитокінів. Згідно з результатами кривих ROC, заснованих на специфічності і чутливості тестів, включених у дослідження, визначення рівня α -амілази, ліпази, кальпротектину, лактоферину та IL-6 мають високу діагностичну значимість при виявленні СМ у пацієнтів з РЖ.

Ключові слова: рак шлунка, синдром мальабсорбції, цитокіни, антимікробні пептиди, крива РОК

Summary

Statistical qualification of individual indicators of syndromatic development malabsorption, related to stomach cancer

R. S. Mirzayeva

Oncological clinic of the Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Serious metabolic disorders of the liver and peptic ulcer after gastrectomy and subtotal resection in patients with stomach cancer play an important role in the formation of malabsorption. Thus, the results of studies indicate that for malabsorption is important to determine the activity of the liver, the gallbladder and the functional status of the pancreas, the level of AMP and cytokines in patients with malabsorption. According to the results of the ROC curves, based on the specificity and sensitivity of the tests included in the study, α -amylase, lipase, calprotectin, lactoferrin and IL-6 have high diagnostic significance for malabsorption detection in patients with stomach cancer.

Key words: gastric cancer, malabsorption syndrom, cytokines, antimicrobial peptides, ROC curve