

СОСТОЯНИЕ ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА И ГОРМОНА РYУ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Абрамян В.В.^{1,2,3}, Новоселя Н.В.¹, Ремизов О.В.², Донцова Е.Р.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: abramian-victoria@yandex.ru;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Рак поджелудочной железы занимает одно из ведущих мест в заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний. К моменту установления диагноза только 10-15% опухолей поджелудочной железы потенциально радикально операбельны, а пятилетняя выживаемость даже при радикальном хирургическом лечении не превышает 0-20%. Исследования показали, что увеличенные концентрации гормона РYУ связаны с желудочно-кишечными заболеваниями. Роль влияния этого гормона на поджелудочную железу остается неизученной. В статье приведены данные обследования 88 больных, из которых предполагаемым способом у 41 диагностирован рак поджелудочной железы, у 47 - хронический панкреатит. 76 больных составляют контрольную группу здоровых. В процессе исследования был применен дискриминантный анализ для выявления по наиболее значимым клиническим признакам (симптоматика, ультразвуковые данные и биохимические показатели) принадлежности больных к группе с раком поджелудочной железы или хронического панкреатита. Этот метод анализа позволил сделать достоверный вывод о том, что определение принадлежности больных к группе заболевания раком поджелудочной железы производится по следующим признакам: снижение в крови содержания гормона РYУ менее 1,2 нг/мл и повышение общего билирубина более 20,0 мкмоль/л при одновременном наличии боли в эпигастрии и желтухи.

Ключевые слова: гастроэнтерология, поджелудочная железа, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, гормон РYУ.

THE STATE OF THE GASTROPANCREATODUODENAL COMPLEX AND PYY HORMONE IN CHRONIC PANCREATITIS AND PANCREATIC CANCER

Abramyan V.V.^{1,2,3}, Novoselya N.V.¹, Remizov O.V.², Doncova E.R.²

¹FGBOU VO «Kuban Stat Medical University» Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: abramian-victoria@yandex.ru;

²FGBOU VO «Northern Ossetian State Academy of Medicine» Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz;

³GBUZ Scientific Research Institute Ochapovsky Regional Clinical Hospital, Krasnodar

Pancreatic cancer occupies one of the leading places in morbidity and mortality among oncological diseases. By the time of diagnosis, only 10-15% of pancreatic tumors are potentially radically operable, and the five-year survival rate even with radical surgical treatment does not exceed 0-20%. Studies have shown that increased concentrations of the hormone PYY are associated with gastrointestinal diseases. The role of this hormone on the pancreas remains unexplored. The article examined 88 patients, of whom 41 were diagnosed with pancreatic cancer by the alleged method, 47 with chronic pancreatitis. 76 patients make up the control group of healthy. In the course of the study, discriminant analysis was applied to identify the most significant clinical signs (symptoms, ultrasound data and biochemical parameters) belonging to the group of patients with pancreatic cancer or chronic pancreatitis. This method of analysis allowed us to make a reliable conclusion that in order to determine whether patients belong to the pancreatic cancer group, there are signs: a decrease in the blood of less than 1.2 ng/ml of the hormone PYY and an increase in total bilirubin of more than 20.0 mmol /l with the simultaneous presence of epigastric pain and jaundice.

Keywords: gastroenterology, pancreas, chronic pancreatitis; pancreas cancer; hormone PYY.

Опухоль поджелудочной железы является одной из ведущих локализаций в структуре

заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями и составляет 3,0% (9,1 на 100 000 населения). [1] При этом отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и смертности от них [2]. Ежегодное абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом опухоли поджелудочной железы за последние 10 лет увеличилось на 20% [3]. Радикальное лечение рака поджелудочной железы предполагает полное удаление первичной опухоли и зон возможного лимфогенного метастатического поражения [4]. Если ранее сообщения о выполнении расширенных радикальных операций, комбинированных резекций поджелудочной железы были уделом лишь единиц, то последующие десятилетия отмечены большим количеством публикаций о расширении показаний к резекции поджелудочной железы с опухолью, с магистральными сосудами, с резекцией печени, толстой кишки, почки, расширенной лимфаденэктомией, нейродиссекцией. Согласно большинству статистических данных, в среднем до 10% госпитализированных больных может быть проведена радикальная операция, а по данным японских врачей - до 40%.

Дифференциальный диагноз между злокачественными новообразованиями поджелудочной железы (ПЖ) и хроническим панкреатитом (ХП) представляет собой одну из главных проблем панкреатологии, так как при этих заболеваниях возможна схожая клиническая и эхографическая картина [5]. Необходим оптимальный комплекс диагностических методов, важно определить роль комбинированного применения отдельных методов клинического и инструментального обследования [6]. В настоящее время все более весомое значение в диагностике заболеваний поджелудочной железы отводится эндоскопической ультрасонографии. Несмотря на широкое внедрение метода, основной проблемой остается дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых изменений паренхимы ПЖ [7].

Цель исследования – провести сравнительную оценку состояния гастропанкреатодуоденального комплекса и гормона РУУ (пептид-тирозин-тирозин, или панкреатический пептид УУ 3-36) при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования. Обследованы 88 больных, из которых предполагаемым способом у 41 диагностирован рак поджелудочной железы, у 47 - хронический панкреатит. 76 больных составляют контрольную группу здоровых. Обследованы пациенты в возрасте от 27 до 89 лет. Средний возраст пациентов составляет $59,5 \pm 14,3$ года. Было проведено комплексное исследование, включающее сбор анамнеза, осмотр; трансабдоминальное ультразвуковое исследование выполнялось на сканере Aloka SSD-2000 Multi View с использованием конвексных датчиков 3,5 и 5 МГц. Лабораторные

исследования включали проведение общего анализа крови, определение биохимических показателей, уровня гормона РУУ. Биохимический анализ крови и мочи проводился на автоматическом анализаторе Olympus AU 400. Определение гормона РУУ проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В процессе исследования был применен дискриминантный анализ для выявления наиболее значимых клинических признаков для определения принадлежности больных к изучаемым группам: 1) Рак ПЖ; 2) ХП; 3) Здоровые. В дискриминантный анализ были включены 26 бинарных признаков.

Социально-демографические признаки

Д1. Пол (1=м, 2=ж)

Д2. Возраст старше 60 лет (1=Да, 0=Нет)

Симптоматика (1=Да, 0=Нет):

С1. Боль в эпигастрии

С2. Слабость, тошнота

С3. Головная боль, головокружения

С4. Желтуха

Биохимические показатели (1=Да, 0=Нет):

К1. Гормон РУУ <1,2 нг/мл

К2. Глюкоза крови >5,5 ммоль/л

К3. Аспаратаминотрансфераза (АЛТ) >45 ед/л

К4. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) >31 ед/л

К5. Гемоглобин <90 г/л

К6. Билирубин общий >20 мкмоль/л

К7. Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) >50 ед/л

К8. Щелочная фосфатаза (ЩФ) >120 ед/л

К9. Общий белок >50 г/л

К10. Альфа-амилаза >100 ед/мл

К11. Наличие лейкоцитоза (более $9,0 \times 10^9$ /л)

К12. Снижение эритроцитов (менее $3,1 \times 10^{12}$ /л)

УЗИ-признаки (1=Да, 0=Нет):

У1. Контуры четкие, ровные

У2. Повышение эхогенности

У3. Однородная эхоструктура

У4. Наличие региональной лимфаденопатии

У5. Наличие панкреатолитов в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ)

У6. Вовлечение в патологический процесс сосудов в проекции панкреатодуоденальной зоны

У7. Размеры ПЖ увеличены

В результате построения дискриминантной модели были выявлены наиболее информативные признаки для идентификации рака ПЖ и хронического панкреатита (ХП). Дискриминантный анализ реализован прямым пошаговым методом, в модель включались признаки, имеющие уровень значимости $p < 0,05$.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

На первом этапе проводили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка с уровнем значимости 0,05. Для проверки значимости различий между группами в случае ненормального распределения данных использовали критерий Манна-Уитни (двусторонний вариант), значимыми считали различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 приводятся результаты дисперсионного анализа для проверки равенства групповых средних, который наглядно показывает вклад каждого фактора в модель классификации больных. Факторы представлены по мере снижения их значимости для модели.

Таблица 1

Результаты оценки вклада факторов в дискриминантную модель

| Клинические признаки | Лямбда Уилкса | F | p |
|--|---------------|-------|--------|
| Гормон РУУ <1,2 нг/мл | 0,298 | 81,46 | <0,001 |
| Боль в эпигастрии | 0,316 | 74,72 | <0,001 |
| Желтуха | 0,451 | 41,93 | <0,001 |
| Билирубин общий >20 мкмоль/л | 0,505 | 33,81 | <0,001 |
| Снижение эритроцитов (менее $3,1 \times 10^{12}/л$) | 0,518 | 32,09 | <0,001 |
| Аспаратаминотрансфераза (АСТ) >31 ед/л | 0,577 | 25,30 | <0,001 |
| УЗИ: однородная эхоструктура | 0,594 | 23,62 | <0,001 |
| УЗИ: повышение эхогенности | 0,625 | 20,69 | <0,001 |
| Щелочная фосфатаза (ЩФ) >120 ед/л | 0,692 | 15,35 | <0,001 |
| Аланинаминотрансфераза (АЛТ) >45 ед/л | 0,717 | 13,63 | <0,001 |
| Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) >50 ед/л | 0,730 | 12,77 | <0,001 |
| УЗИ: контуры четкие ровные | 0,734 | 12,53 | <0,001 |
| Гемоглобин <90 г/л | 0,755 | 11,18 | <0,001 |

| | | | |
|--|-------|-------|--------|
| Возраст старше 60 лет | 0,769 | 10,34 | <0,001 |
| Головная боль, головокружения | 0,774 | 10,05 | <0,001 |
| Общий белок >50 г/л | 0,793 | 8,98 | <0,001 |
| УЗИ: размеры ПЖ увеличены | 0,825 | 7,34 | 0,001 |
| Наличие лейкоцитоза (более $9,0 \times 10^9$ /л) | 0,894 | 4,09 | 0,021 |
| Альфа-амилаза >100 ед/мл | 0,901 | 3,78 | 0,028 |
| УЗИ: наличие региональной лимфоаденопатии | 0,901 | 3,78 | 0,028 |
| Глюкоза крови >5,5 ммоль/л | 0,912 | 3,31 | 0,042 |
| Слабость, тошнота | 0,963 | 1,32 | 0,273 |
| УЗИ: вовлечение в патологический процесс сосудов в проекции панкреатодуоденальной зоны | 0,968 | 1,14 | 0,325 |
| Наличие панкреатолитов в паренхиме ПЖ | 0,988 | 0,42 | 0,661 |
| Пол | 0,995 | 0,18 | 0,840 |

Как показано в таблице 1, статистически значимыми классификационными признаками (на уровне $p < 0,001$) являются: снижение уровня гормона РУУ ниже отметки 1,2 нг/мл, боль в эпигастрии, желтуха, билирубин общий >20 мкмоль/л, снижение эритроцитов (менее $3,1 \times 10^{12}$ /л), АСТ >31 ед/л, однородная эхоструктура, четкие ровные контуры и повышение эхогенности на УЗИ, ЩФ >120 ед/л, АЛТ >45 ед/л, ГГТ >50 ед/л, гемоглобин <90 г/л, возраст >60 лет, головная боль, головокружения, общий белок >50 г/л.

Данные таблицы 2, в которой представлены коэффициенты функции классификации для выявления клинических групп больных, показывают, какие именно клинические признаки являются наиболее выраженными в случае того или иного заболевания или отсутствия такового. Чем выше значение коэффициента, тем более значимым является признак для выявления группы больных или здоровых. Так, снижение уровня гормона РУУ <1,2 нг/мл является однозначным признаком рака ПЖ ($b=16,6$). Также очень показательными являются первичные симптомы заболевания: желтуха, которая указывает на рак ПЖ, и боль в эпигастрии, что является наиболее выраженным симптомом ХП, чем рака ПЖ. Однородность эхоструктуры на УЗИ служит показателем отсутствия данных заболеваний, т.е. проявляется у здоровых. На рак ПЖ также указывает снижение гемоглобина крови ниже 90 г/л, АЛТ >4,5 ед/л. Повышение глюкозы >5,5 ммоль/л указывает на ХП (табл. 2).

Таблица 2

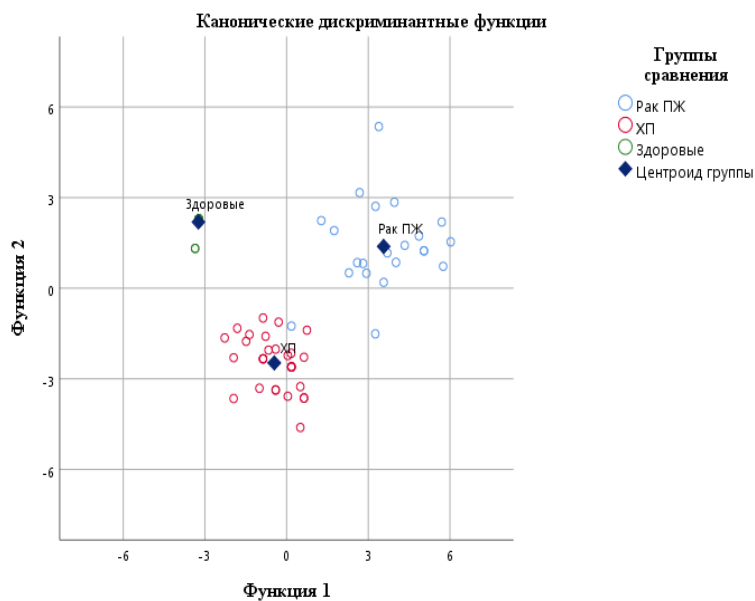
Коэффициенты функции классификации (b) для выявления клинических групп больных

| Клинические признаки | Клинические группы | | | Оценка информативности признака* |
|----------------------|--------------------|--------|----------|----------------------------------|
| | Рак ПЖ | ХП | Здоровые | |
| Гормон РУУ ниже 1,2 | 16,642 | -0,786 | -1,254 | 1,042 |

| | | | | |
|--|---------|---------|--------|-------|
| нг/мл | | | | |
| Боль в эпигастрии | 7,763 | 13,902 | -0,815 | 0,983 |
| УЗИ: однородная эхоструктура | -2,136 | 0,853 | 8,015 | 0,828 |
| Желтуха | 11,465 | -0,279 | -1,751 | 0,804 |
| Головная боль, головокружения | 1,985 | 4,11 | -1,994 | 0,570 |
| УЗИ: контуры четкие, ровные | 6,128 | 0,915 | 7,223 | 0,563 |
| АЛТ выше 45 ед/л | 4,214 | -1,849 | 0,103 | 0,555 |
| Глюкоза крови выше 5,5 ммоль/л | -2,026 | 2,27 | -1,905 | 0,498 |
| снижение эритроцитов (менее $3,1 \times 10^{12}/л$) | 6,83 | 3,677 | -0,469 | 0,480 |
| Гемоглобин ниже 90 г/л | 7,076 | -3,363 | -1,542 | 0,203 |
| (Константа) | -20,931 | -10,125 | -8,805 | - |

Примечание: *оценка информативности признаков производилась путем суммирования абсолютных значений стандартизованных коэффициентов дискриминантных функций

Указанные признаки хорошо дифференцируют пациентов (рисунок).



Канонические дискриминантные функции

Так, по данным признакам рак ПЖ можно определить с точностью 95,5%, а выявить больных ХП и здоровых можно со 100%-ной уверенностью (табл. 3).

Таблица 3

Точность предсказания принадлежности к группе с помощью дискриминантной модели

| Наблюдаемая принадлежность к группе | Предсказанная принадлежность к группе | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-------|----------|
| | Рак ПЖ | ХП | Здоровые |
| Рак ПЖ | 95,5 | 4,5 | 0 |
| ХП | 0 | 100,0 | 0 |
| Здоровые | 0 | 0 | 100,0 |

Заключение

В результате проведения сравнительной оценки состояния гастропанкреатодуоденального комплекса и гормона РУУ (пептид-тирозин-тирозин, или панкреатический пептид УУ 3-36) у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы были выявлены наиболее значимые клинические признаки (симптоматика, ультразвуковые данные и биохимические показатели). Этот метод анализа позволил сделать достоверный вывод о том, что признаками принадлежности больных к группе заболевания раком поджелудочной железы являются: снижение содержания гормона РУУ в крови менее 1,2 нг/мл и повышение общего билирубина более 20,0 мкмоль/л при одновременном наличии боли в эпигастрии и желтухи.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.: Книга по Требованию, 2002. 24 с.
2. Рогаль М.Л., Новиков С.В. Ультразвуковая диагностика и тактика хирургического лечения рака поджелудочной железы: рук. для врачей. М.: Книга по Требованию, 2019. С. 7-10.
3. Jarufe N.P., Coldham C., Mayer A.D., Favourable prognostic factors in a Large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. Dig. Surg. 2004. vol. 1 no. 3. P. 202-209.
4. Дубцова Е.А., Винокурова Л.В., Никольская К.А. Заболевания поджелудочной железы - трудности дифференциальной диагностики // Трудный пациент. 2014. № 12. С. 19.
5. Лазебник Л.Б., Винокурова Л.В., Яшина Н. И., Быстровская Е. В., Бордин Д. С., Дубцова Е.А., Орлова Ю.Н. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 7. С. 4-11.
6. Коваленко Д.Д., Пронина Г.М., Быстровская Е.В., Никольская Е.В., Носкова К.К.,

Щадрова ВВ., Бордин, Д.С., Дубцова Е.А. Сложности дифференциальной диагностики кистозного новообразования поджелудочной железы: клинический пример // Медицинский консилиум. 2018. № 8. С. 53-57.

7. Коваленко Д.Д, Быстровская Е.В., Пронина Г.М., Орлова Ю.Н., Михайлова П.И. Современные технологии эндосонографии в дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы // Поволжский онкологический вестник. 2017. № 32. С. 15-20.