**УДК 616.351-006.6-07 (574)**

**[2]Р.А. Керимов, [1]Б.Д. Сексенбаев, [1]Б.К. Нурмашев, [2]М.Е. Жантеев**
*[1]Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия,*
*[2]Международный Казахско-Турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави*

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В КАЗАХСТАНЕ

*Во всем мире наблюдается рост заболеваемости раком толстой и прямой кишки. За 2016 год в мире было зарегистрировано более 1,5 млн случаев колоректального рака. Однако качество своевременной диагностики данного заболевания неоднородно и сильно зависит от развитости системы здравоохранения. В связи с этим клиническая картина впервые выявленных случаев разнится в разных регионах мира, так как зависит от стадии заболевания, на которой оно было установлено. Целью данного исследования являлось выявление клинико-лабораторных диагностических критериев колоректального рака, наиболее значимых для населения Казахстана. В рамках настоящей работы был проведён ретроспективный анализ 1570 случаев, зарегистрированных в онкологических центрах 4 областей республики. Для анализа был использован метод построения ROC-кривых. В результате была дана количественная оценка чувствительности, специфичности и прогностической ценности диагностических тестов для выявления изучаемого заболевания в пределах анализируемого населения. Результаты исследования показали, что гемоглобин и СОЭ обладают хорошей прогностической ценностью в диагностике изучаемого заболевания (чувствительность 67,2% и 79,7% соответственно, показатель AUC >0,8 в обоих случаях).*
***Ключевые слова:*** *рак толстой и прямой кишки, диагностические критерии, Казахстан*

**Введение.**
Согласно данным ВОЗ, в 2016 году колоректальный рак являлся вторым по распространённости злокачественным новообразованием среди женщин (614 тысяч новых случаев) и занимал третье место среди мужчин (746 тысяч случаев за тот же период) [1]. Наивысший уровень заболеваемости отмечался в Австралии и Новой Зеландии, наименьший – в Западной Африке[1]. Уровень заболеваемости колоректальным раком значительно варьировал в разных странах. Однако Казахстан находится в числе стран, где данный показатель растёт из года в год: в 2010 году колоректальный рак находился на 5-м месте в структуре общей онкозаболеваемости [1], в 2014 он переместился на третье место [2]. Данный рост заболеваемости был спрогнозирован ещё Международным агентством по изучению рака в 2003 году [3].
В этой связи особо важной становится своевременная диагностика данной нозологии среди населения. Диагностические критерии, которые могли бы облегчить данную задачу, в отношении рака толстой и прямой кишки известны в мировой литературе (результаты колоноскопии, ирригоскопии, пробы на скрытую кровь, лабораторные показатели крови и др.). Однако следует учитывать, что клиническая картина данного заболевания зависит от качества ранней диагностики заболевания. Ведь согласно статистическим данным, около половины впервые выявленных случаев колоректального рака в Казахстане оказывается на поздних стадиях (в то время как в странах запада этот показатель составлял лишь 1/5 часть всех случаев) [4, 5]. В связи с этим клиническая картина впервые выявленных случаев колоректального рака будет значительно варьировать в разных странах, что приведёт к неоднозначным усреднённым показателям клинико-лабораторных показателей. Данное обстоятельство требует количественного измерения характеристик диагностических критериев рака толстой и прямой кишки для нашего населения, что в свою очередь позволит дать оценку тем или иным лабораторным показателям для диагностики данного заболевания в настоящих условиях.
**Цель исследования:** Выявить клинико-лабораторные диагностические критерии колоректального рака, наиболее значимые для населения Казахстана.
**Материалы и методы.**
В рамках ретроспективного исследования анализировались истории болезней пациентов с изучаемым заболеванием, зарегистрированных в Онкологических центрах Южно-казахстанской, Восточно-казахстанской, Мангистауской и Карагандинской областей (г. Шымкент, г. Усть-Каменогорск, г. Актау и г. Караганда соответственно). В обзор включался каждый 3-й случай заболевания за 2011-2016 годы. Всего было отобрано 1570 историй, содержащих сведения об изучаемом заболевании: 256 из Южно-Казахстанской, 516 из Восточно-казахстанской, 115 из Мангистауской, 683 из Карагандинской областей.
Для сравнения была сформирована контрольная группа, включавшая пациентов, чьи диагнозы злокачественного новообразования не подтвердились. Одними из важных критериями отбора для контрольной группы являлись возраст и пол: важно было сформировать сравниваемые группы так, чтобы их половозрастные характеристики в известной мере были однородными.
Истории болезни обеих групп анализировались по таким клинико-лабораторным показателям, как гемоглобин, СОЭ, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, цветовой показатель, холестерин, общий билирубин, общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АлаТ, АсаТ. За нормы данных показателей брались величины, принятые в Республике Казахстан.
Для каждого из указанных диагностических критериев проводился расчёт чувствительности и специфичности (Se и Sp соответственно); на основании показателей чувствительности и специфичности вычислялись отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата теста (LR+ и LR- соответственно). Для каждого клинического показателя строилась ROC-кривая, которая демонстрировала прогностическую ценность диагностического теста с учётом его чувствительности и специфичности. Особое внимание в данном графике уделялось показателю AUC (area under ROC curve) – площадь, ограниченная ROC-кривой и диагональной линией отсутствия эффекта (где чувствительность и специфичность сформированы совпадениями). Значение AUC даёт количественную интерпретацию графика, показывает качество прогностичности рассматриваемого диагностического критерия. Чем больше площадь под кривой, тем выше прогностичность изучаемого диагностического теста. Значение AUC рассчитывалось по умолчанию программой SPSS при построении ROC-кривой. Интерпретация значения AUC проводилось следующим образом:
0,6 и ниже – диагностический тест бесполезен для использования;
0,6-0,7 – тест с плохой прогностичностью;
0,7-0,8 – тест с удовлетворительной прогностичностью;
0,8-0,9 – тест с хорошей прогностичностью;
0,9-1 – тест с отличной прогностичностью.
Важно отметить то, в какую сторону изучалось отклонение показателя – в сторону повышения или уменьшения по сравнению с нормой. В сторону повышения анализировались СОЭ, тромбоциты, лейкоциты, холестерин, общий билирубин, мочевина, креатинин, глюкоза, АлаТ, АсаТ; в сторону уменьшения: гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель, общий белок.
**Результаты.**
Всего было анализировано по 1570 историй болезней пациентов из основной и контрольной групп. В таблице 1 представлена общая характеристика сравниваемых групп.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов основной и контрольной групп

| | Основная группа | Контрольная |
|---|---|---|
| **Возраст** | | |
| Средний возраст | 62,9 | 58,3 |
| Медиана возраста | 64 | 57 |
| **Пол** | | |
| Женщины | 897 (57,1%) | 891(56,8%) |
| Мужчины | 673 (42,9) | 679 (43,2%) |
| **Этничность** | | |
| Казахи | 545 (34,7%) | 895 (57%) |
| Русские | 865 (55,1%) | 502 (32%) |
| Другие | 160 (10,2%) | 173 (11%) |
| Всего | 1570 (100%) | |
| **Регионы** | | |
| ЮКО | 256 (16,3%) | 256 (16,3%) |
| ВКО | 516 (32,9%) | 516 (32,9%) |
| Мангистауская область | 115 (7,3%) | 115 (7,3%) |
| Карагандинская область | 683 (43,5%) | 683 (43,5%) |
| Всего | 1570 (100%) | |

Построение ROC кривых показали (см. рисунок 1), что хорошей прогностической ценностью в диагностике колоректального рака обладают гемоглобин, СОЭ (показатели AUC равны 0,817 и 0,82 соответственно). Анализ форменных элементов крови продемонстрировал удовлетворительные показатели для диагностики изучаемого заболевания. Критериями с плохой прогностичностью в отношении данной нозологии явились такие показатели, как общий билирубин, мочевина, холестерин (AUC равен 0,26, 0,55, 0,41 соответственно) (см. рисунок 2).

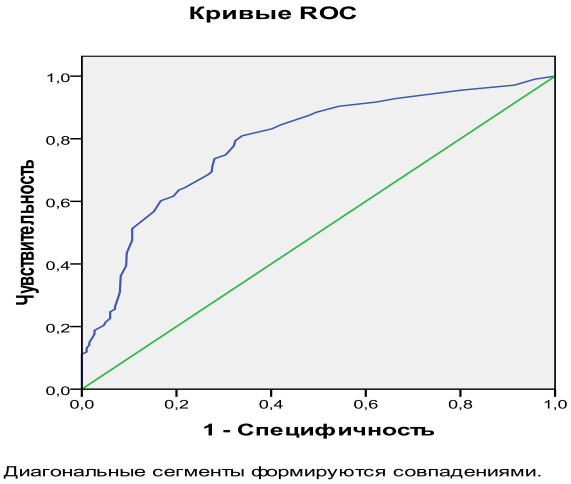


Рисунок 1 - ROC-кривая для гемоглобина (AUC=0,82)

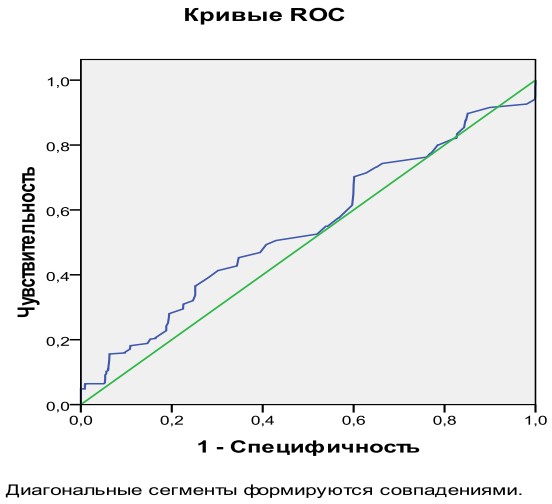


Рисунок 2 - ROC-кривая для мочевины (AUC=0,55)

Чувствительность для гемоглобина и СОЭ оказалась наивысшей среди сравниваемых лабораторных показателей (67,2% и 79,7% соответственно).

Величины чувствительности, специфичности, отношений правдоподобий и AUC для рассматриваемых лабораторных показателей представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Сводная таблица для изученных диагностических критериев

| **Критерий (ед. измерения)** | **Среднее** (осн./контр.)*, значение р. | **Чувств-ть, %** | **Специф-ть, %** | **LR (+)** | **LR (-)** | **AUC** (95% ДИ), значение р |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Гемоглобин (г/л) | 113,3/138,5 p<0,001 | 67,2 | 83,8 | 4,2 | 0,39 | 0,817 (0,802-0,832), p<0,001 |
| СОЭ (мм/ч) | 26,4/12,7 p<0,001 | 79,7 | 64,4 | 2,2 | 0,31 | 0,82 (0,771-0,803), p<0,001 |
| Тромбоциты ($*10^9$/л) | 328/247,4 p<0,001 | 43,4 | 91,5 | 5,13 | 0,62 | 0,712 (0,694-0,730), p<0,001 |
| Эритроциты ($*10^{12}$/л) | 4,18/4,74 p<0,001 | 31,8 | 99,5 | 62,4 | 0,68 | 0,749 (0,732-0,766), p<0,001 |
| Лейкоциты ($*10^9$/л) | 7,9/5,8 p<0,001 | 26,7 | 96,7 | 8,1 | 0,76 | 0,727 (0,709-0,747), p<0,001 |
| Цветовой показатель | 0,82/0,9 p<0,001 | 48,9 | 79,3 | 2,36 | 0,64 | 0,7 (0,670-0,706), p<0,001 |
| Холестерин (ммоль/л) | 4,8/5,1 p<0,001 | 34,6 | 61,4 | 0,89 | 1,07 | 0,412 (0,392-0,432), p<0,001 |
| Общий билирубин (мкмоль/л) | 12,9/16,7 p<0,001 | 6,7 | 96,2 | 1,78 | 0,97 | 0,261 (0,243-0,279), p<0,001 |
| Общий белок (г/л) | 66,7/70,6 p<0,001 | 39,6 | 75,6 | 1,62 | 0,8 | 0,631 (0,611-0,650), p<0,001 |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,54/5,08 p<0,001 | 8,5 | 94,6 | 1,58 | 0,97 | 0,546 (0,525-0,566), p<0,001 |
| Креатинин (мкмоль/л) | 90,5/75,7 p<0,001 | 13,4 | 99,7 | 42 | 0,87 | 0,651 (0,632-0,670), p<0,001 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,59/5,22 p<0,001 | 21 | 87,8 | 1,7 | 0,9 | 0,672 (0,653-0,691), p<0,001 |
| АлаТ (Ед/л) | 19,7/32,1 p<0,001 | 5,7 | 93,7 | 0,91 | 1 | 0,157 (0,142-0,172), p<0,001 |
| АсаТ (Ед/л) | 23,3/25,9 p<0,01 | 7,1 | 95,4 | 1,53 | 0,97 | 0,328 (0,309-0,347), p<0,001 |

* основная и контрольная группы

**Обсуждение и заключение.**

Результаты настоящего исследования показали, что такие лабораторные показатели, как гемоглобин и СОЭ обладают хорошей прогностичностью в диагностике рака толстой и прямой кишки; уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также цветовой показатель продемонстрировали удовлетворительные результаты; остальные (АлаТ, АсаТ, глюкоза, креатинин, мочевина, общий белок крови, общий билирубин, холестерин) обладают либо плохой прогностичностью, либо являются бесполезными в диагностике колоректального рака. Каждый диагностический критерий был изучен при помощи расчёта чувствительности и специфичности. Дополнительно полезность каждого теста была проверена при помощи построения ROC-кривой с предоставлением таких показателей, как площадь под кривой (показатель AUC) и значение р. Комбинированная интерпретация указанных методик даёт довольно достоверные результаты.

Результаты настоящего исследования могут свидетельствовать в пользу того, что, что пациенты обращаются за медицинской помощью после длительных кровопотерь (статистически значимо более низкие средние показатели гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя), с присоединением воспалительного компонента к патологическому процессу (статистически значимо повышенный средний уровень СОЭ).

**Выводы.**

1. Показатели гемоглобина, СОЭ обладают хорошей прогностической ценностью диагностике колоректального рака;
2. Показатели форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, цветового показателя) – удовлетворительно прогностичны для диагностики данного заболевания;
3. Биохимические показатели (холестерин, общий билирубин, общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АлаТ, АсаТ) оказались слабо информативными в выявлении данной нозологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1 World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Colorectal Cancer: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed: March 1, 2017.

2 Ромазанов А. К стандартам мировой медицины // Казахстанская правда. – 2012, 9 нояб. – С. 5.

3 Камхен В.Б., Турбекова М.Н. Преобладающие локализации в структуре заболеваний злокачественными новообразованиями в Казахстане// Медицина. – 2015. – №6(156). – С. 25-27.

4 World Health Organization. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

5 http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/.

6 Аксель Е.М., Ушакова Т.И. Статистика заболеваемости и смертности от рака ободочной и прямой кишки // Новое в терапии колоректального рака. – М.: 2001. – С. 6-9.

7 Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. – М.: Антиф, 2010. – 208 с.

[2]Р.А. Керимов, [1]Б.Д. Сексенбаев, [1]Б.К. Нурмашев, [2]М.Е. Жантеев
*[1]Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы*
*[2]Қожа Ахмет Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті*

## ҚАЗАҚСТАНДА КОЛОРЕКТАЛДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКТІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ КРИТЕРИЙЛЕРІ

**Түйін:** Бүкіл әлемде тоқ ішек пен тік ішектің қатерлі ісігінің аурушаңдығының өсуі байқалады. 2016 жылға әлемде 1,5 млн колоректалды ісік тіркелген. Алайда,аталған аурудың уақытылы диагностикасының сапасы бір текті емес және денсаулық сақтау жүйесінің дамығандығына өте қатты тәуелді. Осыған байланысты алғаш рет анықталған жағдайлардың клиникалық көрінісінде әлемнің түрлі аймақтарында айырмашылық болады, өйткені ол қойылған аурудың сатысына байланысты. Осы зерттеудің мақсаты, Қазақстанның маңызды аймақтарында колоректалды қатерлі ісіктің клиникалық-зертханалық диагностикалық критерийлерін анықтау. Ол үшін республиканың 4 облыстарының онкологиялық орталықтарында 1570 оқиғасына ретроспективті талдау жүргізілді. Талдау үшін ROC-қисық құру әдіс қолданылған. Нәтижесінде талданатын тұрғындарға зерттелініп жатқан аурудың диагностикалық тестілердің сезімталдық, арнайылылық және болжамдық құндылықтардың сандық бағалауы берілді. Зерттеу нәтижесінде, зерттелініп жатқан аурудың диагностикасына гемоглобин және ЭТЖ (сезімталдығы 67,2% және 79,7% - ға, көрсеткіш AUC >0,8 екі жағдайда да) жақсы болжамдық құндылыққа ие екенін көрсетті.
**Түйінді сөздер:** ішек пен тік ішектің қатерлі ісігінің, диагностикалық критерийлер, Қазақстан

[2]R.A. Kerimov, [1]B.D. Seksenbayev, [1]B.K. Nurmashev, [2]M.E. Zhanteyev
*[1]South Kazakhstan State Pharmaceutical Academy*
*[2]Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University*

## DIAGNOSTIC CRITERIA OF COLORECTAL CANCER IN KAZAKHSTAN

**Resume:** Morbidity rate of colon and rectum cancer increases worldwide. In 2016, there were more than 1.5 millions of new colorectal cancer cases. However, quality of timely diagnostics of the disease is unequal and strongly depends on the development of a healthcare system. In this connection, clinical picture of the cases newly revealed varies in different regions of the World, since it depends on the stage at which the disease was recognized. The goal of the study was to reveal clinical and laboratory criteria which are the most valuable for population of the Kazakhstan. For this purpose, a retrospective analysis of 1570 cases registered at oncology centers of 4 regions of Kazakhstan was performed. For the analysis, method of construction of ROC-curve was applied. As a result, qualitative assessment of sensitivity, specificity and prognostic value of diagnostic tests for revealing the studied disease was performed within analyzed population. The study results shows that hemoglobin and ESR possess good prognostic value for diagnostics of the concerned diseases (sensitivity 67.2% and 79.7% accordingly, AUC > 0.8 for both cases).
**Keywords:** cancer of colon and rectum, diagnostic criteria, Kazakhstan