

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Н. В. БОЯКОВА^{1,2}, Р. А. ЗУКОВ^{1,2}, Е. В. СЛЕПОВ², Е. О. ПЕТРОВА¹, Ю. С. ВИННИК¹

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского»

Сведения об авторах:

Боякова Нина Васильевна – ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-онколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», e-mail: sur-com@yandex.ru

Зуков Руслан Александрович – д.м.н., заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-онколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск; e-mail: zukov.ra@krasgmu.ru

Слепов Евгений Владимирович – к.б.н., заведующий отделением прогностических и молекулярных методов КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск; e-mail: sltpov99@mail.ru

Петрова Елена Олеговна – старший преподаватель кафедры латинского и иностранных языков ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: petrova07@inbox.ru

Винник Юрий Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ; e-mail: yuvinnik@yandex.ru

Цель: создание на основании иммунологических параметров математической модели прогноза развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка. **Материал и методы.** У 129 больных раком желудка $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ в возрасте 40-65 лет исследованы показатели иммунного статуса, люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови до операции, на 1-е и 3-и сутки после хирургического лечения. Иммунологические параметры использованы для прогнозирования риска возникновения послеоперационных осложнений с помощью метода множественного логистического регрессионного анализа. **Результаты.** Наибольшую диагностическую точность (чувствительность – 92,3% и специфичность – 99,0%) продемонстрировала модель, созданная на основании иммунологических параметров у больных раком желудка на 1-е сутки после операции. Модель, созданная на основании иммунологических предикторов на 3-и сутки после операции, имела чувствительность – 57,7% и специфичность – 98,1%. Регрессионная модель, использующая в качестве предикторов дооперационные показатели, характеризовалась 96,1% специфичностью и 50,0% чувствительностью. **Заключение.** Созданные математические модели представляют интерес для оценки риска возникновения послеоперационных осложнений и оптимизации тактики ведения больных раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, послеоперационные осложнения, иммунологические предикторы, прогностическая значимость, регрессионная модель.

Введение

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Ежегодно диагностируется около 1 млн. новых случаев РЖ, что составляет 6,8% всех злокачественных новообразований [1].

Типовые и комбинированные гастрэктомии, выполняемые по поводу РЖ, считаются хирургическим вмешательством с высоким уровнем сложности, которые приводят к различным по тяжести послеоперационным осложнениям, нередко являющимся причиной летального исхода оперированных больных. По данным некоторых авторов, различные по тяжести осложнения после гастрэктомии встречаются с частотой от 10% до 47% [2]. Общая частота осложнений и летальность в значительной степени зависят от хирургического опыта, распространенности и локализации опухолевого процесса, объема операции и ряда других факторов [3].

В современной литературе слабо освещено влияние иммунологических факторов на риск возникновения послеоперационных осложнений у больных раком желудка, что определяет актуальность проведения данной работы.

Цель исследования: создание на основании иммунологических параметров математической модели прогноза развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка.

Материал и методы

В исследование включены 129 больных раком желудка $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ в возрасте 40–65 лет, получавших хирургическое лечение в абдоминальном отделении Красноярского краевого клинического онкологического диспансера. Для определения иммунологических предикторов исследованы показатели иммунного статуса, люминол- и люцигенин-зависимой хемилю-

минесценции (ХЛ) нейтрофилов крови до операции, на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода.

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови оценивали с помощью метода проточной цитофлуориметрии, используя проточный цитофлуориметр FACS Canto II (Becton Dickinson, USA) и реагенты BD Pharmingen™ (Becton Dickinson, USA). Изучали содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺/56⁺, CD19⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺ клеток и иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как соотношение CD4⁺ / CD8⁺.

Люминол- и люцигенин-зависимую ХЛ нейтрофилов периферической крови оценивали методом De Sole et al. [4] на биохемилюминесцентном анализаторе CL 3606 M (Россия). Определяли следующие параметры: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение свечения (Imax) и площадь под ХЛ кривой (S). В качестве индуктора «дыхательного взрыва» использовали опсонизированный зимозан в концентрации 2 мг/мл («Sigma» США) и *Staphylococcus epidermidis*. Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном или *Staphylococcus epidermidis*, относительно спонтанной ХЛ оценивали при помощи индекса активации (ИА).

Для прогнозирования риска возникновения осложнений после оперативного лечения у больных РЖ использован метод множественного логистического регрессионного анализа. В качестве переменной отклика рассматривалась бинарная переменная, где 0 – отсутствие осложнений, 1 – развитие в послеоперационном периоде одного из следующих осложнений: несостоятельность анастомоза, анастомозит, пневмония, гнойно-септические осложнения. Математически модель логистической регрессии может быть представлена в виде зависимости логарифма шанса наступления прогнозируемого события (осложнения) от линейной комбинации факторных переменных: иммунологических показателей до операции, а также на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода. Соответственно, вероятность наступления прогнозируемого события можно рассчитать при помощи следующего уравнения:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}}$$

где p – вероятность прогнозируемого события, e – основание натурального логарифма 2,72, b₀ – константа модели, b₁ – коэффициент при предикторной переменной x₁, показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным

изменением независимых переменных, n – порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке значения коэффициента детерминации (R²), показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной.

Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ². При значении p<0,05, нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При p>0,05 принималась гипотеза о согласованности модели.

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины exp(b). При положительном коэффициенте b, значение exp(b) больше 1 и шансы наступления прогнозируемого события возрастают. Отрицательный коэффициент b и величина exp(b)<1 указывают на снижение шансов.

Чувствительность и специфичность предикторов оценивалась при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась при помощи построения ROC-кривых с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

Результаты и обсуждение

На основании данных наблюдения 129 пациентов была построена регрессионная модель прогнозирования инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у больных раком желудка на основании анализа дооперационных показателей:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,571 - 1,055x_1 + 0,070x_2)}}$$

где p – вероятность развития послеоперационного осложнения, x₁ – абсолютное количество лимфоцитов крови до операции (b₁= -1,055), x₂ – площадь люминол-зависимой ХЛ, индуцированной зимозаном до операции (b₂= 0,070), b₀ – константа (-0,571).

Модель является статистически значимой (χ²=42,972; p<0,001). На втором шаге построения модель характеризуют следующие данные (табл. 1).

Таблица 1

Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования послеоперационных осложнений у больных РЖ на основании иммунологических параметров до операции

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ ²	Значимость (p)	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)	
						Нижняя	Верхняя
Абсолютное количество лимфоцитов	-1,055	0,392	7,225	0,007	0,348	0,161	0,752
Площадь люминол-зависимой ХЛ, индуцированной зимозаном	0,070	0,019	13,408	<0,001	1,072	1,033	1,113
Константа	-0,571	0,680	0,706	0,401	0,565		

Показатель $\exp(b)$ указывает на повышение вероятности развития послеоперационных осложнений при снижении абсолютного количества лимфоцитов и повышении площади люминол-зависимой ХЛ нейтрофилов, индуцированной зимозаном.

Для данной модели коэффициент детерминации (R^2) составил 0,447, что показывает статистически значимое объяснение данными предикторами дисперсии переменной отклика на 44,7%. При этом модель обладает 96,1% специфичностью в отношении предсказания отсутствия осложнений и 50,0% чувствительностью. Общий процент корректных предсказаний составил 86,8%.

По данным построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,838 \pm 0,041$ (ДИ 95% 0,758-0,918; $p < 0,001$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели (рис. 1).

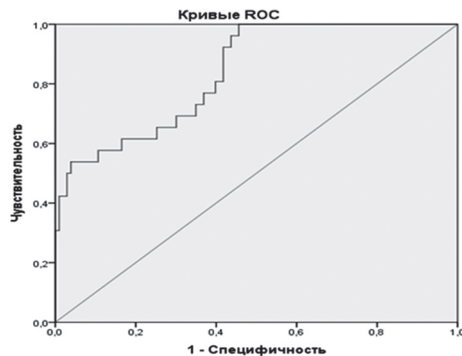


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования осложнений после хирургического лечения у больных РЖ на основании иммунологических параметров до операции

Модель, описывающая результаты прогнозирования послеоперационных осложнений на основании исследования показателей иммунного статуса и ХЛ активности нейтрофилов крови на 1-е сутки после оперативного лечения у больных РЖ, представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(20,785 - 0,370x_1 - 0,534x_2 - 0,096x_3)}}$$

где p – вероятность развития послеоперационного осложнения, x_1 – относительное количество $CD3^+$ – лимфоцитов на 1-е сутки

после операции ($b_1 = -0,370$), x_2 – ИРИ на 1-е сутки после операции ($b_2 = -0,534$), x_3 – интенсивность спонтанной люминол-зависимой ХЛ на 1-е сутки после операции ($b_3 = -0,096$), b_0 – константа (20,785).

Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву $p = 0,645$) и статистически значимой ($\chi^2 = 111,972$; $p < 0,001$).

Сводные данные по регрессионной модели на 3-м шаге построения представлены в табл. 2. Снижение всех трех показателей, включенных в модель в качестве предикторов, на 1-е сутки послеоперационного периода повышают вероятность развития послеоперационных осложнений.

Для данной модели коэффициент детерминации (R^2) составил 0,915, что указывает на статистически значимое объяснение изменений переменной отклика выбранными предикторами на 91,5%. При этом модель имеет высокую специфичность (предсказывает отсутствие осложнений в 99,0% случаев), и чувствительность (точность прогнозирования развития осложнения – 92,3%). Общий процент корректных предсказаний – 97,7%.

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,984 \pm 0,011$ (ДИ 95% 0,962–1,000; $p < 0,001$), что указывает на очень высокое качество модели для прогнозирования послеоперационных осложнений (рис. 2).

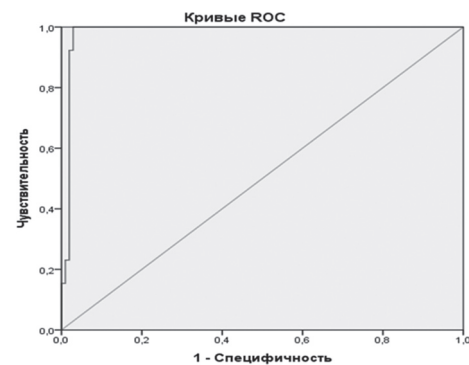


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования осложнений после хирургического лечения у больных РЖ на основании иммунологических параметров на 1-е сутки после операции

На основании данных обследования тех же пациентов на 3-и сутки послеоперационного периода была построена мо-

Таблица 2

Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования осложнений у больных РЖ на основании исследования показателей на 1-е сутки послеоперационного периода

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)	
						Нижняя	Верхняя
Количество $CD3^+$ лимфоцитов (%)	-0,370	0,160	5,327	0,021	0,691	0,504	0,946
ИРИ	-0,534	0,431	1,534	0,022	0,586	0,252	1,365
Интенсивность спонтанной люминол-зависимой ХЛ	-0,096	0,040	5,772	0,016	0,908	0,840	0,982
Константа	20,785	8,310	6,257	0,012			

дель, описывающая результаты прогнозирования течения послеоперационного периода. Данная логистическая регрессионная модель, представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-20,377 + 0,160x_1 + 0,248x_2 + 0,001x_3 + 0,160x_4)}}$$

где p – вероятность развития послеоперационного осложнения, x_1 – относительное количество $CD3^+$ – лимфоцитов на 3-и сутки после операции ($b_1 = 0,160$), x_2 – относительное количество $CD16^+$ – лимфоцитов на 3-и сутки после операции ($b_2 = 0,248$), x_3 – время выхода на максимум люминол-зависимой ХЛ, индуцированной зимозаном на 3-и сутки после операции ($b_3 = 0,001$), x_4 – ИА люминол-зависимой ХЛ, индуцированной *Staphylococcus epidermidis* на 3-и сутки после операции ($b_4 = 0,160$), b_0 – константа (20,377)

Модель является согласованной (по Хосмеру-Лемешеву $p = 0,142$). Модель статистически значима ($\chi^2 = 63,683$; $p < 0,001$).

Результаты построения регрессионной модели на 4-м шаге представлены в табл. 3. Для данной модели коэффициент детерминации $R^2 = 0,615$, что показывает статистически значимое объяснение данными предикторами изменений переменной отклика на 61,5%. Модель с высокой специфичностью предсказывает отсутствие послеоперационных осложнений (в 98,1% случаев) при этом доля правильных предсказаний развития послеоперационных осложнений составила 57,7%. Общий процент корректных предсказаний – 89,9%.

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,905 \pm 0,029$ (ДИ 95% 0,848-0,963; $p < 0,001$), что указывает на очень высокое качество прогностической модели (рис. 3).

Заключение

Наиболее точной прогностической моделью по достигнутому уровню чувствительности и специфичности – 92,3% и 99,0%, является регрессионная модель, основанная на исследовании показателей иммунного статуса и хемилюминесцентной активности нейтрофилов крови на 1-е сутки послеоперационного периода, использующая в качестве предикторов относительное

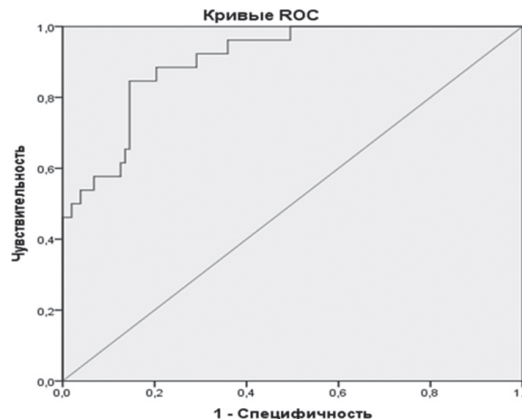


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования осложнений после хирургического лечения у больных РЖ на основании иммунологических параметров на 3-и сутки после операции

количество $CD3^+$ – лимфоцитов крови, иммунорегуляторный индекс и интенсивность спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции. Промежуточное положение (чувствительность – 57,7%, специфичность – 98,1%) занимает модель, прогнозирующая вероятность возникновения послеоперационных осложнений на основании иммунологических предикторов, определяемых на 3-и сутки после операции: относительное количество $CD3^+$ и $CD16^+$ – лимфоцитов, время выхода на максимум люминол-зависимой ХЛ, индуцированной зимозаном, а также индекса активации люминол-зависимой ХЛ, индуцированной *Staphylococcus epidermidis*. Наименьшую диагностическую точность (96,1% специфичность и 50,0% чувствительность) продемонстрировала регрессионная модель, использующая в качестве предикторов абсолютное количество лимфоцитов и площадь люминол-зависимой ХЛ нейтрофилов, индуцированной зимозаном у больных РЖ в предоперационном периоде.

Созданные математические модели прогноза осложненного течения послеоперационного периода у больных раком желудка могут представлять интерес для оптимизации тактики пред- и послеоперационного ведения данной категории пациентов.

Таблица 3

Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования осложнений у больных РЖ на основании изучаемых показателей на 3-и сутки послеоперационного период

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)	
						Нижняя	Верхняя
Количество $CD3^+$ лимфоцитов (%)	0,160	0,051	9,972	0,002	1,173	1,063	1,296
Количество $CD16^+$ лимфоцитов (%)	0,248	0,060	17,305	<0,001	1,281	1,140	1,440
Время выхода на максимум люминол-зависимой ХЛ, индуцированной зимозаном	0,001	0,001	5,852	0,016	1,001	1,000	1,002
ИА люминол-зависимой ХЛ, индуцированной <i>St. epidermidis</i>	0,160	0,049	10,614	0,001	1,173	1,066	1,291
Константа	-20,377	4,576	19,830	<0,001			

Список литературы

1. *Worldwide data*. URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (дата обращения: 22.02.2016).
2. *Andreollo N. A., Lopes L. R., Coelho Neto S.* Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer. Analis of 300 patients // *ABCD Arq Brus. Chir. Dig.* 2011. V. 24, № 2. P. 126 – 130.
3. *Алиев А. Р., Зейналов Р. С., Агаларов И. Ш.* Результаты хирургического лечения проксимального рака желудка // *Современные технологии в медицине*. 2011. № 1. С. 92 – 94.
4. *De Sole P., Lippa S., Lixxarru G.* Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to access oxyden-dependent microbial activity of granulocytes // *J. Clin. Lab. Autom.* 1983. V.3. P. 391 – 400.

MATHEMATICAL FORECASTING MODELS OF POSTOPERATIVE INFECTIOUS AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS IT PATIENTS WITH STOMACH CANCER

N. V. BOYAKOVA^{1,2}, R. A. ZUKOV^{1,2}, E. V. SLEPOV^{1,2}, E. O. PETROVA¹, YU. S. VINNIK¹

¹*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Health Ministry of Russian Federation*

²*Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky*

Information about the authors:

Nina Vasilevna Boyakova – Assistant of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Health Ministry of Russian Federation; Oncologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky; Russia, Krasnoyarsk; e-mail: sur-com@yandex.ru

Ruslan Aleksandrovich Zukov – PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy with course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Health Ministry of Russian Federation; Oncologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky; Russia, Krasnoyarsk; e-mail: zukov.ra@krasgmu.ru

Evgeniy Vladimirovich Slepov – PhD, Head of the Department of Molecular and Prognostic Methods of Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky; Russia, Krasnoyarsk; e-mail: sltpov99@mail.ru

Elena Olegovna Petrova – Senior Lecturer of the Department of the Department of Latin and Foreign Languages, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Health Ministry of Russian Federation; e-mail: petrova07@inbox.ru

Yuri Semenovich Vinnik – PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Health Ministry of Russian Federation; e-mail: yuvinnik@yandex.ru

Purpose: on the basis of immunological parameters creation of a mathematical forecasting model of development of postoperative infectious and inflammatory complications in patients with a stomach cancer.

Material and methods. It 129 patients with a stomach cancer T1-4N0-3M0 at the age of 40–65 years indicators of the immune status, luminol-dependent and lyutsiginin-dependent chemiluminescence of blood neutrophils before operation, for the 1st and 3rd days after surgical treatment are investigated. Immunological parameters are used for risk forecasting of postoperative complications by means of a method of the multiple logistic regression analysis.

Results. The largest diagnostic accuracy (sensitivity – 92,3% and specificity – 99,0%) was shown by the model created on the basis of immunological parameters it patients with a stomach cancer for the 1st days after operation. The model created on the basis of immunological predictors for the 3rd days after operation had sensitivity – 57,7% and specificity – 98,1%. The regression model using presurgical indicators as predictors was characterized by 96,1% specificity and 50,0% sensitivity.

Conclusion. The created mathematical models are of interest to a risk assessment of postoperative complications emergence and tactics optimization of maintaining patients with a stomach cancer.

Key words: stomach cancer, postoperative complications, immunological predictors, predictive importance, regression model.