

В своем исследовании мы выявили единственный ложноположительный результат. Мутация гена к-RAS имела место у больного ЯК с длительно протекающим, распространенным ЯК. Подобные результаты представлены в других исследованиях. Например, S. Lang с соавторами доказали, что мутация гена p53 была выявлена у 4, а мутация гена к-RAS — у 2 из 31 исследованного пациента с ЯК. Ни у кого из этих больных при множественной биопсии не было выявлено явлений дисплазии. Все, кроме одного из них, страдали ЯК более 10 лет. Ложноположительный результат имел место у 1 из 27 ЗД. Авторы сделали вывод, что мутации чаще встречались у пациентов с длительным анамнезом ЯК (19 %), чем в контрольной группе (3 %,  $p = 0,07$ ). Следовательно, маркеры могут служить для раннего выявления малигнизации при ЯК [6]. Обобщая результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Чувствительность мутации онкогена к-RAS в выявлении КРР составила 26,67 % (95 %ДИ: 12,30/ 45,90), специфичность — 96,00 % (95 %ДИ: 79,60/99,30), ППЦ — 88,90 %, ОПЦ — 52,20 %.

2. Не выявлена ассоциация мутации гена г-RAS с локализацией опухоли ( $\tau = -0,11$ ,  $p=0,37$ ) и стадией опухолевого процесса ( $\tau=000$ ,  $p=1,00$ ).

3. Единственный ложноположительный результат, состоящий в мутации гена к-RAS, имел место у больного ЯК с длительно протекающим и распространенным воспалительным процессом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Andreyev, H. Kirsten ras mutation in patients with colorectal cancer; the multicenter «RASCAL»study / H. Andreyev, A. R. Norman // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — № 90. — P. 675–684.
2. Detection of c-Ki-ras mutations in faecal samples from sporadic colorectal cancer patients / J. Smith-Ravin [et all.] // Gut. — 1995. — № 36. — P. 81–86.
3. Clinical Significance of p53, K-ras and DCC gene alterations in the stage I–II colorectal cancers / M. Akkiprik1 [et all.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. — 2007. — № 16(1). — P. 11–17.
4. Clinical usefulness of K-RAS mutation detection in colorectal cancer and in surgical margins of the colon / B. Okulczyk [et all.] // Roczniki Akademii Medycznej w Bia.ymstoku. — 2004. — Vol. 49, Suppl. 1. — P. 52–54.
5. Performing your original search, mutation k-RAS stool ulcerative colitis / S Lang [et all.] // Gut. — 1999. — № 44(6). — P. 822–825.
6. The detection of codon 12 mutations of K-ras gene in feces by nested PCRFLP / S. X. Xiao [et all.] // Zhonguo Shengwu Zhipin Zazhi. — 1998. — № 11. — P. 103–105.

УДК:616.345-006-08

### НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Михайлова Е. И., Тимашова В. Р.

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

Учреждение

«Гомельская областная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Одним из многообещающих неинвазивных маркеров органической патологии кишечника в последние годы принято считать фекальный калпротектин (ФК), являющийся кальций-связывающим протеином, содержащимся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Исследования, посвященные использованию маркера в выявлении колоректального рака (КРР) пока немногочисленны. По мнению большинства исследователей, уровень ФК повышен не только более, чем у 60 % больных КРР, но и у 40 % пациентов с полипами толстой кишки (ПТК) [1, 2, 3].

**Цель** нашего исследования явилось изучение ФК в контроле эффективности терапии КРР и ПТК.

### Материалы и методы

Нами исследовано до лечения 67 больных (36 мужчин и 31 женщина) КРР в возрасте от 37 до 83 лет ( $m=67,0$ ; 95 %ДИ:65,0/69,0) и 69 пациентов (32 мужчины и 37 женщин) с ПТК в возрасте от 32 до 63 лет ( $m=67,0$ ; 95 %ДИ:64,0/69,0), после лечения — 41 больной КРР (18 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 47 до 80 лет ( $m=67,0$ ; 95 %ДИ:58,0/67,0) и 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) ПТК в возрасте от 44 до 78 лет ( $m=65,5$ ; 95%ДИ: 51,1/77,1).

Диагноз КРР и ПТК во всех случаях имел морфологическое подтверждение. Пациенты исследовались в разные сроки после хирургического или эндоскопического удаления новообразований толстой кишки. Максимальная продолжительность наблюдения составила 5 лет. До 3 месяцев после лечения исследовано 28 больных КРР и 2 пациентов с ПТК, после 3 месяцев — 13 больных КРР и 8 пациентов с ПТК.

Характеристика больных с ПТК до удаления первичной опухоли представлена в таблице 1.

После удаления ПТК у 7 из 10 больных наблюдались те или иные кишечные расстройства (боли по ходу кишечника, метеоризм, расстройства стула и др.). У 8 была удалена тубулярная аденома, у 1 — тубуло-ворсинчатая и еще у 1 — ворсинчатая опухоль.

Таблица 1 — Характеристика больных с ПТК

Признак	Локализация полипа				Количество полипов			Размеры полипов		Гистологическая форма			Дисплазия		Малигнизация	
	Правая половина ободочной кишки	Левая половина ободочной кишки	Прямая кишка и анус	Сочетанное поражение	Один	Два и более	Полипоз	До 1 см	Более 1 см	Тубулярная	Ворсинчатая	Тубулярно-ворсинчатая	Есть	Нет	Есть	Нет
	10	15	27	17	44	21	4	41	28	53	2	14	14	55	8	61

Среди больных КРР опухоль локализовалась у 35 больных в прямой кишке, у 15 — в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке, у 17 — в правых отделах толстой кишки. При гистологическом исследовании у 67 больных была выявлена аденокарцинома толстой кишки различной степени дифференцировки (высокодифференцированная — 10, умереннодифференцированная — 39, низкодифференцированная — 15) и у 3 пациентов степень дифференцировки ткани была не установлена. Характеристика больных КРР по распространенности злокачественной опухоли представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика больных КРР по распространенности злокачественной опухоли

	Глубина проникновения первичной опухоли в стенку кишки (T)					Поражение лимфатических узлов (N)					Наличие отдаленных метастазов (M)		Степень дифференцировки опухоли (G)				Стадия (TNM)				
	Tis	T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3	Nx	M0	M1	G1	G2	G3	Gx	0	1	2	3	4
До лечения	4	2	7	14	40	37	16	7	1	6	58	9	10	39	15	3	4	7	28	19	9
После лечения	1	1	6	8	25	24	13	4	32	9	1	7	12	12	9	7	25	9	1	1	6

ФК определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия, оккультную кровь в кале — иммунохимическим тестом, на скрытую кровь в кале — наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.», США.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6 фирмы StatSoft Inc.(США). Использовались стандартные статистические методы, включающие вычисление медианы и доверительных интервалов (95%ДИ). Сопоставление двух зависимых групп по количественному признаку производили с Z-критерия Вилкоксона. Оценка взаимосвязи количественных и/или качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования**

В результате исследования установлено, что медиана значений ФК для КРР до лечения составила 108,53 мкг/г (95%ДИ:74,89/225,79), после лечения — 17,06 мкг/г (95%ДИ:13,44/43.10). Различия между группами статистически достоверны ( $p = 0,02$ ).

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла, мы не нашли у пациентов с пролеченным КРР ассоциации положительной пробы на ФК с их возрастом ( $\tau = 0,19$ ,  $p = 0,09$ ), глубиной прорастания в стенку кишки ( $\tau = 0,04$ ,  $p = 0,76$ ) и локализацией опухоли ( $\tau = -0,15$ ,  $p = 0,15$ ), поражением лимфатических узлов ( $\tau = -0,06$ ,  $p = 0,57$ ), наличием отдаленных метастазов ( $\tau = -0,03$ ,  $p = 0,78$ ) и стадией опухолевого процесса ( $\tau = 0,03$ ,  $p = 0,80$ ). Нами установлена ассоциация положительной пробы ФК с полом больных ( $\tau = -0,27$ ,  $p = 0,01$ , 95%ДИ:-0,54/0,02), степенью дифференцировки опухоли ( $\tau = -0,22$ ,  $p = 0,04$ , 95%ДИ:-0,50/0,06), с частотой выявления скрытой крови в кале после удаления опухоли ( $\tau = 0,52$ ,  $p < 0,0001$ , 95%ДИ:0,18/0,83) и СОЭ ( $\tau = 0,41$ ,  $p = 0,0002$ , 95%ДИ:0,12/0,67). Мы выявили корреляцию уровня ФК с продолжительностью послеоперационного периода ( $\tau = 0,26$ ,  $p = 0,02$ , 95%ДИ:-0,49/-0,03).

Медиана значений ФК для ПТК до лечения равна 33,55 мкг/г (95% ДИ:26,22/64,96), после лечения — 13,68 мкг/г (95%ДИ:0,69/544,14). Различия между группами статистически не достоверны ( $p = 0,25$ ).

После удаления ПТК ФК и скрытая кровь в кале были положительными у 1 пациента, СОЭ — у 2 больных.

При изучении наличия и силы статистической связи мы не выявили у больных с удаленными ПТК ассоциации ФК с полом больных ( $\tau = -0,28$ ,  $p = 0,17$ ), их возрастом ( $\tau = -0,35$ ,  $p = 0,11$ ), морфологической формой удаленных ПТК ( $\tau = -0,17$ ,  $p = 0,30$ ), СОЭ ( $\tau = -0,17$ ,  $p = 0,31$ ). Уровень ФК не коррелировал со временем, прошедшем от момента полипэктомии ( $\tau = -0,17$ ,  $p = 0,66$ ). Нами выявлена ассоциация между уровнем ФК и наличием клинических проявлений ( $\tau = -0,51$ ,  $p = 0,02$ ) и оккультной крови в кале после полипэктомии ( $\tau = 1,0$ ,  $p = 0,0003$ ).

Обобщая результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Медиана значений ФК для КРР до лечения составила 108,53 мкг/г (95%ДИ: 74,89/225,79), после лечения — 17,06 мкг/г (95%ДИ:13,44/43.10,  $p = 0,02$ ).

2. Уровень ФК коррелирует с продолжительностью послеоперационного периода ( $\tau = 0,26$ ,  $p = 0,02$ , 95%ДИ:-0,49/-0,03).

3. Медиана значений ФК для ПТК до лечения равна 33,55 мкг/г (95% ДИ:26,22/64,96), после полипэктомии — 13,68 мкг/г (95%ДИ:0,69/544,14,  $p = 0,25$ ).

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method / B. Johne [et all.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — № 36. — P. 291–296.
2. Haug, U. New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness / U. Haug, H. Brenner // Int. J. Cancer. — 2005. — № 117. — P. 169–176.
3. Testing for fecal calprotectin in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSureOBT) / G. Hoff [et all.] // Gut. — 2004. — № 53. — P. 1329–1333.