
НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК: 616.34-003.235-008.841.5:616.331.34 – 006.6 – 07
ГВАЯКОВАЯ ПРОБА И ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ ТЕСТ
НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В КАЛЕ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**Е. И. Михайлова****Гомельский государственный медицинский университет**

Целью исследования явилось изучение диагностических возможностей различных способов выявления скрытой крови в кале в неинвазивной диагностике рака желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы исследования: нами были обследованы 43 больных раком желудка, 36 пациентов с гастродуоденальными язвами, 27 пациентов с желудочной диспепсией, 58 больных колоректальным раком, 37 пациентов с полипами кишечника, 57 больных синдромом раздраженного кишечника и 26 здоровых добровольцев. Потеря крови из желудочно-кишечного тракта определялась с использованием гваяковой пробы и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале.

Результаты исследования: иммунохимический тест на скрытую кровь в кале превосходит гемоккульт-тест по чувствительности в выявлении колоректального рака ($p < 0,05$). Его чувствительность достаточно высока и составляет 93,8%. Гемоккульт-тест превосходит иммунохимический тест на скрытую кровь в кале в выявлении рака желудка не только по чувствительности, но и, что особенно важно для неинвазивного теста, по специфичности, хотя эта тенденция и не достигает в нашем исследовании статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время специфичность гемоккульт-теста в выявлении рака желудка, по нашим данным, достаточно высока и составляет 88,9%.

Ключевые слова: гваяковая проба, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, неинвазивная диагностика, рак желудочно-кишечного тракта.

A GUAIAAC PROBE AND AN IMMUNE MARKER TEST
FOR HIDDEN BLOOD IN FAECES IN AN UNINVASIVE CANCER DIAGNOSTIC
OF A GASTROINTESTINAL TRACT**E. I. Michailova****Gomel's State Medical University**

The aim of an investigation was to study the diagnostic possibilities of various methods for revelation of hidden blood in faeces in an uninvase cancer diagnostic of a gastrointestinal tract.

The material and methods of the investigation: we have examined 43 patients diseased with a stomach cancer, 36 patients diseased with the gastro duodenal ulcers, 27 patients diseased with a stomach dyspepsia, 58 patients diseased with a colorectal cancer, 37 patients diseased with the bowels polyps, 57 patients diseased with a bowels stimulation syndrome and 26 healthy volunteers. Blood loss from a gastrointestinal tract determined by using the guaiac probe and immune marker test for hidden blood in faeces.

The results of the investigation are: the immune marker test for hidden blood in faeces exceeds a hemoccult-test at a sensitiveness in revelation of the colorectal cancer ($p < 0,05$). It's sensitiveness is quite high and makes up 93,8%. The hemoccult-test exceeds the immune marker test for hidden blood in faeces in revelation of the stomach cancer not only by the sensitiveness but a specific that is really important for the uninvase test though in our investigation this tendency is not achieve a statistical meaning ($p < 0,05$). At that time according to our data the specific of the hemoccult-test in revelation of the stomach cancer is sufficiently high and makes 88,9%.

Key words: guaiac probe, immune marker test for hidden blood in faeces, uninvase diagnostic, cancer of a gastrointestinal tract.

Введение

Онкологическая патология органов пищеварения по-прежнему остается одной из главных проблем гастроэнтерологии. Несмотря на то, что в настоящее время положение в структуре мировой онкологической заболеваемости и смертности при отдельных локализациях рака несколько изменилось, в целом рак органов пищеварения — лидер в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В 2000 г. в мире было зарегистрировано 10,1 млн. новых случаев заболевания раком, из них 945 тысяч случаев (9,4% от числа всех случаев заболевания раком) приходится на колоректальный рак и 876 тысяч (8,4% от числа всех случаев заболевания раком) — на рак желудка. Сегодня рак желудка занимает 4 место, а колоректальный рак — 3 место в общемировой структуре онкологических заболеваний, уступая лишь раку легкого (1,2 млн.) и раку молочной железы (1,05 млн.). Однако смертность от рака желудка на протяжении многих десятилетий постоянно занимает 2 место, уступая только раку легкого. По смертности колоректальный рак находится на 3 месте (после рака легкого и желудка у мужчин, после рака молочной железы и желудка у женщин) [1].

Следует отметить, что за последние годы в ряде экономически развитых стран произошло некоторое снижение частоты рака желудка. Это связано с развитием и внедрением программ по предупреждению и раннему выявлению наиболее распространенных злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта — рака желудка и толстой кишки. Все это позволило добиться относительно удовлетворительной эффективности выявления патологического процесса на начальных этапах его развития, что привело к снижению заболеваемости в Японии, Великобритании, Бельгии, США, Канаде и ряде других стран [2]. С начала 60-х годов для скрининга рака желудка применялся метод фотофлюорографии с двойным контрастированием (барий и воздух), а в дальнейшем и гастроскопия. Благодаря общенациональной скрининговой программе в Японии увеличилась доля ранних форм рака (более 50%), выросла 5-летняя выживаемость с 20 до 40%, в то время как в других развитых странах этот показатель остается ниже 20% в течение последних 2–3 де-

сятков лет. Показатель 5-летней выживаемости у больных ранним раком желудка, выявленным при скрининге, достиг почти 100%. По данным японских авторов, чувствительность и специфичность метода фотофлюорографии с двойным контрастированием составляют 89 и 92% соответственно. Однако необходимо заметить, что подобные результаты не удалось повторить ни одному из западных исследователей, у которых доля ложноотрицательных результатов при гастроскопии достигает 20%, а при фотофлюорографии — 40% [3].

Проведение скрининговых программ по раку толстой кишки позволяет увеличить долю больных I–II стадиями до 70% и получить 5-летнюю выживаемость у 80% пролеченных пациентов [4, 5]. Основные рекомендации по скринингу колоректального рака включают начало скрининга в возрасте 50 лет, ежегодное тестирование кала на скрытую кровь и волоконную сигмоидоскопию каждые 3–5 лет у лиц со средним риском развития рака толстой кишки [6].

Во многих развитых странах внедряются иные скрининговые программы, которые постоянно пересматриваются, и ни одна из них пока не может безоговорочно считаться приемлемой. Оптимальный баланс стоимости, тестовой точности, комфортности и безопасности остается недостижимым. Недостаточная доказанность пользы от тотальных скринингов, проблемы с согласием пациентов, чувствительностью тестов и их общей стоимостью вызывают сомнения относительно оправданности предложенных и внедряемых скрининговых рекомендаций, заставляя ученых искать новые подходы к ранней диагностике рака желудочно-кишечного тракта.

Целью нашего исследования явилось изучение диагностических возможностей различных способов выявления скрытой крови в кале в неинвазивной диагностике рака желудочно-кишечного тракта (желудка и толстой кишки).

Материал и методы

Исследуемая группа состояла из 43 больных раком желудка (средний возраст 66,0 ± 9,9 лет), 36 пациентов с гастродуоденальными язвами (средний возраст 39,1 ± 14,9 лет), 27 пациентов с желудочной диспепсией (28,9 ± 52,2 лет), 58 больных колоректальным раком (средний возраст 65,88 ± 12,1 лет),

37 пациентов с полипами кишечника (средний возраст $62,2 \pm 2,2$ лет), 57 больных синдромом раздраженного кишечника (средний возраст $50,1 \pm 14,9$ лет) и 26 здоровых добровольцев (средний возраст $59,7 \pm 18,3$ лет).

Диагностика раков желудка и толстой кишки проводилась с использованием эндоскопических методов (фиброгастро- и колоноскопии) с обязательным взятием из подозрительных участков желудочно-кишечного тракта биопсийного материала. Морфологическая верификация включала гистологическое исследование биоптатов и микроскопию препаратов из операционного материала.

В зависимости от микроскопического строения опухоли подразделены на высоко-, умеренно-, низкодифференцированные аденокарциномы, неклассифицируемые и недифференцированные новообразования. Выделение стадий развития рака осуществляли с помощью трех тестов — TNM: T (tumor) — первичная опухоль, N (nodulus) — региональные лимфатические пути, M (metastasis) — метастазы.

Среди больных раком желудка было 23 женщины и 20 мужчин. Болевая форма заболевания имела место у 21 пациента, безболевая — у 9 больных, геморрагическая — у 13 пациентов. Опухоль локализовалась у 2 больных в средней трети желудка, у 28 — в его нижней трети, у 9 пациентов поражение желудка носило субтотальный и у 4 — тотальный характер. При гистологическом исследовании у 42 больных была выявлена аденокарцинома желудка различной степени дифференцировки (высокодифференцированная — у 5, умереннодифференцированная — у 11, низкодифференцированная — у 27) и у 1 пациента — неклассифицируемое новообразование. Распространенность опухоли была следующей: категорию T₁ имели 7 больных, T₂ — 10, T₃ — 17 и T₄ — 9 пациентов.

Группа больных колоректальным раком состояла из 29 женщин и 29 мужчин. У 24 больных колоректальным раком опухоль локализовалась в прямой кишке, у 19 — в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке, у 12 — в правых отделах толстой кишки, и у 3 пациентов был обнаружен синхронный рак толстой кишки. При гистологическом исследовании у 54 больных была выявлена аденокарцинома толстой кишки различной сте-

пени дифференцировки (высокодифференцированная — у 8, умереннодифференцированная — у 34, низкодифференцированная — у 12) и у 4 пациентов — недифференцированное новообразование. Распространенность опухоли была следующей: T₁ — у 3 больных, T₂ — у 6, T₃ — у 13 и T₄ — у 36 пациентов.

Верификация диагноза при гастродуоденальных язвах проводилась на основе клинической картины с учетом данных, полученных при эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки. При необходимости осуществлялась гастробиопсия с последующим морфологическим изучением биоптатов.

Диагностика полипов толстой кишки проводилась с помощью колоноскопии. Диагноз во всех случаях имел морфологическое подтверждение.

Всем больным желудочной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника диагноз был выставлен на основании Римских III критериев, а также клинически и эндоскопически определено отсутствие иной органической патологии.

Здоровые добровольцы, не имевшие симптомов заболевания кишечника и не подвергавшихся абдоминальным хирургическим вмешательствам, составили группу контроля.

Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью гемокульт-теста (гваяковая проба), произведенного фирмой «gabOkkult», Германия, и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.», США. Гемокульт-тест проводили с пробами, взятыми из 3 последовательных дефекаций спустя 3 дня после исключения из употребления пищевых продуктов и лекарственных средств, искажающих результаты исследования. Кал для постановки иммунохимических тестов, не требующих соблюдения специальной диеты и ограничения приема медикаментов, забирал из одной дефекации.

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» фирмы StatSoft Inc. (США). Для анализа различия частот значения бинарного признака в двух независимых выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Точность диагностического метода определялась с помощью общепринятых характери-

стик (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата) [7]. Сравнение диагностических характеристик проводили с использованием критериев МакНемара. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют, что в группе пациентов с патологией желудка тесты на скрытую кровь в кале оказались положительными у 25 больных раком желудка, у 11 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 5 больных желудочной диспепсией. Это составило 58,1; 30,6; 18,5% от общего числа обследуемых пациентов в каждой из групп соответственно.

Гемоккультет-тест был положительным у 13 из 21 больных раком желудка, 5 из 12 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 1 из 9 больных желудочной диспепсией.

Иммунохимический тест показал скрытую кровь в кале у 12 из 22 больных раком желудка, у 6 из 24 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 4 из 18 больных желудочной диспепсией.

Вычисление двустороннего варианта точного критерия Фишера показало, что положительная проба на скрытую кровь в

кале достоверно чаще встречается у пациентов с раком желудка по сравнению с больными гастродуоденальными язвами ($p < 0,05$) и желудочной диспепсией ($p < 0,05$). При сравнении группы пациентов с органической патологией желудка (рак желудка и гастродуоденальные язвы) с группой больных функциональными расстройствами желудка (желудочная диспепсия) также обнаружены достоверные различия ($p < 0,05$).

Положительный иммунохимический тест на скрытую кровь в кале также достоверно чаще встречается у пациентов с раком желудка по сравнению с больными гастродуоденальными язвами ($p < 0,05$) и желудочной диспепсией ($p < 0,05$). В то же время достоверные различия в частоте обнаружения положительных проб на скрытую кровь в кале с помощью гемоккульт-теста выявлены лишь при сравнении группы пациентов с раком желудка с группой больных желудочной диспепсией ($p < 0,05$). Гемоккульт-тест не показал достоверных различий в частоте обнаружения положительных проб на скрытую кровь в кале между группами «гастродуоденальные язвы» и «рак желудка» ($p > 0,05$).

Диагностическая характеристика различных способов выявления скрытой крови в кале в неинвазивной диагностике рака желудка представлены на рисунке 1.

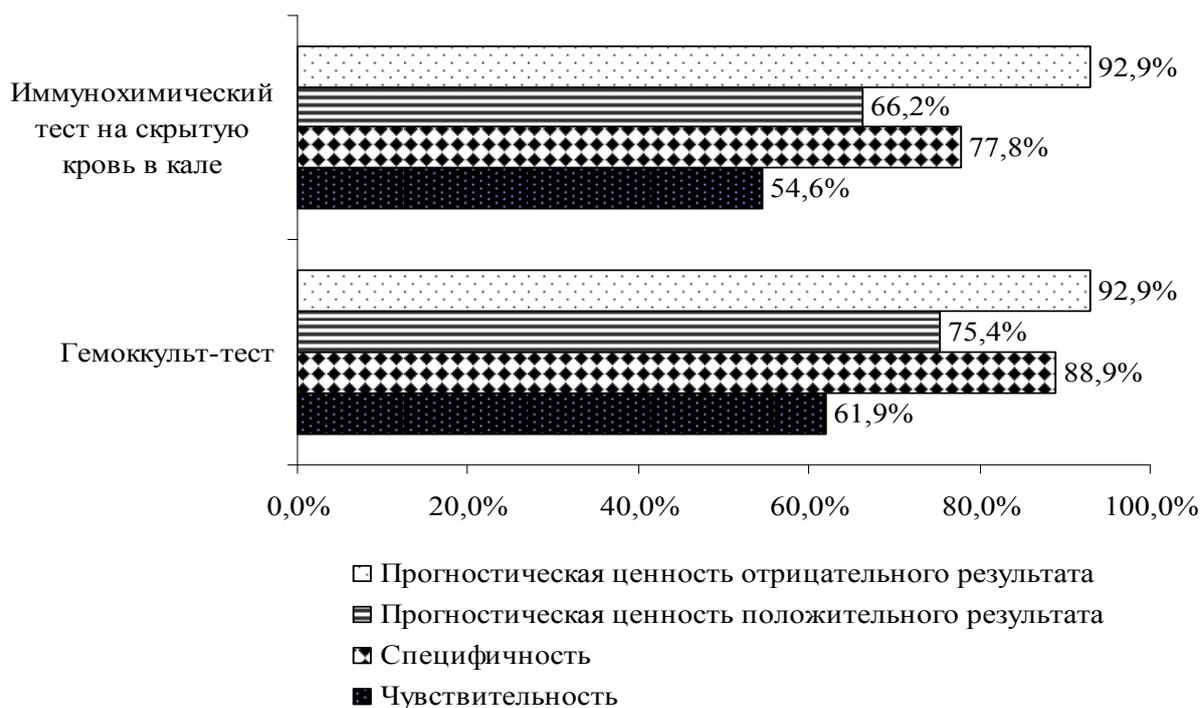


Рисунок 1 — Диагностическая характеристика различных способов определения скрытой крови в кале в выявлении рака желудка

При обследовании группы больных с патологией кишечника оказалось, что тесты на скрытую кровь в кале были положительными у 44 больных колоректальным раком, у 19 пациентов с полипами кишечника, у 8 больных синдромом раздраженного кишечника и у 4 здоровых добровольцев. Это составило 75,9; 51,4; 18,6; 12,5% от общего числа обследуемых в каждой из групп соответственно.

Вычисление двустороннего варианта точного критерия Фишера показало, что положительная проба на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречается у больных колоректальным раком по сравнению с пациентами, имеющими полипы толстой кишки, здоровыми добровольцами ($p < 0,05$) и больными синдромом раздраженно-

го кишечника ($p < 0,05$). При сравнении группы больных колоректальным раком с группой пациентов, не имеющих органической патологии толстой кишки (синдром раздраженного кишечника и здоровые добровольцы), также обнаружены достоверные различия ($p < 0,05$).

Гемокультет-тест был положительным у 14 из 26 больных колоректальным раком, у 7 из 19 пациентов с полипами кишечника, у 1 из 20 здоровых добровольцев и у 6 из 17 больных синдромом раздраженного кишечника.

Диагностическая характеристика гемокультет-теста в выявлении колоректального рака представлена на рисунке 2. Количество ложноположительных результатов, по нашим данным, составило 18,9%.

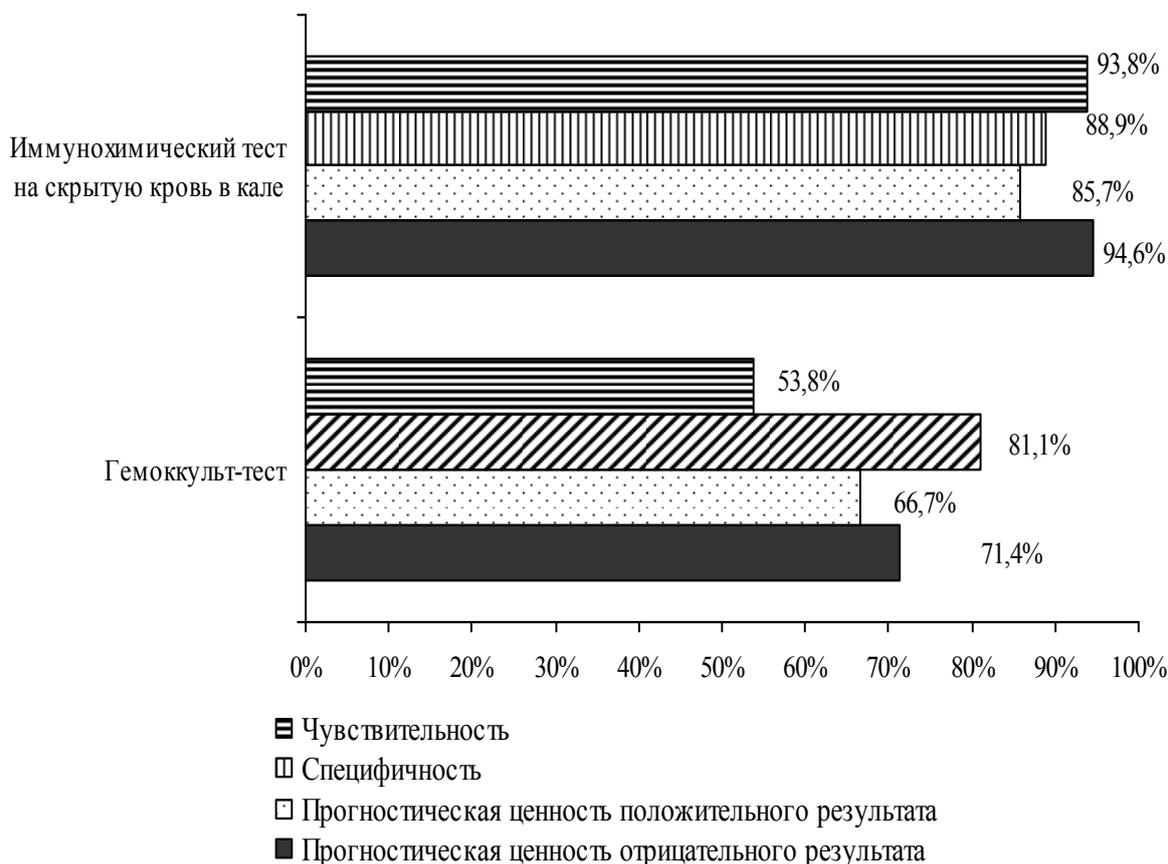


Рисунок 2 — Диагностическая характеристика различных способов определения скрытой крови в кале в выявлении колоректального рака

Иммунохимический тест показал скрытую кровь в кале у 30 из 32 больных колоректальным раком, у 12 из 17 пациентов с полипами кишечника, у 3 из 5 здоровых добровольцев и 2 из 40 больных синдромом раздраженного кишечника.

Диагностическая характеристика иммунохимического теста в выявлении колоректального рака представлена на рисунке 2. Количество ложноположительных результатов, по нашим данным, составило 11,1%.

Мы не нашли в литературе результатов других исследований, подобно нашему изучающих диагностические возможности тестов на скрытую кровь в кале в неинвазивной диагностике рака желудка. Однако мы можем провести сравнительный анализ полученных нами диагностических характеристик различных способов определения скрытой крови в кале в выявлении рака желудка с данными других исследователей, которые они получили, изучая диагностические возможности тестов на скрытую кровь в кале в качестве неинвазивных маркеров колоректального рака. Чувствительность как гемоккульт-теста (61,9%), так и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале (54,6%) в выявлении рака желудка, по нашим данным, сопоставима с результатами других исследователей, полученными по отношению к колоректальному раку. Так, чувствительность гемоккульт-теста в выявлении рака толстой кишки по литературным данным колеблется от 53 до 82%, иммунохимического теста — от 26 до 95% [6]. Специфичность гемоккульт-теста в выявлении колоректального рака по литературным данным также весьма вариабельна и находится в пределах 88–98%, а специфичность иммунохимического теста приближается к 90% [8]. При сравнении этих данных с результатами нашего исследования оказалось, что специфичность гемоккульт-теста в выявлении рака желудка (88,9%) сопоставима с таковой по отношению к колоректальному раку, в то время как специфичность иммунохимического теста несколько ниже и составляет 77,8%.

Так как глобин подвергается воздействию энзимов в желудке и тонкой кишке, иммунохимические тесты реже обнаруживают кровь из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В исследовании Roskey с соавт. 10 добровольцев на протяжении нескольких дней выпивали по 20 мл собственной крови. При их обследовании оказалось, что гемоккульт-тест в отличие от иммунохимического теста оказался положительным у всех 100% исследуемых пациентов. Roskey с соавт. также доказал, что у пациентов с положительным гемоккульт-тестом чаще встречается патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта [8]. Эти данные согласуются с результатами и нашего исследования. Гемоккульт-тест, по на-

шим данным, превосходит иммунохимический тест на скрытую кровь в кале по чувствительности в выявлении рака желудка, хотя имеющаяся тенденция и не достигает различий, соответствующих статистической значимости ($p > 0,05$).

При анализе диагностических характеристик различных способов определения скрытой крови в кале в выявлении колоректального рака оказалось, что чувствительность как гемоккульт-теста, так и иммунохимического теста, полученная в результате нашего исследования, сопоставима с данными других авторов [6]. В то же время чувствительность гемоккульт-теста невысока и составляет всего 53,8%. По этой причине, как было показано на примере нескольких контролируемых исследований в ряде Европейских стран, во время первичного скрининга колоректального рака с помощью гемоккульт-теста в Дании был пропущен каждый второй рак ободочной кишки [9], в Великобритании — каждый третий [10], а по результатам небольшого исследования в Швеции — более трех случаев из четырех [11]. Реакция также приводит к большому числу ложноположительных ответов, по данным различных авторов — от 19 до 21% [6], по нашим данным — 18,9%.

Имунохимический тест на скрытую кровь в кале, по результатам нашего исследования, превосходит гемоккульт-тест по чувствительности в выявлении колоректального рака ($p < 0,05$). Его чувствительность достаточно высока и составляет 93,8%.

Специфичность гемоккульт-теста в выявлении рака толстой кишки, полученная в результате нашего исследования (81,8%), несколько ниже данных других авторов [8].

Вследствие того, что биохимической основой гемоккульт-теста является индикация активности пероксидазы, появляется возможность обнаружения гемоглобина, миоглобина, гема, а также и негемовых пероксидаз в слайдах-отпечатках кала больного. Для повышения специфичности метода пациентам рекомендуется в течение трех дней перед проведением теста соблюдать специальную диету с ограничением продуктов, содержащих пероксидазу (мясо, сырые овощи, например, редис, турнепс, брокколи), а также избегать приема некоторых лекарственных средств (препараты железа, аскорбиновая кислота и др.). В отличие от ге-

мокульт-теста биохимической основой иммунохимического теста является иммунореакция с человеческим гемоглобином: гемагглютинация и поздние агглютининовые тесты, поэтому тест не реагирует с нечеловеческим гемоглобином и пероксидазой, содержащейся в овощах и фруктах, что исключает зависимость пациента от соблюдения предварительной диеты и повышает специфичность метода в выявлении скрытого кровотечения из желудочно-кишечного тракта [6]. Это согласуется с результатами нашего исследования, согласно которым иммунохимический тест превосходит гемоккульт-тест по специфичности, хотя имеющаяся тенденция и не достигает различий, соответствующих статистической значимости ($p > 0,05$). Количество ложноположительных результатов при использовании иммунохимического теста в качестве неинвазивного маркера колоректального рака по литературным данным стремится к 5% [6], по нашим данным — к 11,1%.

Заключение

Таким образом, гемоккульт-тест превосходит иммунохимический тест на скрытую кровь в кале в выявлении рака желудка не только по чувствительности, но и, что особенно важно для неинвазивного теста, по специфичности, хотя эта тенденция и не достигает в нашем исследовании статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время специфичность гемоккульт-теста в выявлении рака желудка, по нашим данным, достаточно высока и составляет 88,9%. Следовательно, несмотря на присущие гемоккульт-тесту недостатки, заключающиеся в обременительном для пациента соблюдении диеты, длительном и неудобном заборе кала (на протяжении 2–3 дней), он обладает по сравнению с иммунохимическим тестом несомненными преимуществами в неинвазивной диагностике рака желудка и может быть рекомендован в качестве неинвазивного маркера этой патологии.

В то же время невысокая чувствительность и издержки, связанные со специфичностью теста в выявлении колоректального рака, ограничивают применение гемоккульт-теста в неинвазивной диагностике этой патологии. Иммунохимический тест, по нашим данным, обладает более высокой чувствительностью по отношению к колоректальному раку, чем гемоккульт-тест ($p < 0,05$).

К достоинствам иммунохимического теста на скрытую кровь в кале следует отнести также и отсутствие зависимости пациента от соблюдения предварительной диеты. Следовательно, несмотря на свою относительную по сравнению с гемоккульт-тестом дороговизну, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале является в этом случае более эффективным диагностическим методом и может быть рекомендован в качестве неинвазивного маркера колоректального рака.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Global Cancer Statistics [electronic resource] / D. Max Parkin [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2005. — № 55. — P. 74–108.
2. *Портной, Л.* Лучевая диагностика «современного» рака желудка (конспект врача) [Электронный ресурс] / Л. Портной, О. Вятчанин // *Медицинская газета.* — 2005. — № 44. — Режим доступа: <http://zhuravlev.info/modules.php?file=article&name=News&sid=180>. — Дата доступа: 25.07.2007.
3. Российское противораковое общество. Скрининг рака желудка [электронный ресурс]. — М., 2007. — Режим доступа: http://www.pror.ru/screening_stomach.shtml. — Дата доступа: 21.07.2007
4. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test / J.S. Mandel [et al.] // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348, № 9040. — P. 1467–1471.
5. Population based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer / E. Thiis-Evensen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — № 34. — P. 414–420.
6. *Михайлова, Е. И.* Скрининг колоректального рака (литературный обзор) / Е. И. Михайлова // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2005. — № 2. — P. 79–82.
7. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 305 с.
8. *St. John, D.S.B.* Stool occult blood testing for colorectal cancer: a critical analysis / D.S.B. St. John, G. P. Young // *Practical Gastroenterology.* — 1992. — № 8. — P. 19–23.
9. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test / O. Kronborg [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — № 24. — P. 599–606.
10. Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: results for the first 107,349 subjects / J. D. Hardcastle [et al.] // *Lancet.* — 1989. — № 1. — P. 1160–1164.
11. Screening and rescreening for colorectal cancer: a controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects / J. Kewenter [et al.] // *Cancer.* — 1988. — Vol. 62. — P. 645–651.

Поступила 06.04.2007