

Е.И. МИХАЙЛОВА¹, В.Р. ТИМАШОВА²**ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ ТЕСТ В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ**УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹,У «Гомельская областная клиническая больница»²,

Республика Беларусь

Целью исследования явилось изучение диагностической значимости иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении полипов кишечника. В группу исследования вошли 69 пациентов с полипами толстой кишки, 25 здоровых добровольцев, 91 больной синдромом раздраженного кишечника и 20 пациентов с дивертикулами толстой кишки. Диагностика полипов толстой кишки во всех случаях производилась с помощью колоноскопии со взятием биопсии. В результате исследования установлено, что чувствительность иммунохимического теста в выявлении полипов толстой кишки составляет 37,68 (95% ДИ: 26,3 – 50,2), специфичность – 80,17 (95% ДИ: 71,7 – 87,0). В выявлении полипов толстой кишки иммунохимический тест (ППК, 0,71, 95% ДИ: 0,629 – 0,777) превосходит гемокульт-тест (ППК, 0,56, 95% ДИ: 0,475 – 0,635; $P=0,03$) по диагностической значимости. Чувствительность иммунохимического теста в выявлении полипов толстой кишки больших размеров (≥ 1 см) составила 57,1% (95% ДИ: 37,20 – 75,50), специфичность – 95,56% (95% ДИ: 90,60 – 98,30). В выявлении больших полипов толстой кишки диагностическая значимость иммунохимического теста (ППК, 0,77, 95% ДИ: 0,69 – 0,84) не показала статистических различий по сравнению с гемокульт-тестом (ППК, 0,66, 95% ДИ: 0,57 – 0,74; $p=0,16$) и СОЭ (ППК, 0,73, 95% ДИ: 0,65 – 0,80; $p=0,63$).

Ключевые слова: полипы толстой кишки, неинвазивная диагностика, иммунохимический тест

The main aim of the research was the study of the diagnostic value of the immunochemical test for the occult blood in the feces while detecting the colon polyps. 69 patients with the colon polyps, 25 healthy volunteers, 91 patients with the irritable colon syndrome and 20 patients with the large intestine diverticulum were included in the research group. The colon polyps' diagnostics in all cases was done by means of colonoscopy with biopsy. The research result have shown that immunochemical test sensitivity in the detection of the colon polyps made up 37,68 (95% CI: 26,3 – 50,2), specificity – 80,17 (95% CI: 71,7 – 87,0). Immunochemical test (AUC, 0,71, 95% CI: 0,629 – 0,777) surpasses in the diagnostic value the hemocult test (AUC, 0,56, 95% CI: 0,475 – 0,635; $P=0,03$) while detecting the colon polyps. Immunochemical test sensitivity in the detection of the colon polyps of large sizes (≥ 1 cm) made up 57,1% (95% CI: 37,20 – 75,50), specificity - 95,56% (95% CI: 90,60 – 98,30). While revealing large colon polyps diagnostic value of the immunochemical test didn't show any statistic differences in comparison with the hemocult test (AUC, 0,66, 95% CI: 0,57 – 0,74; $p=0,16$) and ESR (AUC, 0,73, 95% CI: 0,65 – 0,80; $p=0,63$).

Keywords: colon polyps, non-invasive diagnostics, immunochemical test

Злокачественные новообразования (различные разновидности рака) и наиболее часто встречающиеся предраковые заболевания кишечника (полипы) в начальных стадиях своего развития протекают с

чрезвычайно скудными проявлениями и не вызывают у больных потребности обратиться к врачу. Поэтому колоректальный рак в 70–93% случаев выявляется лишь в запущенной стадии, а полипы, как правило,

оказываются случайной находкой при обследовании больных по поводу других заболеваний [1, 2].

Большинство исследователей придерживаются концепции, согласно которой полипы являются предраковым заболеванием и опухоли проходят длительную (несколько лет) стадию железистого (аденоматозного) полипа [1, 3, 4]. Частота полипозности высока. Почти у 30% людей старше 40 лет при целенаправленном обследовании диагностируются аденомы (железистые полипы) толстой кишки [5, 6].

Большинство полипов кишечника представляют собой различные виды аденомы – доброкачественного новообразования из железистого эпителия слизистой оболочки [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Частота перерождения доброкачественных полипов в рак возрастает по мере превращения железистых полипов в железисто-ворсинчатые, а железисто-ворсинчатых — в ворсинчатые. Точно определить разновидность полипа позволяет их биопсия с последующим микроскопическим исследованием.

Самая высокая частота злокачественного перерождения наблюдается у так называемых ворсинчатых опухолей толстой кишки. По данным различных авторов, она колеблется от 25 до 90%. В основе своей эти новообразования доброкачественные, но после их удаления в 30% наблюдений возникает рецидив [2].

Учитывая реальную опасность злокачественного перерождения не только крупных, но и мелких полипов кишечника, своевременное выявление и удаление всех обнаруженных полипов занимают одно из наиболее важных мест в профилактике возникновения колоректального рака [2, 3, 4, 7, 8, 9].

Наиболее эффективным методом ранней диагностики полипов и рака кишечника является колоноскопия. Однако широкое использование колоноскопии не все-

гда возможно вследствие инвазивности процедуры, сложности как ее проведения, так и подготовки больного [2]. Необходим простой и дешёвый метод, который, являясь неинвазивным, легко и быстро воспроизводимым, позволил бы заподозрить наличие полипов и указал бы на необходимость эндоскопического исследования.

Целью исследования явилось изучение диагностической значимости иммунохимического теста на скрытую кровь в кале для выявления полипов кишечника.

Материал и методы

Группа больных полипами толстой кишки формировалась из пациентов, поступивших на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение Гомельской областной клинической больницы, проктологическое отделение Гомельской областной клинической специализированной больницы и отделение абдоминальной хирургии Гомельского областного клинического онкологического диспансера. В нее вошли 69 пациентов с полипами толстой кишки в возрасте от 32 до 83 лет (m=67; ДИ: 62,2 – 69,0).

Боли по ходу кишечника беспокоили 47 пациентов (68,1%), нарушения стула по типу диареи отмечены у 6 больных (8,7%), по типу запора – у 13 пациентов (18,8%). Примесь крови в кале наблюдалась у 6 больных (8,7%), примесь слизи – у 8 пациентов (11,6%). У 3 больных (4,3%) наблюдалось снижение аппетита, у 8 пациентов (11,6%) – общая слабость. У 11 больных (15,94%) клинические проявления заболевания отсутствовали. Заболевание имело непродолжительный анамнез (< 1 года) у 28 пациентов (40,58%).

При объективном исследовании у 10 человек (14,5%) отмечалась пальпаторная болезненность по ходу кишечника.

Характеристика основных признаков

Таблица 1

Характеристика основных признаков полипов толстой кишки в исследуемой группе больных

Признак	Локализация полипа		Количество полипов		Размеры полипов		Гистологическая форма			Дисплазия		Малигнизация				
	Правая половина ободочной кишки	Левая половина ободочной кишки	Один	Два и более	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

полипов толстой кишки у исследуемых больных представлена в таблице 1.

Группу контроля составили 25 здоровых добровольцев ($m=64,0$; 95% ДИ: 51,6 – 66,6), 91 больной синдромом раздраженного кишечника в возрасте от 19 до 79 лет ($m=50,0$; 95% ДИ: 46,9 – 54,2) и 20 пациентов с дивертикулами толстой кишки в возрасте от 48 до 79 лет ($m=69,5$; 95% ДИ: 64,0 – 73,7).

Диагностика полипов толстой кишки производилась с помощью колоноскопии со взятием биопсии. Классификация полипов толстой кишки проводилась согласно Международной гистологической классификации опухолей кишечника ВОЗ (№ 15, Женева, 1981).

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

Здоровые добровольцы не имели симптомов заболевания кишечника и не подвергались ранее абдоминальным хирургическим вмешательствам.

Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью гемокульт-теста, 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, забирали из одной дефекации. Если невозможно было выполнить тест сразу же после взятия образца, то образец хранился в течение одной недели в плотно закрытом приемнике при температуре от 2 до 8°C.

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (США) и MedCalc Software (Belgium). Использовались стандартные статические методы, включающие вычисление медианы и интерквартильных размахов (25-й и 75-й процентиля). Для анализа различия частот значения бинарного признака в двух независимых выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Выявление статистической взаимосвязи между качественными и количественными признаками производилось методом непа-

Результаты выявления оккультной крови в кале у исследуемой группы больных

Группа	СОЭ		ГОТ		ИХТ	
	Пол.	Отр.	Пол.	Отр.	Пол.	Отр.
Полипы толстой кишки	30	37	13	29	27	42
Полипы толстой кишки больших размеров (≥ 1 см)	18	10	10	6	16	12
Синдром раздраженного кишечника	16	77	22	71	3	90
Дивертикулы толстой кишки	7	13	0	3	0	17
Здоровые добровольцы	6	19	1	19	3	22
Отсутствие органической патологии кишечника (больные СРК, пациенты с ДТК и ЗД)	29	109	23	93	6	129

раметрического корреляционного анализа с использованием ранговой корреляции по методу Кендалла. Для анализа точности диагностического метода использовались общепринятые диагностические характеристики и характеристическая кривая (ROC кривая). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты выявления оккультной крови в кале у исследуемой группы больных представлены в таблице 2.

При изучении диагностической значимости гемоккульт-теста в выявлении полипов толстой кишки выявлено, что положительная гваяковая проба чаще встречается у больных полипами толстой кишки по сравнению с пациентами, относящимся к здоровым добровольцам ($p=0,03$). Результаты теста у больных полипами толстой кишки не отличаются от пациентов с СРК ($p=0,40$), больных дивертикулами толстой кишки ($p=0,50$) и пациентов, не имеющих органической патологии кишечника ($p=0,11$).

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла, мы не нашли ассоциации

гваяковой пробы с полом больных ($\tau=-0,04$, $p=0,70$), их возрастом ($\tau=-0,16$, $p=0,14$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau=0,15$, $p=0,18$), наличием клинических проявлений ($\tau=0,02$, $p=0,85$) и симптомов «тревоги» ($\tau=0,01$, $p=0,96$), количеством полипов ($\tau=-0,17$, $p=0,12$), их локализацией ($\tau=0,01$, $p=0,95$) и скоростью оседания эритроцитов ($\tau=0,01$, $p=0,96$). Нами установлена умеренная ассоциация между частотой выявления положительных результатов гемоккульт-теста и размерами полипов ($\tau=0,54$, $p=0,0001$, 95%ДИ: 0,26 – 0,78), их гистологической формой ($\tau=0,54$, $p=0,0001$, 95%ДИ: 0,27 – 0,81) и наличием у них признаков малигнизации ($\tau=0,33$, $p=0,002$, 95%ДИ: 0,02 – 0,63). Тест чаще выявляет тубулярные и тубулярно-ворсинчатые полипы больших размеров (более 1 см в диаметре). Малигнизация полипов увеличивает вероятность выявления положительного результата гемоккульт-теста.

Анализ диагностической значимости иммунохимического теста показал, что положительный результат теста чаще встречается у пациентов с полипами толстой кишки по сравнению с больными СРК ($p=0,0001$), с пациентами с дивертикулами ($p=0,001$) и здоровыми добровольцами

Операционные характеристики различных методов выявления оккультной крови и скорости оседания эритроцитов в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки

Название метода	Чувствительность	Специфичность	ОППР	ОПОР	ППЦ	ОПЦ
Гемокульт-тест	30,95 (95% ДИ: 17,6 – 47,1)	80,17 (95% ДИ: 71,7 – 87,0)	1,56	0,86	36,1	76,2
Иммунохимический тест	37,68 (95% ДИ: 26,3 – 50,2)	88,76 (95% ДИ: 80,3 – 94,5)	3,355	0,70	72,2	64,8
Скорость оседания эритроцитов	43,48 (95% ДИ: 31,6 – 56,0)	78,99 (95% ДИ: 71,2 – 85,4)	2,07	0,72	50,8	73,6

($p=0,01$). Результаты теста у больных полипами также отличаются от пациентов, не имеющих органической патологии кишечника ($p=0,0001$).

При изучении наличия и силы статистической связи мы не выявили ассоциации иммунохимического теста с полом больных ($\tau=-0,03$, $p=0,72$), их возрастом ($\tau=-0,06$, $p=0,48$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau=0,12$, $p=0,14$), наличием клинических проявлений ($\tau=0,02$, $p=0,78$), количеством полипов ($\tau=-0,04$, $p=0,63$), их локализацией ($\tau=0,02$, $p=0,82$) и скоростью оседания эритроцитов ($\tau=0,02$, $p=0,86$). Нами установлена ассоциация между частотой выявления положительных результатов теста и размерами полипов ($\tau=0,31$, $p=0,0002$, 95%ДИ: 0,07 – 0,50), их гистологической формой ($\tau=0,27$, $p=0,001$, 95%ДИ: 0,01 – 0,49), наличием у них признаков малигнизации ($\tau=0,17$, $p=0,03$, 95%ДИ: -0,06 – 0,38) и появлением в клинической картине симптомов «тревоги» ($\tau=0,21$, $p=0,01$, 95%ДИ: -0,04 – 0,43). Иммунохимический тест подобно гемокульт-тесту чаще выявляет тубулярные и тубулярно-ворсинчатые полипы больших размеров (более 1 см в диаметре). Малигнизация полипов увеличивает вероятность выявления положительного результата иммунохимического теста.

При изучении диагностической значи-

мости СОЭ в выявлении полипов толстой кишки выявлено, что повышение её уровня чаще встречается у пациентов с полипами по сравнению с больными СРК ($p=0,0001$) и пациентами, не имеющими органической патологии кишечника ($p=0,0001$). Результаты определения СОЭ у больных полипами не отличаются от пациентов с дивертикулами толстой кишки ($p=0,60$) и ЗД ($p=0,09$).

Используя ранговую корреляцию по методу Кендалла, мы не нашли ассоциации СОЭ с возрастом больных ($\tau=0,16$, $p=0,05$), продолжительностью анамнеза заболевания ($\tau=0,11$, $p=0,19$), наличием клинических проявлений ($\tau=-0,10$, $p=0,23$), количеством полипов ($\tau=-0,01$, $p=0,85$), их локализацией ($\tau=0,03$, $p=0,73$). СОЭ статистически связана с возрастом больных ($\tau=-0,18$, $p=0,03$), размерами полипов ($\tau=0,35$, $p=0,004$, 95%ДИ: 0,12 – 0,54) и наличием у них признаков малигнизации ($\tau=0,32$, $p=0,0001$, 95%ДИ: 0,11 – 0,50), но в отличие от иммунохимического теста и гваяковой пробы не имеет ассоциации с гистологической формой полипа ($\tau=0,21$, $p=0,08$).

Диагностические характеристики изучаемых показателей в выявлении полипов толстой кишки представлены в таблице 3.

Характеристическая кривая (ROC кривая) показала различия в чувствительнос-

ти и специфичности иммунохимического теста (ППК, 0,71, 95%ДИ: 0,629 – 0,777) по сравнению с гваяковой пробой (ППК, 0,56, 95%ДИ: 0,475 – 0,635; $P = 0,03$). Иммунохимический тест по диагностической значимости не превосходит СОЭ (ППК, 0,59, 95%ДИ: 0,504 – 0,663, $P = 0,09$), а СОЭ – ГОТ ($p = 0,68$). ROC кривая представлена на рисунке 1.

Мы изучили диагностическую значимость всех трёх показателей в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки больших размеров. Их операционные характеристики представлены в таблице 4.

В выявлении больших полипов толстой кишки диагностическая значимость иммунохимического теста (ППК, 0,77, 95%ДИ: 0,69 – 0,84) не показала статистических различий по сравнению с гемокульт-тестом (ППК, 0,66, 95%ДИ: 0,57 – 0,74; $p = 0,16$) и СОЭ (ППК, 0,73, 95%ДИ: 0,65 – 0,80; $p = 0,63$). Гемокульт-тест по чувствительности и специфичности не отличался от СОЭ ($p = 0,36$). ROC кривая представлена на рисунке 2.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными других исследователей. Чувствительность различных тестов в выявлении полипов толстой кишки колеблется, по данным различных авторов, от 8% до 40%. Специфичность достигает 95% [10, 11, 12]. Положительные результаты

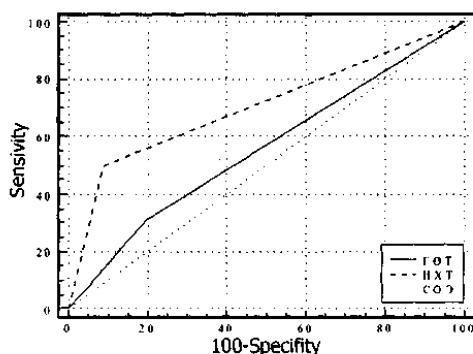


Рис. 1. Сравнительная характеристика различных методов выявления скрытой крови в кале и скорости оседания эритроцитов в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки.

выявления скрытой крови в кале чаще встречаются у пациентов, имеющих большие и множественные аденомы, полипы сигмовидной кишки, ворсинчатые аденомы и признаки умеренной и тяжелой дисплазии [10]. A. Smith с соавторами [12] доказали и более высокую чувствительность иммунохимического теста в выявлении полипов толстой кишки по сравнению с гемокульт-тестом (42,6% против 23,0%). При колоректальном раке I стадии иммунохимический тест показал 12 из 13 случаев, а гемокульт-тест – 4 из 13 ($p = 0,02$) [12]. Однако в исследовании James E. Allison с соавторами гемокульт-тест пре-

Таблица 4

Операционные характеристики различных методов выявления оккультной крови и скорости оседания эритроцитов в неинвазивной диагностике больших полипов толстой кишки (≥ 1 см)

Название метода	Чувствительность	Специфичность	ОПЛР	ОПОР	ППЦ	ОПЦ
Гемокульт-тест	62,50 (95% ДИ: 35,50 – 84,70)	80,17 (95% ДИ: 71,70 – 87,00)	3,15	0,47	30,30	93,90
Иммунохимический тест	57,14 (95% ДИ: 37,20 – 75,50)	95,56 (95% ДИ: 90,60 – 98,30)	12,86	0,45	72,70	91,50
Скорость оседания эритроцитов	64,29 (95% ДИ: 44,10 – 81,30)	78,99 (95% ДИ: 71,20 – 85,40)	3,08	0,45	38,30	91,60

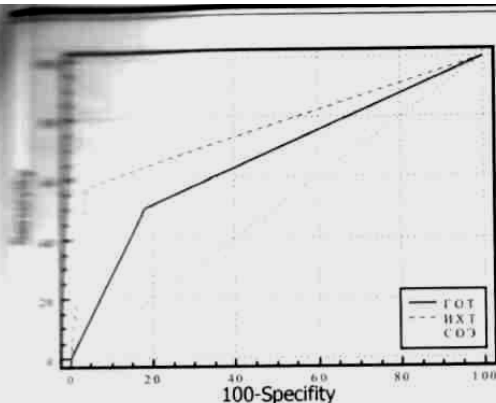


Рис. 2. Сравнительная характеристика различных методов выявления скрытой крови в кале и скорости оседания эритроцитов в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки больших размеров (≥ 1 см).

восходил иммунохимический тест по чувствительности в выявлении полипов толстой кишки больших размеров. Это согласуется с результатами и нашего исследования. Одной из возможных причин этого может явиться, по мнению James E. Allison, способность гемоккульт-теста выявлять менее значительные потери крови из кишечника [13].

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

1. Чувствительность иммунохимического теста в выявлении полипов толстой кишки составляет 37,68% (95% ДИ: 26,3 – 50,2), специфичность – 80,17% (95% ДИ: 71,7 – 87,0).

2. Характеристическая кривая (ROC кривая) показала различия в чувствительности и специфичности иммунохимического теста (ППК, 0,71, 95%ДИ:0,629 – 0,777) по сравнению с гваяковой пробой (ППК,0,56, 95%ДИ: 0,475 – 0,635; $P=0,03$).

3. Иммунохимический тест ассоциирован с величиной полипов ($\tau=0,31$, $p=0,0002$, 95%ДИ: 0,07 – 0,50), их гистологической формой ($\tau=0,27$, $p=0,001$, 95%ДИ: 0,01 –

0,49) и наличием у них признаков малигнизации ($\tau=0,17$, $p=0,03$, 95%ДИ:-0,06 – 0,38).

4. Чувствительность иммунохимического теста в выявлении полипов толстой кишки больших размеров (≥ 1 см) составила 57,1% (95%ДИ: 37,20 – 75,50), специфичность – 95,56% (95%ДИ: 90,60 – 98,30).

ЛИТЕРАТУРА

- Вахрушева, С. С. 20-летний опыт амбулаторного удаления полипов дистальных отделов кишечника / С. С. Вахрушева, М. Н. Климентов, В. К. Шумихина // Актуальные проблемы проктологии: тез. докл. – СПб., 1993. – С. 28-29.
- Гуленков, С. И. Эндоскопическое удаление полипов желудочно-кишечного тракта в условиях дневного стационара поликлиники / С. И. Гуленков, Л. К. Соколов, А. И. Данько // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1995. – № 3. – С. 85-87.
- Колоректальные новообразования / под ред. М. В. Стирса; пер. с англ. Б. М. Газетова. – М.: Медицина, 1983. – 253 с.
- Малиновский, Н. Н. Диспансеризация больных хирургического профиля / Н. Н. Малиновский, Е. А. Решетников. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
- Мельников, Р. А. Полипы и рак толстой кишки / Р. А. Мельников, В. К. Ковалёв, И. В. Правосудов // Хирургия. – 1989. – № 5. – С. 101-102.
- Организация выявления и динамического наблюдения проктологических больных в системе диспансеризации населения: метод. рекомендации. – М., 1989. – 26 с.
- Результаты профилактической колоноскопии в условиях многопрофильной больницы / Г. А. Рыбинский [и др.] // Хирургия. – 1986. – № 4. – С. 63-67.
- Фёдоров, В. Д. Диффузный полипоз толстой кишки / В. Д. Фёдоров, А. М. Никитин. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.
- О лечебной тактике при полипах толстой кишки (по поводу статьи Н. Н. Малиновского и соавт. «Нужно ли удалять полипы толстой кишки») / В. Д. Федоров [и др.] // Хирургия. – 1987. – № 1. – С. 82-86.
- Can Hemoccult II replace colonoscopy surveillance after radical surgery for colorectal cancer and after polypectomy / Henrik Jahn [et al.] // Springer New York 0012-3706 (Print) 1530-0 // [Electronic resource]. – 2005. – Mode of access: <http://www.springerlink.com/content/w21612p736181071/>. – Date of access: 03.08.2006.

11. Screening of First Degree Relatives of Patients Operated for Colorectal Cancer: Evaluation of Fecal Calprotectin vs. Hemoccult II / J. Kristinsson [et al.] / Digestion. – 2001. – N 64. – P. 104-110.
12. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based occult blood test in detection of colorectal neoplasia / A. Smith [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 107, N 9. – P. 2152-2159.
13. Allison, J. E. The Fecal Occult Blood Test Option Has Become a Better FIT / J. E. Allison // Gastroenterology. – Vol. 129. – Iss. 2. – P. 745-748.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге 5а.

Гомельский государственный
медицинский университет, кафедра общей
и клинической фармакологии с курсом
анестезиологии и реаниматологии,
тел.: 8 (023) 248-72-34,
e-mail: elena.mikhailova@tut.by
Михайлова Е.И.

Поступила 4.11.2008 г.