

УДК 616.353.1-006.6-072-097+616.34-007.253-002.3

**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ФЕКАЛЬНОГО ЛАКТОФЕРРИНА И ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА
НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В КАЛЕ****Н. В. Филипенко****Гомельский государственный медицинский университет**

Целью исследования явилось изучение возможности выявления органической патологии толстой кишки на основе комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале. В группу изучения вошли 48 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольца. Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). Точкой разделения определена концентрация маркера на уровне 15,25 мкг/г. Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США). Установлено, что чувствительность комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале составила в выявлении колоректального рака и язвенного колита 100 % (95 % ДИ: 92,5–100) и 84,62 % (95 % ДИ: 71,9–93,1) соответственно. Специфичность пробы находилась на уровне 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93). Следовательно, комбинированная проба являлась чувствительным и специфическим маркером в выявлении органической патологии кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, колоректальный рак, фекальный лактоферрин, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

**NONINVASIVE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER
AND ULCERATIVE COLITIS BASED ON THE COMBINED USE
OF FECAL LACTOFERRIN AND IMMUNOCHEMICAL HEMOCULT TEST****N. V. Filipenko****Gomel State Medical University**

The aim of the research was to study the possibility to detect organic disease of large intestine using a combination of fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test. 48 patients with colorectal cancer, 52 patients with ulcerative colitis, 46 patients with irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers were examined. Lactoferrin was detected in feces samples taken from one defecation act by means of immune-enzyme analysis (ELISA) using ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). The marker concentration at the level of 15,25 ug/g was defined as the separation point. Hemoglobin in the feces was detected by the immunochemical hemocult test with sets of the firm «Biotech Atlantic, Inc.» (U.S.). It was found that the sensitivity of the combined testing of fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test in the detection of colorectal cancer and ulcerative colitis was 100 % (95 % CI: 92,5–100) and 84,62 % (95 % CI: 71,9–93,1), respectively. The specificity of the sample was at 85,92 % (95 % CI: 75,6–93). Consequently, the combined sample was a sensitive and specific marker to identify the organic pathology of large intestine.

Key words: ulcerative colitis, colorectal cancer, fecal lactoferrin, immunochemical hemocult test.

Введение

Отправной точкой в диагностике органической патологии кишечника являются клинические проявления заболевания. Однако большинство гастроэнтерологов при постановке диагноза опасаются пользоваться только клиническими симптомами и назначают пациентам различные лабораторные тесты. Чаще всего для этих целей используют определение в периферической крови уровня гемоглобина, СРБ и СОЭ [1]. Совсем недавно исследователи обратились к поиску маркеров, имеющих непосредственную связь с воспалением самого кишечника и не зависящих от воспалительных процессов иной локализации [2]. В этом качестве были исследованы многие лабораторные

маркеры (эластаза, а1-антитрипсин, миелопероксидаза и др.), однако ни один из них не обладал всеми свойствами «идеального» лабораторного маркера [3]. В процессе поиска путей улучшения их диагностических характеристик в выявлении органической патологии кишечника возникла идея комбинированного использования наиболее результативных тестов [4].

Цель

Изучение возможности выявления органической патологии толстой кишки на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, клинических признаков заболе-

вания, представленных симптомами тревоги, скорости оседания эритроцитов, а также фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при их раздельном применении.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 48 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольцев.

Диагнозы выставлялись на основе клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных. Активность язвенного колита оценивалась с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI). Здоровые добровольцы не имели симптомов заболевания кишечника и не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам.

Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands).

Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США).

При комбинированном использовании фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале положительным результатом считали наличие позитивного теста, определяемого по одному или обоим маркерам. Отрицательный результат соответствовал наличию негативных тестов, показанных одновременно обоими маркерами.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium). Для проверки формы распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего; при отсутствии такового — медиана и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни, по качественному (бинарному) — двустороннего точного критерия Фишера. Для определения информативности метода строились характеристические кривые (ROC-кривые) с вычислением площади под кривой (ППК) и ошибки среднего (СО). В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностиче-

ская ценность (ОПЦ). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке эффективности неинвазивной диагностики колоректального рака на основе комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале установлено, что проба оказалась положительной у всех 48 пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, отрицательной — у 39 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 22 из 25 здоровых добровольцев. Положительный результат комбинированной пробы чаще встречался у больных со злокачественными опухолями толстой кишки по сравнению с полученными у пациентов с синдромом раздраженного кишечника ($p < 0,000001$) и у здоровых добровольцев ($p < 0,000001$). Результаты постановки комбинированной пробы у больных колоректальным раком отличались от взятых у пациентов, не имевших органической патологии кишечника ($p < 0,000001$).

ROC-анализ показал, что комбинированная проба в диагностике злокачественных опухолей обладала высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,93 \pm 0,027$. Чувствительность комбинированной пробы составляла 100 % (95 % ДИ: 92,5–100), специфичность — 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93), ОППР — 7,10, ОПОР — 0, ППЦ — 82,8 %, ОПЦ — 100 %.

ROC-кривая диагностической значимости комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении рака толстой кишки представлена на рисунке 1.

При оценке возможности выявления колоректального рака на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале с другими маркерами заболевания путем сравнения ППК установлено, что комбинированная проба превосходила по этому показателю симптомы тревоги ($p = 0,002$), но не отличалась от фекального лактоферрина ($p = 0,623$) и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($p = 0,942$), СОЭ ($p = 0,057$). Диагностические характеристика симптомов тревоги, СОЭ, а также фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при их раздельном применении в диагностике колоректального рака представлены в нашей предыдущей статье [3].

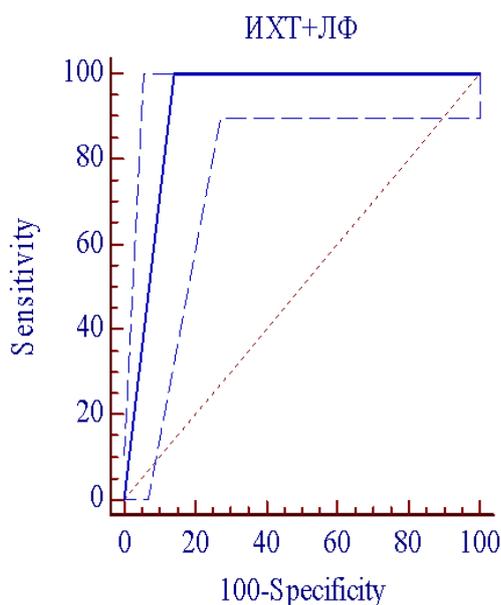


Рисунок 1 — Диагностическая значимость комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении рака толстой кишки

В диагностике злокачественных опухолей чувствительность симптомов тревоги составила 66,67 % (95 % ДИ: 51,6–79,6), специфичность — 87,32 % (95 % ДИ: 77,3–94), ОППР — 5,26, ОПОР — 0,38, ППЦ — 78 %, ОПЦ — 79,5 % и ППК — $0,77 \pm 0,0457$. Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале имел ППК на уровне $0,927 \pm 0,0275$, чувствительность — 89,58 % (95 % ДИ: 77,3–96,5), специфичность — 95,77 % (95 % ДИ: 88,1–99,1), ОППР — 21,2, ОПОР — 0,11, ППЦ — 93,5 %, ОПЦ — 93,2 %. Чувствительность СОЭ составила 83,33 % (95 % ДИ: 69,8–92,5), специфичность 84,51 % (95 % ДИ: 74–92), ОППР — 5,38, ОПОР — 0,2, ППЦ — 78,4 %, ОПЦ — 88,2 % и ППК — $0,839 \pm 0,0395$. Тест на основе фекального лактоферрина обладал ППК на уровне $0,947 \pm 0,0235$, чувствительность — 79,17 % (95 % ДИ: 65–89,5), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,7–95,9), ППЦ — 84,4 %, ОПЦ — 86,5 %, ОППР — 8,03, ОПОР — 0,23. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

Комбинированная проба превосходила по чувствительности симптомы тревоги ($p = 0,000007$), СОЭ ($p = 0,0057$) и фекальный лактоферрин ($p = 0,00116$), но не имела статистических различий по этому показателю по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,056$).

Маркер не имел статистических различий в специфичности по сравнению с симптомами тревоги ($p = 1,00$), СОЭ ($p = 1,00$), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,078$) и фекальным лактоферрином ($p = 0,606$).

При оценке эффективности неинвазивной диагностики язвенного колита на основе комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале установлено, что проба оказалась положительной у 44 из 52 пациентов с язвенным колитом, отрицательной — у 39 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 22 из 25 здоровых добровольцев. Положительный результат комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале чаще встречался у больных с язвенным колитом по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ($p < 0,000001$) и здоровыми добровольцами ($p < 0,000001$). Результаты постановки комбинированной пробы у больных язвенным колитом отличались от пациентов, не имевших органической патологии кишечника ($p < 0,000001$). Статистических различий между группой больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами не обнаружено ($p = 1,00$).

ROC-кривая диагностической значимости комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении язвенного колита представлена на рисунке 2.

ROC-анализ показал, что комбинированная проба обладала умеренной диагностической значимостью в выявлении язвенного колита с ППК на уровне $0,853 \pm 0,0368$. Чувствительность маркера составляла 84,62 % (95 % ДИ: 71,9–93,1), специфичность — 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93), ОППР — 6,01, ОПОР — 0,18, ППЦ — 81,5 %, ОПЦ — 88,4 %.

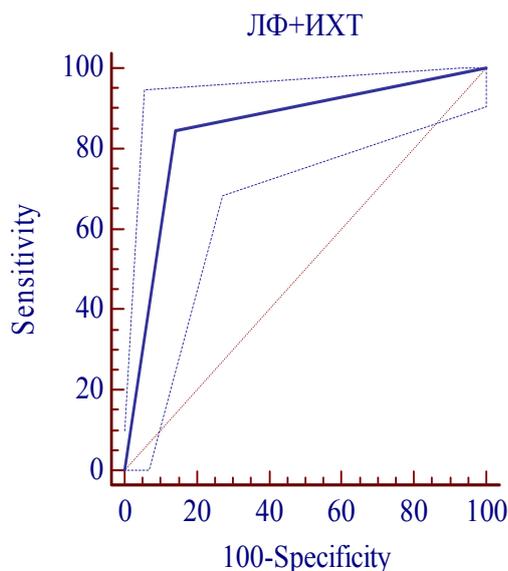


Рисунок 2 — Диагностическая значимость комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении язвенного колита

При оценке возможности выявления язвенного колита на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале с другими маркерами заболевания путем сравнения ППК установлено, что комбинированная проба превосходила по этому показателю СОЭ ($p < 0,001$), но не имела статистических достоверных различий с симптомами тревоги ($p = 0,503$), фекальным лактоферрином ($p = 0,815$) и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,465$). Диагностические характеристика симптомов тревоги, СОЭ, а также фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при их раздельном применении в диагностике язвенного колита представлены в нашей предыдущей работе [6].

В диагностике язвенного колита чувствительность симптомов тревоги составила 76,92 % (95 % ДИ: 63,2–87,5), специфичность — 87,32 % (95 % ДИ: 77,3–94), ОППР — 6,07, ОПОР — 0,26, ППЦ — 81,6 %, ОПЦ — 83,8 % и ППК — $0,821 \pm 0,04$. Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале имел ППК на уровне $0,825 \pm 0,0397$, чувствительность — 69,23 % (95 % ДИ: 54,9–81,3), специфичность — 95,77 % (95 % ДИ: 88,1–99,1), ОППР — 16,38, ОПОР — 0,32, ППЦ — 92,3 %, ОПЦ — 81 %. Чувствительность СОЭ составила 46,15 % (95 % ДИ: 32,2–60,5), специфичность — 84,51 % (95 % ДИ: 74–92), ОППР — 2,98, ОПОР — 0,64, ППЦ — 68,6 %, ОПЦ — 68,2 % и ППК $0,653 \pm 0,0506$. Тест на основе фекального лактоферрина обладал ППК на уровне $0,895 \pm 0,0315$, чувствительность —

80,77 % (95 % ДИ: 67,5–90,4), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,7–95,9), ОППР — 8,19, ОПОР — 0,21, ППЦ — 85,7 %, ОПЦ — 86,5 %. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

По чувствительности комбинированная проба превосходила СОЭ ($p = 0,000067$), но не отличалась по этому показателю от симптомов тревоги ($p = 0,456$), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($p = 0,102$) и фекального лактоферрина ($p = 0,613$).

Маркер не имел статистических различий в специфичности по сравнению с симптомами тревоги ($p = 1,00$), СОЭ ($p = 1,00$), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 0,078$) и фекальным лактоферрином ($p = 0,606$).

Заключение

Впервые изучена возможность выявления органической патологии толстой кишки на основе комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале. Комбинированная проба сопоставлена по диагностическим характеристикам с клиническими проявлениями симптомов тревоги, скоростью оседания эритроцитов, а также фекальным лактоферрином и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале при их раздельном применении. В результате исследования установлено, что комбинированное использование фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в диагностике органической патологии кишечника обусловило появление тенденции к повышению чувствительности и снижению специфичности пробы как по отношению к фекальному лактофер-

рину, так и по отношению к иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале при их раздельном применении. Статистические различия имели место только при сравнении чувствительности комбинированной пробы на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина при его раздельном применении в выявлении колоректального рака. Результаты подобных исследований в изученных нами литературных источниках, отсутствуют. Лишь М. Hoshimoto и соавторы исследовали количественное содержание в фекалиях пациентов лактоферрина и гемоглобина и доказали, что их комбинированное использование позволяет повысить чувствительность и эффективность каждого из маркеров в диагностике органических заболеваний кишечника [5].

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

1. В выявлении колоректального рака и язвенного колита комбинированное использование фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале не отличалось по диагностической значимости от фекального лактоферрина (ППК: $0,930 \pm 0,027$ и ППК: $0,853 \pm 0,0368$, $p = 0,623$ и $p = 0,815$ соответственно) и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($p = 0,942$ и $p = 0,465$ соответственно) при их раздельном применении.

2. Чувствительность комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале составила в выявлении колоректального рака и язвенного колита 100 % (95 % ДИ: 92,5–100) и 84,62 % (95 % ДИ: 71,9–93,1) соответственно. Специфичность пробы находилась на уровне 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93).

3. Статистические различия имели место при сравнении чувствительности комбинированной пробы на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина при его раздельном применении в выявлении колоректального рака ($p = 0,00116$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tibble, J. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease / J. Tibble, I. Bjarason // World J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 7, № 4. — P. 460–465.
2. Маркеры воспалительных заболеваний кишечника в неинвазивной диагностике / Е. И. Михайлова [и др.] // Здоровоохранение. — 2007. — № 10. — С. 33–37.
3. Филипенко, Н. В. Неинвазивная диагностика колоректального рака на основе фекального лактоферрина. / Н. В. Филипенко // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 2 (24). — С. 143–148.
4. Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases / M. Hoshimoto [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — № 13(10). — P. 1569–1574.
5. Vermeire, S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? / S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts // Gut. — 2006. — № 55. — P. 426–431.
6. Филипенко, Н. В. Неинвазивная диагностика язвенного колита на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале / Н. В. Филипенко // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 4 (26). — С. 144–151.

Поступила 18.01.2011

УДК 616.284 – 089.197.3

ВАРИАНТ КОНСЕРВАТИВНО-ЩАДЯЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ НА СРЕДНЕМ УХЕ

В. П. Ситников, Е. С. Ядченко, Эль Рефай Хусам

Гомельский государственный медицинский университет

В настоящее время нет единой точки зрения о преимуществах той или иной saniрующей операции на ухе и показаниях к ее выполнению. При выборе варианта saniрующей операции на ухе необходимо учитывать анатомо-топографические и функциональные особенности. Авторами предложена оригинальная методика хирургического лечения хронического гнойного среднего отита.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, вариант консервативно-щадящей радикальной операции на среднем ухе, антродренаж.

VARIANT OF CONSERVATIVE SPARING RADICAL OPERATION ON MIDDLE EAR

V. P. Sitnikov, E. S. Yadchenko, El-Refai Hossam

Gomel State Medical University

At present there is no single opinion about the advantages of this or that sanitizing operation on ear and indications for its performance. It is necessary to take into consideration anatomical topographic and functional features choosing the variant of a sanitizing operation. The authors proposed an original method of the surgical treatment for chronic suppurative otitis media.

Key words: chronic suppurative otitis media, variant of conservative sparing operation on middle ear, antrodrainage.