

Е.И. МИХАЙЛОВА, Н.В. ФИЛИПЕНКО

**ФЕКАЛЬНЫЙ ЛАКТОФЕРРИН В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Цель. Оценить эффективность выявления ранних стадий колоректального рака при использовании фекального лактоферрина.

Материал и методы. В исследовании участвовали 46 пациентов с колоректальным раком, 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольцев.

Результаты. Установлено, что в неинвазивной диагностике колоректального рака на I–II стадиях заболевания фекальный лактоферрин обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,936 \pm 0,0349$ и не отличался от иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ($0,939 \pm 0,0342$, $p=0,95$). Маркер не имел статистических различий при сравнении этого показателя у пациентов со злокачественными опухолями на I–II стадиях и III–IV стадиях развития ($p=0,67$). Чувствительность фекального лактоферрина в выявлении колоректального рака на I–II стадиях заболевания составила 72,00% (95%ДИ: 50,6–87,9).

Заключение. Фекальный лактоферрин является эффективным маркером ранних стадий колоректального рака

Ключевые слова: колоректальный рак, диагностика, фекальный лактоферрин

Objectives. To evaluate efficacy of the early stages detection of the colorectal cancer at using the fecal lactoferrin.

Methods. 46 patients with the colorectal cancer, 46 patients had the irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers were included into the investigation

Results. It has been established that in the non-invasive diagnostics of the colorectal cancer on the I–II stages of the disease fecal lactoferrin is of a high diagnostic value with the area under curve at $0,36 \pm 0,0349$ and doesn't differ from the immunochemical test on the feces occult blood ($0,939 \pm 0,342$, $p=0,95$). The marker hadn't any statistic differences while comparing this parameter in the patients with malignancies on the I–II and III–IV development stages ($p=0,67$). Fecal lactoferrin sensitivity in determination of the colorectal cancer on the I–II stage of the disease made up 72,00% (95% CI: 50,6–87,9).

Conclusions. Fecal lactoferrin is an effective marker on the early stages of the colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, diagnostics, fecal lactoferrin

Введение

Снижение уровня смертности от колоректального рака может быть достигнуто путем выявления и лечения ранних форм заболевания. Однако применение широкомасштабных эндоскопических и рентгенологических методов обследования в этих целях потребовало бы значительных экономических затрат, что на сегодняшний день не реально даже для большинства экономически развитых стран мира [1]. Нельзя не учитывать при этом и негативное отношение практически здоровых людей к инвазивным методам диагностики. Для проведения массового профилактического обследования населения необходим экономически целесообразный, неинвазивный метод, который позволил бы заподозрить заболевание на ранних стадиях его развития и указал бы на необходимость углуб-

ленного обследования пациента. По мнению большинства исследователей, таким методом в настоящий момент является тест на скрытую кровь в кале, основанный на гваяковой реакции, модернизированный Грегором и названный «гемокульт-тест». Широкое использование гемокульт-теста позволяет снизить смертность от колоректального рака на 15–33% [2]. Тем не менее, несмотря на то, что чувствительность гемокульт-теста при колоректальном раке превышает 60%, при ранних его формах она невысока и не достигает даже 30% [3, 4, 5]. По этой причине поиск простых неинвазивных способов ранней диагностики колоректального рака, определяющих показания к проведению эндоскопического исследования, является по-прежнему актуальным.

Целью исследования явилась оценка эффективности выявления ранних стадий колоректаль-

ного рака на основе фекального лактоферрина.

Материал и методы

В группу исследования вошли 48 пациентов с колоректальным раком в возрасте от 38 до 83 лет (средний возраст $65,6 \pm 1,5$ года; 23 мужчины и 25 женщин), в группу контроля 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст $49,4 \pm 2,2$ год; 18 мужчин и 28 женщин) и 25 здоровых добровольцев от 29 до 80 лет (средний возраст $61,6 \pm 2,5$ года; 16 мужчин и 9 женщин).

Морфологическую верификацию диагноза колоректального рака производили с микроскопической и гистологической оценкой биоптатов и мазков из операционного материала. Стадии колоректального рака определяли согласно TNM-классификации 5-го издания, разработанной Международным Противораковым Союзом [6].

Отбор пациентов с синдромом раздраженного кишечника проводили в соответствии с диагностическими критериями Римского III консенсуса. Для исключения иной патологии, имеющей схожую симптоматику, использовали рентгенологические, эндоскопические и морфологические методы [7].

Группу контроля составили здоровые лица, не имевшие симптомов заболевания кишечника и не подвергавшиеся абдоминальному хирургическим вмешательствам.

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

Наличия гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста 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) и MedCalc Software (Belgium). Для проверки формы распределения использовался тест Кол-

могорова-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) признаку 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 прогностическая ценность (ОПЦ). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании была произведена оценка эффективности выявления ранних стадий колоректального рака на основе фекального лактоферрина. Полученные диагностические характеристики маркера сопоставлены с таковыми для иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, который является одним из наиболее эффективных маркеров этого заболевания.

Результаты постановки иммунохимического теста у больных колоректальным раком на разных стадиях заболевания, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев представлены в таблице 1.

У пациентов с I–II стадиями колоректального рака по сравнению с пациентами с III–IV стадиями заболевания статистические различия в результатах постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале отсутствовали ($p=1,00$). Маркер чаще показывал положительный результат у пациентов с колоректальным раком с I–II и III–IV стадиями заболевания по

Таблица 1

Результаты постановки иммунохимического теста у пациентов с колоректальным раком на разных стадиях заболевания, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев

Скрытая кровь в кале	Синдром раздраженного кишечника	Здоровые добровольцы	Колоректальный рак	
			Стадии I-II	Стадии III-IV
+	0	3	23	19
-	46	22	2	2

Таблица 2

Диагностические характеристики иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении колоректального рака на разных стадиях его развития

Стадии КРР	Диагностические показатели								
	95%		95%	95%		ОППР	ОПОР	ППЦ	ОПЦ
	чувствительность	доверительный интервал		специфичность	доверительный интервал				
Стадии I-II	92,00	73,9-98,8	95,77	88,1-99,1	21,77	0,084	88,5	97,1	
Стадии III-IV	90,48	69,6-98,5			21,41	0,099	86,4	97,1	

сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,000001$, $p < 0,000001$ соответственно). Между группами пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами обнаружены достоверные статистические различия ($p = 0,04$).

ППК для иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при колоректальном раке I–II стадий составляла $0,939 \pm 0,034$, при III–IV стадиях заболевания $0,931 \pm 0,039$. Различия между показателями статистически не достоверны ($p = 0,878$).

Диагностические характеристики иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении колоректального рака на разных стадиях развития представлены в таблице 2.

Медиана значений для фекального лактоферрина при I–II стадиях колоректального рака составляла $29,17$ мкг/г (95%ДИ: $15,21-46,10$), при III–IV стадиях $29,67$ мкг/г (95%ДИ: $22,64-39,84$). Различия между группами статистически не достоверны ($p = 0,71$).

ППК для фекального лактоферрина при I–II стадиях колоректального рака находилась на уровне $0,936 \pm 0,0349$, при III–IV стадиях – $0,956 \pm 0,032$. Различия между показателями ста-

тистически не достоверны ($p = 0,67$).

Диагностические характеристики фекального лактоферрина в выявлении колоректального рака на разных стадиях заболевания в таблице 3.

Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала $15,25$ мкг/г и наиболее оптимально отражала соотношение чувствительности и специфичности.

Результаты определения фекального лактоферрина у пациентов с колоректальным раком на разных стадиях заболевания, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев представлены в таблице 4.

У пациентов с I–II стадиями колоректального рака по сравнению с пациентами с III–IV стадиями заболевания статистические различия в результатах постановки теста отсутствовали ($p = 0,31$). Маркер чаще показывал положительный результат у пациентов с колоректальным раком с I–II и III–IV стадиями заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,000001$, $p < 0,000001$ соответственно).

При сравнении диагностической значимости фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении колоректального рака в зависимости от ста-

Таблица 3

Диагностические характеристики фекального лактоферрина в выявлении колоректального рака на разных стадиях заболевания

Стадии КРР	Диагностические показатели								
	95%		95%	95%		ОППР	ОПОР	ППЦ	ОПЦ
	чувствительность	доверительный интервал		специфичность	доверительный интервал				
I-II	72,00	50,6-87,9	90,14	80,7-95,9	7,30	0,31	72,0	90,1	
III-IV	85,71	63,6-96,8			8,69	0,16	72,0	95,5	

Таблица 4

Результаты определения фекального лактоферрина у пациентов с колоректальным раком на разных стадиях заболевания, пациентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев

Скрытая кровь в кале	Синдром раздраженного кишечника		Здоровые добровольцы	Колоректальный рак	
	Стадии I-II	Стадии III-IV		Стадии I-II	Стадии III-IV
+	7	0	18	18	
-	39	25	7	3	

дии заболевания установлено, что фекальный лактоферрин имел тенденцию к повышению диагностической значимости по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале при III–IV стадиях колоректального рака, которая не достигла статистически значимых различий ($p=0,62$). При I–II стадиях заболевания показатели маркеров не имели между собой статистических достоверных различий ($p=0,95$).

При III–IV стадиях колоректального рака фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале не отличались друг от друга по чувствительности ($p=1,00$), при I–II стадиях заболевания иммунохимический тест на скрытую кровь в кале имел тенденцию к повышению показателя по сравнению с фекальным лактоферрином, которая статистически значимых различий не достигла ($p=0,14$). Фекальный лактоферрин в диагностике колоректального рака не имел статистически значимых различий в специфичности по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p=0,326$).

Таким образом, впервые проведенная сравнительная оценка результатов определения фекального лактоферрина и постановки иммунохимического теста на скрытую кровь в кале на разных стадиях развития колоректального рака позволяет заключить, что фекальный лактоферрин не имел статистических различий в эффективности выявления I–II и III–IV стадий заболевания. Он, подобно иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале, способен эффективно диагностировать ранние стадии злокачественного опухолевого роста в толстой кишке. Результаты похожих исследований в литературе отсутствуют. Для сравнения можно привести лишь данные, полученные I. Hirata et al. [8], которые изучали диагностическую эффективность количественного определения уровней лактоферрина и гемоглобина в фекалиях пациентов с раком прямой кишки. Согласно результатам их исследования, фекальная оккультная кровь имела место в 2 из 17 случаев раннего рака прямой кишки, а повышенный уровень фекального лактоферрина в 5 из 17 случаев. Однако у 14 из 17 обследованных пациентов скрытая кровь в кале была обнаружена накануне в других клиниках, что и явилось во всех этих случаях поводом для их повторного обследования. Причиной такой изменчивости результатов теста, по мнению авторов, явилось склонность ранних зло-

качественных опухолей к прерывистому, а не постоянному кровотечению. Сочетанное использование обоих маркеров позволит нивелировать этот недостаток и улучшить диагностические характеристики каждого теста в отдельности.

Следовательно, полученные результаты позволяют заключить, что в выявлении раннего колоректального рака фекальный лактоферрин обладает высокой эффективностью. Маркер не уступает в результативности иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале и может использоваться в практической медицине для неинвазивной диагностики ранних злокачественных новообразований толстой кишки.

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

1. При неинвазивной диагностике колоректального рака на I–II стадиях заболевания фекальный лактоферрин обладал высокой диагностической значимостью с ППК на уровне $0,936 \pm 0,0349$. Маркер не имел статистических различий при сравнении этого показателя у пациентов со злокачественными опухолями на I–II стадиях и III–IV стадиях развития.

2. Чувствительность фекального лактоферрина в выявлении колоректального рака на I–II стадиях заболевания составила 72,0% (95%ДИ: 50,6–87,9).

3. Фекальный лактоферрин по эффективности в выявлении ранних стадий колоректального рака не отличался от иммунохимического теста на скрытую кровь в кале.

ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов, Е. Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения / Е. Н. Имянитов // *Практ. онкология*. – Т. 6, № 2. – С. 65–70.
- 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. – N 8. – P. 19–23.
- Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood test at funen in Denmark / O. Kronberg [et al.] // *Lancet*. – 2000. – N 5. – P. 1134–1137.
- Davies, R. J. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis / R. J. Davies, R. Miller, N. Coleman // *Nat. Rev. Cancer*. – 2005. – Vol. 5. – P. 199–209.
- Muller, O. Identification of colon cancer patients by molecular diagnosis / O. Muller // *Dig. Dis*. – 2003. – Vol. 21. – P. 315–319.
- Стенина, М. Б. Рак ободочной кишки: стандартное обследование для оценки степени распространения и

выбор лечебной тактики с учетом предоперационной стадии заболевания / М. Б. Стенина // *Практ. онкология.* – 2000. – № 1. – С. 10-13.

7. Пиманов, С. И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии: пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006. – 152 с.

8. Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases / M. Hoshimoto [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – N 13 (10). – P. 1569-1574.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
Гомельский государственный
медицинский университет,
кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом анестезиологии и реаниматологии,
тел. моб: +375 29646-52-06,
e-mail: elena.mikhailova@tut.by,
Михайлова Е.И.

Поступила 14.01.2011 г.
