

УДК 616.34-003.235.215.-07
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА НА ОСНОВЕ ФЕКАЛЬНОГО ЛАКТОФЕРРИНА
И ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В КАЛЕ**

Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

Целью исследования явилась оценка возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости клинических признаков, представленных симптомами тревоги, скорости оседания эритроцитов, иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина. Было исследовано 90 больных с органической патологией кишечника (42 пациента с активным язвенным колитом и 48 больных колоректальным раком) и 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника. 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). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника наиболее высокую диагностическую значимость показали фекальный лактоферрин ($0,931 \pm 0,021$) и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале ($0,922 \pm 0,0224$). Они превосходили по этому показателю симптомы тревоги ($p = 0,002$ и $p = 0,005$ соответственно) и скорость оседания эритроцитов ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Чувствительность фекального лактоферрина составила 85,56 % (95 % ДИ: 70,80–87,30), специфичность — 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале — 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20) и 100,00 % (95 % ДИ: 92,20–100,00) соответственно. Следовательно, фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале являлись чувствительными и специфическими маркерами в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, колоректальный рак, синдром раздраженного кишечника, фекальный лактоферрин, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, симптомы тревоги, скорость оседания эритроцитов.

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ORGANIC AND FUNCTIONAL PATHOLOGY
BOWELS ON THE BASIS OF FECAL LACTOFERRIN
AND IMMUNOCHEMICAL HEMOCULT TEST**

E. I. Mikhailova, N. V. Filipenko

Gomel State Medical University

The aim of the study was to assess the possibility of differential diagnosis of organic and functional bowels pathology in the comprehensive comparative analysis of the diagnostic value of clinical signs before the symptoms of anxiety, ESR, and immunochemical tests for fecal occult blood and fecal lactoferrin. 90 patients with organic pathology of intestines (42 patients with active ulcerative colitis and 48 patients with colorectal cancer) and 46 patients with irritable bowel syndrome have been examined. Lactoferrin was detected in stool samples taken from one defecation act, enzyme immunoassay (ELISA) using kits ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). The concentration of the marker at the level of 15,25 mg/g was defined with point of separation. The presence of hemoglobin in the feces was determined using immunochemical test for occult blood in the stool sets firm «Biotech Atlantic, Inc.» (U.S.). Fecal lactoferrin ($0,931 \pm 0,021$) and immunochemical tests for fecal occult blood ($0,922 \pm 0,0224$) showed the highest diagnostic utility in the differential diagnosis of organic and functional pathology of the intestines. They are ahead of the symptoms of anxiety ($p = 0,002$ and $p = 0,005$ respectively) and erythrocyte sedimentation rate ($p < 0,001$ and $p = 0,001$ respectively). The sensitivity of fecal lactoferrin was 85.56 % (95 % CI: 70,80–87,30), specificity — 84,78 % (95 % CI: 71,10–93,60), immunochemical test for occult blood in feces — 84,44 % (95 % CI: 75,30–91,20) and 100,00 % (95 % CI: 92,20–100,00), respectively. Consequently, fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test were sensitive and specific markers in the differential diagnosis of organic and functional pathology of the intestines.

Key words: ulcerative colitis, colorectal cancer, irritable bowel syndrome, fecal lactoferrin, immunochemical hemocult test, symptoms of anxiety, erythrocyte sedimentation rate.

Введение

Диагностика заболеваний кишечника остается актуальной проблемой гастроэнтерологии, так как их распространенность в последние годы неуклонно возрастает. Принципиальное значение для выбора стратегии лечения имеет разграничение функциональной и органической патологии

кишечника (ОПК), что нередко затруднительно сделать по клиническим данным. Общепринятые лабораторные показатели являются недостаточно информативными и неспецифичными [1, 2].

Цель исследования

Оценка возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной

патологии кишечника на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости клинических признаков, представленных симптомами тревоги (СТ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале (ИХТ) и уровнем фекального лактоферрина (ФЛ).

Материал и метод исследования

Было исследовано 90 больных с органической патологией кишечника (42 пациента с активным язвенным колитом и 48 больных колоректальным раком) и 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Диагнозы выставлялись на основе клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных.

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).

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 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) 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 исследования и их обсуждение

При изучении возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника на основе клинических проявлений заболеваний установлено, что симптомы тревоги присутствовали у 72 из 90 пациентов с органической патологией, у 9 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

ROC-кривая диагностической значимости симптомов тревоги в выявлении органической патологии кишечника представлена на рисунке 1.

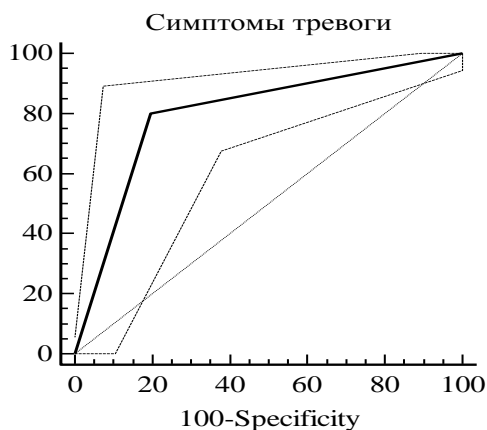


Рисунок 1 – Диагностическая значимость симптомов тревоги в выявлении органической патологии кишечника

ROC-анализ показал, что симптомы тревоги в диагностике органической патологии кишечника обладали умеренной диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,802 \pm 0,037$. Чувствительность маркера составила 80,00 % (95 % ДИ: 70,20–87,70), специфичность — 80,43 % (95 % ДИ: 66,10–90,60), ОППР — 4,09, ОПОР — 0,25, ППЦ — 88,90 %, ОПЦ — 67,30 %.

При изучении возможности диагностики органической патологии кишечника на основе иммунохимического теста на скрытую кровь в кале выявлено, что он оказался положительным у 76 из 90 пациентов с органической патологией, отрицательным — у всех 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

ROC-кривая диагностической значимости иммунохимического теста на скрытую кровь в кале представлена на рисунке 2.

ROC-анализ показал, что иммунохимический тест на скрытую кровь в кале обладал высокой диагностической значимостью в выявлении органической патологии кишечника с ППК на уровне $0,922 \pm 0,0224$. Чувствительность маркера составила 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20), специфичность — 100,00 % (95 % ДИ: 92,20–100,00), ОППР — (-), ОПОР — 0,16, ППЦ — 100,00 %, ОПЦ — 76,70 %.

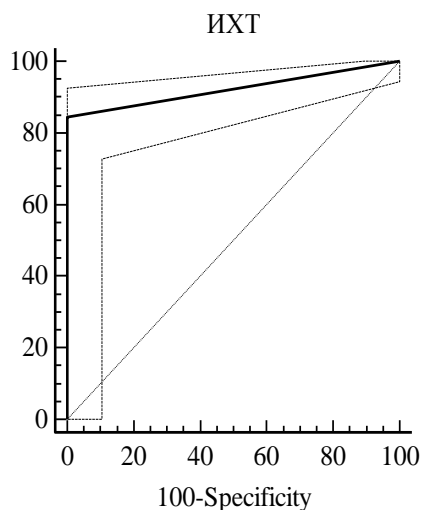


Рисунок 2 — Диагностическая значимость иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении органической патологии кишечника

При изучении возможности диагностики органической патологии кишечника на основе определения СОЭ выявлено, что маркер имел место у 61 из 90 пациентов с органической патологией, отсутствовал у 40 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

ROC-кривая диагностической значимости СОЭ в выявлении органической патологии кишечника представлена на рисунке 3.

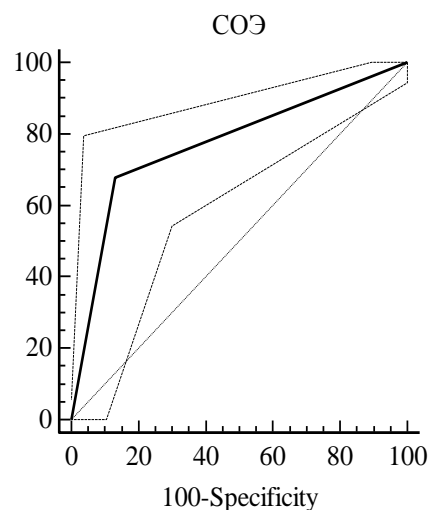


Рисунок 3 — Диагностическая значимость скорости оседания эритроцитов в выявлении органической патологии кишечника

Чувствительность этого маркера в выявлении органической патологии кишечника составила 67,78 % (95 % ДИ: 57,10–77,20), специфичность — 86,96 % (95 % ДИ: 73,70–95,00), ОППР — 5,20, ОПОР — 0,37, ППЦ — 91,00 %, ОПЦ — 58,00 % и ППК $0,774 \pm 0,0396$.

При изучении возможности диагностики органической патологии кишечника на основе фекального лактоферрина доказано, что медиана его значений для больных органической

патологией составила 32,9 мкг/г (95 % ДИ: 26,66–38,63), для пациентов с синдромом раздраженного кишечника — 3,26 мкг/г (95 % ДИ: 1,74–10,31). Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,0001$).

Медианы значений фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника представлены на рисунке 4.

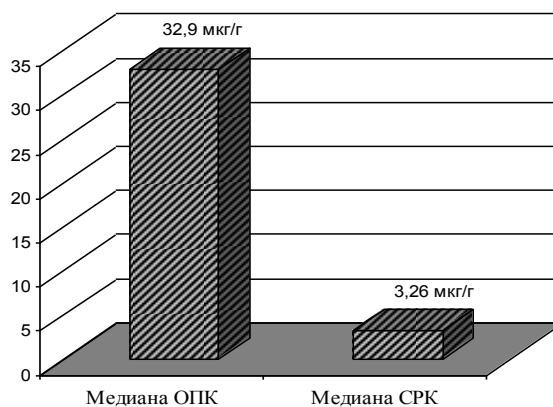


Рисунок 4 — Медианы значений фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника

ROC-анализ показал, что тест на основе фекального лактоферрина в диагностике органической патологии кишечника обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне $0,931 \pm 0,021$.

ROC-кривая диагностической значимости фекального лактоферрина в выявлении органической патологии кишечника представлена на рисунке 5.

Для анализа выбрана точка отсечения для фекального лактоферрина на уровне 15,25 мкг/г, как наиболее оптимально отражающая соот-

ношение чувствительности и специфичности. Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 77 из 90 пациентов с органической патологией кишечника, отрицательная — у 40 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,000001$).

Распределение уровней фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника при точке разделения 15,25 мкг/г представлена на рисунке 6.

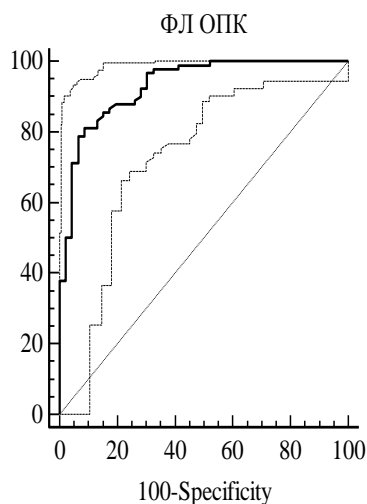


Рисунок 5 — Диагностическая значимость фекального лактоферрина в выявлении органической патологии кишечника

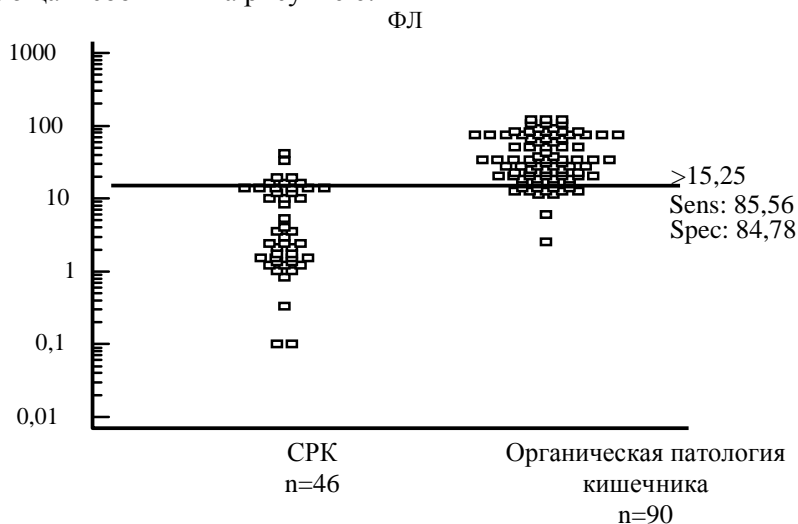


Рисунок 6 — Распределение уровней фекального лактоферрина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника при точке разделения 15,25 мкг/г

Чувствительность маркера составила 85,56 % (95 % ДИ: 76,60–92,10), специфичность — 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), ОППР — 5,62, ОПОР — 0,17, ППЦ — 91,70 %, ОПЦ — 75,00 %.

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных маркеров в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника путем сравнения ППК установлено, что фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале превосходили по диагностической значимости симптомы тревоги ($p = 0,0024$ и $p = 0,0055$ соответственно) и СОЭ ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). По отношению к иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале диагностическая значимость фекального лактоферрина имела тенденцию к повышению, которая статистической значимости не достигла ($p = 0,763$). Между симптомами тревоги и СОЭ статистические достоверные различия по этому показателю не установлены ($p = 0,574$).

Проба на фекальный лактоферрин не имела статистически значимых различий в чувствительности по сравнению с симптомами тревоги ($p = 0,43$) и иммунохимическим тестом на

скрытую кровь в кале ($p = 1,00$), но превосходила по этому показателю СОЭ ($p = 0,0077$). Симптомы тревоги не имели статистических различий в чувствительности по сравнению с СОЭ ($p = 0,089$). Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале не отличался от симптомов тревоги ($p = 0,56$), но превосходил по этому показателю СОЭ ($p = 0,0138$).

По специфичности фекальный лактоферрин не имел статистических различий по сравнению с симптомами тревоги ($p = 0,57$) и СОЭ ($p = 1,00$), но уступал по этому показателю иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале ($p = 0,026$). Специфичность иммунохимического теста на скрытую кровь в кале была выше по сравнению с симптомами тревоги ($p = 0,0025$) и СОЭ ($p = 0,026$). Симптомы тревоги по этому показателю не отличались от СОЭ ($p = 0,57$).

Таким образом, нами впервые проведена дифференциальная диагностика органической и функциональной патологии кишечника на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости традиционных клинических и лабораторных маркеров этого заболевания — симптомов тревоги и СОЭ, а также иммунохимического теста на скрытую

кровь в кале и фекального лактоферрина. Установлено, что наиболее эффективными маркерами органической патологии кишечника являлись фекальный лактоферрин и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. По диагностической значимости они превосходили ее традиционные маркеры: клинические проявления, представленные симптомами тревоги и СОЭ. Фекальный лактоферрин устойчив к протеолизу, циклам замораживания и оттаивания [3]. Маркеры просты, доступны и безопасны для пациента. Они могут в большинстве случаев избавить пациента от дорогостоящего, трудоемкого и небезопасного эндоскопического исследования, без которого в отсутствие видимых примесей крови в кале отличить органическую и функциональную патологию кишечника практически невозможно. В то же время дифференциальная диагностика между органической и функциональной патологией кишечника крайне необходима, так как эти заболевания имеют различные патофизиологические механизмы развития и отличаются по прогнозу. Если органические заболевания кишечника несут безусловную опасность для жизни пациента, требуют активного и длительного лечения, в том числе в ряде случаев и хирургического вмешательства, то синдром раздраженного кишечника имеет благоприятный прогноз, и больной зачастую нуждается лишь в ликвидации стресса и некоторых диетических ограничениях. Сокращение проводимых эндоскопических исследований, безусловно, приведет к положительному экономическому эффекту, так как боль в животе и расстройство стула, встречающиеся при органической и функциональной патологии кишечника, являются и наиболее распространенными причинами обращения пациентов за медицинской помощью.

Мы не нашли в литературных источниках результаты выявления фекального лактоферрина в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника. Однако похожие результаты получили в своем исследовании Schorper A. M. с соавторами, которые доказали, что наиболее эффективными маркерами в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний и синдрома раздраженного кишечника являлись

фекальные калпротектин и лактоферрин. Они превзошли по этому показателю иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, С-реактивный белок и уровень лейкоцитов в периферической крови [4]. Авторы подтвердили полученные результаты в другом своем исследовании, показав эффективность тех же маркеров в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника, инфекционного и ишемического колитов с синдромом раздраженного кишечника [5].

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

1. В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника наиболее высокую диагностическую значимость показали фекальный лактоферрин ($0,931 \pm 0,021$) и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале ($0,922 \pm 0,0224$). Они превосходили по этому показателю симптомы тревоги ($p = 0,002$ и $p = 0,005$ соответственно) и СОЭ ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно).

2. Чувствительность фекального лактоферрина составила 85,56 % (95 % ДИ: 70,80–87,30), специфичность — 84,78 % (95 % ДИ: 71,10–93,60), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале — 84,44 % (95 % ДИ: 75,30–91,20) и 100,00 % (95 % ДИ: 92,20–100,00) соответственно. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

3. Фекальный лактоферрин имел тенденцию к повышению чувствительности по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p = 1,00$), но уступал ему по специфичности ($p = 0,026$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Clinical, biological and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis / A. Bitton [et al.] // *Gastroenterology*. — 2001. — № 120. — P. 13–20.
2. Tibble, J. A. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation / J. A. Tibble, I. Bjarnason // *Drugs Today (Barc)*. — 2001. — № 37. — P. 85–96.
3. Gisbert, J. P. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease / J. P. Gisbert, A. G. McNicholl, F. Comolunghi // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — № 15 (11). — P. 1746–1754.
4. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies / A. M. Schoepfer [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2008. — № 14. — P. 32–39.
5. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis / A. M. Schoepfer [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. — 2007. — № 50. — P. 1697–1706.

Поступила 20.08.2010

УДК 616.36–002.2:613.7

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ НСВ-ИНФЕКЦИЕЙ

В. М. Мицура

Гомельский государственный медицинский университет

Были изучены показатели качества жизни с помощью анкеты SF-36 у 223 пациентов с хронической НСВ-инфекцией. Показатели качества жизни оценивались в зависимости от стадии заболевания (хронический гепатит или цирроз печени), пола, сроков с момента инфицирования, уровней АЛТ, злоупотребления алкоголем, а также в динамике интерферонотерапии.

Ключевые слова: хроническая НСВ-инфекция, качество жизни.