

Таблица 4 — Окультное метастазирование после elective ЛТ и без нее

Стадия РНГ	Elective ЛТ не проводилась	Elective ЛТ проводилась
T1N0M0	10/193 (5,2 %)	0/4 —
T2N0M0	6/75 (8,0 %)	2/38 (5,3 %)
T3N0M0	1/6 (16,7 %)	1/26 (3,8 %)
T4N0M0	—	0/1 —

**Выводы**

1. Частота локальных рецидивов при близкофокусной рентгенотерапии и контактной лучевой терапии РНГ в нашем материале не имели достоверных различий при стадии T1-2N0M0.

2. Длительность острой лучевой реакции при близкофокусной рентгенотерапии составляла более 60 суток достоверно чаще, чем при контактной лучевой терапии.

3. Поздние лучевые повреждения 1 степени развивались достоверно чаще после контактной лучевой терапии, чем при близкофокусной рентгенотерапии РНГ стадии T2N0M0. Частота поздних лучевых повреждений 2 и 3 степени не имеет достоверных различий в зависимости от метода ЛТ и стадии РНГ. Поздние лучевые повреждения 4 степени развивались достоверно чаще после близкофокусной

рентгенотерапии, чем контактной лучевой терапии при РНГ стадии T1-2N0M0.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Залуцкий, И. В. Опухоли губы / И. В. Залуцкий, А. Г. Жуковец // Клиническая онкология: справ. пособие / С. З. Фрадкин [и др.]; под ред. С. З. Фрадкина, И. В. Залуцкого. — Минск: Беларусь, 2003. — С. 299–304.
2. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Медицина, 2000. — С. 126–141.
3. Трапезников, Н. Н. Онкология / Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн. — М.: Медицина, 1992. — С. 124–136.
4. Цыбырнэ, Г. А. Рак нижней губы / Г. А. Цыбырнэ, Н. М. Годорожа. — Кишинев: Штиинца, 1978. — 116 с.
5. Baker, S. R. Squamous Cancer of the Lip / S. R. Baker // Curr. Ther. Otolaryngol.-Head and Neck Surg. — 1982–1983. — P. 155–158.
6. Fitzpatrick, P. J. Cancer of the Lip / P. J. Fitzpatrick // J. Otolaryngol. — 1984. — № 13. — P. 32–36.
7. Oral Cavity Cancer / R. W. Hinermann [et al.] // Clinical Radiation Oncology, — Gundersson & Tepper, Second Edition. — 2002. — P. 640–644.
8. Vaness, M. Lip Cancer / M. Vaness // Australes J. Dermatol. — 2001. — № 42. — P. 30–32.
9. Wang, C. C. Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms: Indications, Techniques and Results / C. C. Wang // Littleton, MA, John Wright — PSG. — 1983.

Поступила 13.01.2011

УДК 616.34-002-006-07:616.155.34

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА НА ОСНОВЕ ЛАКТОФЕРРИНА И КАЛПРОТЕКТИНА

Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

Целью исследования явилась сравнительная оценка возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и фекального калпротектина. В группу исследования вошли 40 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 45 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 19 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). Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия. Установлено, что диагностическая значимость фекального калпротектина в диагностике колоректального рака (ППК: 0,945 ± 0,0262) и язвенного колита (ППК: 0,893 ± 0,032) не отличалась от лактоферрина ( $p = 0,9547$  и  $p = 0,9645$  соответственно). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (ППК: 0,938 ± 0,0207;  $p = 0,8124$ ).

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

## COMPARATIVE EVALUATION IDENTIFICATION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND TUMOR ON THE BASIS OF LACTOFERRIN AND CALPROTECTIN

E. I. Mikhaylova, N. V. Filipenko

Gomel State Medical University

The study was a comparative evaluation of the identification of inflammatory bowel disease and tumor on the basis of fecal lactoferrin and fecal calprotectin. 40 patients with colorectal cancer, 52 patients with ulcerative colitis, 45 patients with irritable bowel syndrome and 19 healthy volunteers are included in study group. Diagnoses were exposed on the basis of clinical, laboratory, endoscopic and morphological data. Healthy volunteers had no symptoms of bowel disease and were not subjected to abdominal surgical interventions. Active ulcerative colitis was assessed by an index Schroeder (Mayo Clinic UC DAI). Lactoferrin was determined in stool samples taken from a stool, enzyme immunoassay (ELISA) using kits ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). Calprotectin were determined in stool samples of patients taken from a stool, immunofluorescence analysis using a standard set of firm «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Germany. Established that the diagnostic value of faecal calprotectin in the diagnosis of colorectal cancer (AUC:  $0,945 \pm 0,0262$ ) and ulcerative colitis (AUC:  $0,893 \pm 0,032$ ) did not differ from lactoferrin ( $p = 0,9547$  and  $p = 0,9645$  respectively). In the differential diagnosis of organic and functional bowel disease markers also had no reliable statistical differences on this parameter (AUC:  $0,938 \pm 0,0207$ ;  $p = 0,8124$ ).

**Key words:** ulcerative colitis, non-invasive diagnostic, faecal calprotectin, faecal lactoferrin, colorectal cancer, immunochemical test for occult blood in feces.

### **Введение**

Калпротектин — белок, содержащийся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Биологическая роль маркера до конца не выяснена, но имеются данные о его антимикробной, кальций-связывающей и регуляторной активности. Основным моментом, на котором было сфокусировано внимание большинства исследователей, являлось разграничение функциональной и органической патологии кишечника. Фекальный калпротектин считается более точным индикатором патологического процесса в кишечнике, чем СРБ и СОЭ и, по мнению большинства гастроэнтерологов, позволяет эффективно исключить органическую патологию кишечника [1].

### **Цель**

Произвести сравнительную оценку возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и фекального калпротектина.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование вошли 40 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 45 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 19 здоровых добровольцев. Органическая патология кишечника представлена колоректальным раком (40 больных) и активным язвенным колитом (42 пациента). Причиной введения в исследование активной формы воспалительного процесса явились прогноз заболевания и необходимость в проведении срочной адекватной терапии.

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). Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium). 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). Сопоставление двух независимых групп по качественному (бинарному) признаку произведено с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При изучении возможности диагностики колоректального рака на основе фекального калпротектина получена ROC-кривая диагностической значимости маркера, представленная на рисунке 1.

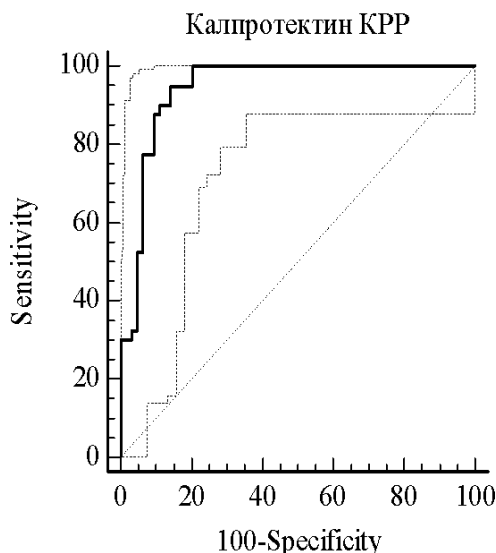


Рисунок 1 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в выявлении рака толстой кишки

ROC-анализ показал, что тест на основе фекального калпротектина в диагностике колоректального рака обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне  $0,945 \pm 0,0262$ .

Для последующего анализа для фекального калпротектина выбрана точка отсечения на уровне 65,15 мкг/г. Она наиболее оптимально отражала соотношение чувствительности и специфичности.

Чувствительность маркера соответствовала 77,50 % (95 % ДИ: 61,50–89,10), специфичность — 93,75 % (95 % ДИ: 84,70–98,20), ОППР — 12,40, ОПОР — 0,24, ППЦ — 88,60 %, ОПЦ — 87,00 %.

Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 31 из 40 пациентов с

колоректальным раком, отрицательная — у 40 из 45 больных синдромом раздраженного кишечника и у всех 19 здоровых добровольцев. Уровень фекального калпротектина был выше у больных колоректальным раком по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ( $p < 0,0001$ ) и здоровыми добровольцами ( $p < 0,0001$ ). Статистические значимые различия в значениях маркера не установлены между группой больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ( $p = 0,2548$ ).

Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с колоректальным раком и в контрольной группе представлено на рисунке 2.



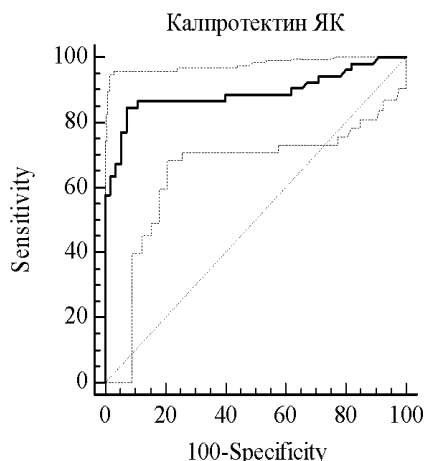
Рисунок 2 — Распределение уровня фекального калпротектина в исследуемых группах

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных маркеров в неинвазивной диагностике колоректального рака путем сравнения ППК установлено, что достоверные статистические различия между лактоферрином и калпротектином

по этому показателю отсутствовали ( $p = 0,9547$ ). Проба на фекальный лактоферрин в диагностике рака толстой кишки не отличалась от фекального калпротектина ни по чувствительности ( $p = 1,00$ ), ни по специфичности ( $p = 0,767798$ ).

При изучении возможности диагностики язвенного колита на основе фекального калпротек-

тина получена ROC-кривая диагностической значимости маркера, представленная на рисунке 3.



**Рисунок 3 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в выявлении язвенного колита**

Тест на основе фекального калпротектина в диагностике язвенного колита обладал умеренной диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне  $0,893 \pm 0,032$ . Чувствительность маркера соответствовала 84,62 % (95 % ДИ: 71,90–93,10), специфичность — 93,75 % (95 % ДИ: 84,70–98,20), ОППР — 13,54, ОПОР — 0,16, ППЦ — 91,70 %, ОПЦ — 88,20 %.

Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 44 из 52 пациентов с язвенным колитом, отрицательная — у 40 из 45 больных синдромом раздраженного кишеч-

ника и у всех 19 здоровых добровольцев. Уровень фекального калпротектина был выше у больных язвенным колитом по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ( $p < 0,0001$ ) и здоровыми добровольцами ( $p < 0,0001$ ). Статистически значимые различия в значениях маркера не установлены между группой больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ( $p = 0,2548$ ).

Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с язвенным колитом и в контрольной группе представлено на рисунке 4.



**Рисунок 4 — Распределение уровня фекального калпротектина в исследуемых группах**

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости лактоферрина и калпротектина в неинвазивной диагностике язвенного колита путем сравнения ППК установлено, что достоверные статистические различия между маркерами по этому показателю отсутствовали ( $p = 0,9645$ ). Проба на фекальный лактоферрин не имела статистически значимых разли-

чий в чувствительности по сравнению с фекальным калпротектином ( $p = 0,612673$ ).

При изучении возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника на основе фекального калпротектина получена ROC-кривая диагностической значимости маркера, представленная на рисунке 5.

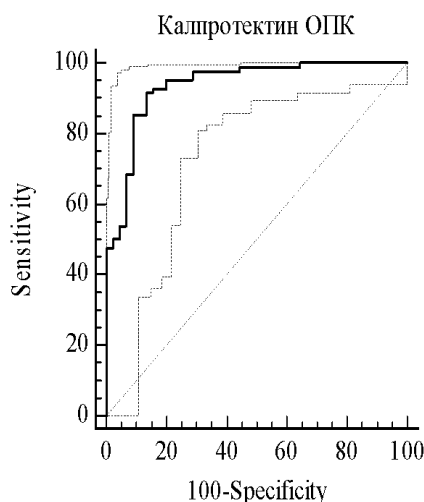


Рисунок 5 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в выявлении органической патологии кишечника

ROC-анализ показал, что тест на основе фекального калпротектина в диагностике органической патологии кишечника обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне  $0,938 \pm 0,0207$ . Чувствительность маркера при точке разделения на уровне 65,15 мкг/г составила 85,37 % (95 % ДИ: 75,80–92,20), специфичность — 91,11 % (95 % ДИ: 78,80–97,50), ОППР — 9,60, ОПОР — 0,16, ППЦ — 94,60 %, ОПЦ — 77,40 %.

Положительная проба на основе определения фекального калпротектина выявлена у 70 из 82 пациентов с органической патологией кишечника, отрицательная — у 41 из 45 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ( $p < 0,000001$ ).

Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с органической патологией кишечника и в контрольной группе представлено на рисунке 6.

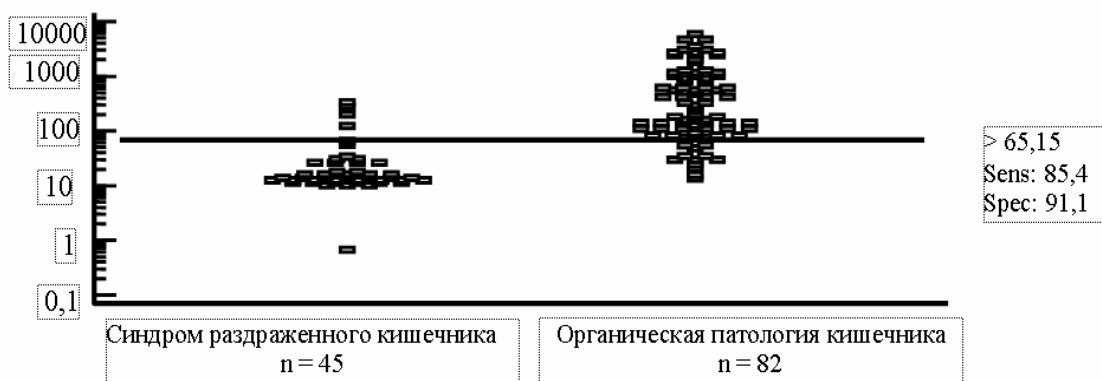


Рисунок 6 — Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости лактоферрина и калпротектина в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника путем сравнения ППК установлено, что статистические достоверные различия по этому показателю между маркерами отсутствовали ( $p = 0,8124$ ). Проба на фекальный лактоферрин не имела достоверных статистических различий в чувствительности по сравнению с фекальным калпротектином ( $p = 1,00$ ). Фекальный лактоферрин не отличался по

специфичности от фекального калпротектина ( $p = 0,739418$ ).

Таким образом, впервые проведена сравнительная оценка возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе лактоферрина и калпротектина. Установлено, что маркеры в выявлении язвенного колита и колоректального рака не отличались друг от друга по диагностической значимости. Калпротектин и лактоферрин одинаково успешно позволяли проводить дифференциальную диагностику органической и функциональ-

ной патологии кишечника. Маркеры обладали высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении воспалительной и опухолевой патологии кишечника и по этим показателям не отличались друг от друга. Однако доступность и относительная дешевизна наборов для определения фекального лактоферрина по отношению к калпротектину делала маркер предпочтительным для использования в практической медицине.

В литературных источниках мы не нашли аналогичных исследований, касающихся проведения сравнительной оценки возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе определения в фекалиях пациентов двух цитоплазматических белков нейтрофилов — калпротектина и лактоферрина. Однако полученные нами данные о чувствительности фекального калпротектина для колоректального рака и язвенного колита согласуются с данными других авторов. Согласно литературным сведениям, этот показатель для опухолевых заболеваний варьирует от 64 до 80 %, для воспалительных процессов — от 78 до 92 % [1–5]. Ряд авторов также указывает на эффективность применения фекального калпротектина в дифференциальной диагностике органических заболеваний и синдрома раздраженного кишечника [6, 7]. По их мнению, повышенный уровень маркера позволяет с уверенностью предполагать о наличии в кишечнике воспалительной и опухолевой патологии этого органа. Например, S. E. Saadany и соавторы доказали, что уровень фекального калпротектина > 50 мкг/г обладает чувствительностью в выявлении органических заболеваний кишечника на уровне 100 %, а специфичностью — 92 % [8]. В то же время J. A. Tibble и соавторы обосновали превосходство диагностической значимости фекального калпротектина в выявлении органической патологии кишечника и показали, что отношение шансов для положительных Римских критериев составляет 13,3 (95 % ДИ: 8,9/20,0), фекального калпротектина — 27,8 (95 % ДИ: 17,6/43,7;  $p < 0,0001$ ), для СРБ — 4,2 (95 % ДИ: 2,9/6,1;  $p < 0,0001$ ) и для СОЭ — 3,2 (95 % ДИ: 2,2/4,6;  $p < 0,0001$ ) [9].

Данные по диагностической значимости фекального лактоферрина в диагностике воспалительной и опухолевой патологии кишечника представлены в наших предыдущих статьях [10, 11, 12].

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

1. Диагностическая значимость фекального калпротектина в диагностике колоректального рака (ППК:  $0,945 \pm 0,0262$ ) и язвенного колита (ППК:  $0,893 \pm 0,032$ ) не отличалась от лактоферрина ( $p = 0,9547$  и  $p = 0,9645$  соответственно). В дифференциальной диагностике

органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (ППК:  $0,938 \pm 0,0207$ ;  $p = 0,8124$ ).

2. Фекальный калпротектин не отличался по чувствительности от лактоферрина в диагностике колоректального рака (77,50 %; 95 % ДИ: 61,50–89,10;  $p = 1,00$ ) и язвенного колита (84,62 %; 95 % ДИ: 71,90–93,10;  $p = 0,612673$ ). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (85,37 %; 95 % ДИ: 75,80–92,20;  $p = 1,00$ ).

3. В выявлении колоректального рака и язвенного колита фекальный калпротектин не отличался по специфичности от лактоферрина (93,75 %; 95 % ДИ: 84,70–98,20;  $p = 0,767798$ ). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (91,11 %; 95 % ДИ: 78,80–97,50;  $p = 0,739418$ ).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology / S. Dolwani [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — № 20. — P. 615–621.
2. Testing for fecal calprotectin in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSureOBT) / G. Hoff [et al.] // Gut. — 2004. — № 53. — P. 1329–1333.
3. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method / B. John [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — № 36. — P. 291–296.
4. Screening of First Degree Relatives of Patients Operated for Colorectal cancer: evaluation of Calprotectin vs Hemoclit II / J. Kristinsson [et al.] // Digestion. — 2001. — № 64. — P. 104–110.
5. Konikoff, M. R. Role of fecal calprotectin as a Biomarker of intestinal inflammation in Inflammatory Bowel Disease / M. R. Konikoff // Inflamm. Bowel Dis. — 2006. — Vol. 12. — P. 524–534.
6. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma / J. Tibble [et al.] // Gut. — 2001. — Vol. 49, № 3. — P. 402–408.
7. Kristinsson, J. Fecal calprotectin concentration in patients with colorectal carcinoma // J. Kristinsson // Dis. Colon Rectum. — 1998. — № 41. — P. 316–321.
8. Fecal Calprotectin as a Marker in Differentiating Irritable Bowel Syndrome from Organic Intestinal Disease [Electronic recourse] // S. E. Saadany [et al.]. — Mode of access: <http://knol.google.com/k/sherif-el-saadany/fecal-calprotectin-as-a-marker-in/i2p6c6e8rrui/7#>. — Date of access: 12.06.2009.
9. Use of surrogate markers of intestinal inflammation and Rome criteria to distinguish organic from non-organic intestinal disease / J. A. Tibble [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 2. — P. 450–460.
10. Филипенко, Н. В. Неинвазивная диагностика колоректального рака на основе фекального лактоферрина / Н. В. Филипенко // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — №2 (24). — С. 143–148.
11. Михайлова, Е. И. 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 // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 3 (25). — С. 21–25.
12. 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 28.02.2011