

УДК 616.318-006.6-039.19-039.3

МНОГОЭТАПНАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ**¹Бурцев Д.В., ²Максимов А.Ю., ³Ильяшенко М.Г., ³Тарасова Г.Н.**¹ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр»,
Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru;²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Минздравсоцразвития e-mail: rnioi@list.ru;³ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»,
Ростов-на-Дону, e-mail: maha-03@mail.ru

Статья посвящена изучению среди пациентов с положительным результатом теста на кровь в стуле распространенности воспалительных и опухолевых заболеваний кишечника и оценке их взаимосвязи. У 2462 пациентов проводили анализ кала на скрытую кровь, колоноскопию, гистологическое исследование биоптатов и определение уровня фекального кальпротектина. В результате исследования установлено, что у больных с положительным результатом теста на скрытую кровь в стуле в структуре заболеваний преобладают воспалительные заболевания кишечника (49,1%), доброкачественные новообразования кишки с дисплазией наблюдаются в 25,1%, злокачественные новообразования толстой кишки – в 10,8%. У больных риск колоректального рака сопряжен с наличием воспалительных заболеваний кишечника в анамнезе и уровнем фекального кальпротектина, отражающего степень воспаления и структурных повреждений стенки кишки. При содержании кальпротектина в кале на уровне верхней границы нормы 50 мкг/г риск колоректального рака составлял 0,16%, а при уровне 100 мкг/г, что в 2 раза выше нормы – 50,2% и при 110 мкг/г повышался соответственно до 78,6%.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, рак толстой кишки, диагностика, кальпротектин**THE LARGE INTESTINE INFLAMMATORY AND TUMOR DISEASES MULTI-PHASE SYSTEM DIAGNOSTICS****¹Burtsev D.V., ²Maksimov A.Y., ³Ilyashenko M.G., ³Tarasova G.N.**¹The Regional Consultative-Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru;²The Rostov Institute of the Cancer Research, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru;³The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

This article has been devoted to study of patients with a positive result of the test for blood in the stool, the incidence of inflammatory bowel disease and cancer and their relationship evaluation. The fecal occult blood test, the colonoscopy, histological study of the biopsy materials, the tissue sampling, and the faecal calprotectin level determination have been analyzed in 2,462 patients. The study has been found, that patients with a positive test result for occult blood in the stool in the structure of disease are prevailed of the inflammatory bowel diseases (e.g. 49,1%), the benign neoplasms colon dysplasia are observed in 25,1%, the malignant neoplasm of the colon-in 10,8%. In the patients of the colorectal cancer risk is associated with the presence of inflammatory bowel diseases of in the history, and the faecal calprotectin level, having reflected the degree of inflammation and structural damage of the intestine the walls. When the calprotectin content in fe-ces at the level of the upper bound of the norm of 50 µg/g, the colorectal cancer risk has been made up 0,16%, and at the level of 100 µg/g, which is 2 times higher than the normal – 50,2%, and at 110 µg/g it has been increased, respectively, up to 78,6%.

Keywords: inflammatory bowel disease, colon cancer, diagnosis, calprotectin

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) повышают риск развития рака толстой кишки, особенно если неспецифический язвенный колит длится более 10 лет. Недавние исследования показали, что болезнь Крона на 5–10% повышает риск раковых заболеваний [2]. Однако окончательно степень риска колоректального рака (КРР) при ВЗК еще не определена. Так, исследование, проведенное британскими учеными, охватило 624 больных с воспалительными заболеваниями кишечника и выявило, что только у 3,5% больных развился рак толстой и прямой кишки, хотя прогнозируемое количество было в 7 раз больше [8]. Возраст пациентов, у которых был выявлен КРР после длительного течения ВЗК, в среднем составлял 41 год с колебанием в диапазоне от

20 до 74 лет. При этом рак прямой кишки встречался в 22% случаев при прогнозе 38% [8]. Вероятно, из множества факторов, влияющих на риск малигнизации при ВЗК, наиболее значимый – возраст больного.

Считается, что длительность течения язвенного колита является следующим определяющим фактором возможности развития аденокарциномы толстой кишки. Рак чаще развивается у больных с панколитом (13%), чем у больных с воспалением левой части поперечно-ободочной кишки (5%). У последних рак развивается в среднем на 10 лет позже. В первые 10 лет ВЗК частота возникновения КРР составляет 1% и в дальнейшем прогрессивно увеличивается до 7% через 20 лет течения заболевания, до 16% – через 30 лет и достигает 53% через 40 лет

[4]. Пациенты с болезнью Крона имеют повышенный риск развития КРР, но при этом заболевании рак встречается реже, чем при язвенном колите [2]. Задача своевременного выявления фоновых, предраковых и раковых заболеваний кишки с оценкой риска развития злокачественных заболеваний является актуальной в медицине. Ее разрешение позволит осуществить ряд профилактических мер для предупреждения развития КРР на фоне ВЗК.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось среди пациентов с положительным результатом теста на кровь в стуле выявить распространенность воспалительных и опухолевых заболеваний кишечника, оценить их взаимосвязь и диагностическую ценность лабораторного теста с кальпротектином.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на базе ГБУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» с 2008 по 2011 г. На первом этапе скрининга больным проводили анализ кала на скрытую кровь с помощью *фотометрического анализатора Sentifob и теста FOB Gold*. Тест FOB Gold позволял точно определить количественное содержание гемоглобина в кале без предварительного придерживания пациентами диеты. Метод основан на реакции агглютинации антиген-антитело между присутствующим в образце гемоглобином человека и анти-гемоглобин-антителом на латексных частицах. Агглютинация измерялась как увеличение при абсорбции в 570 нм, единица которой пропорциональна количеству гемоглобина человека в образце. Данный тест является полностью автоматическим. Специальная пробирка для сбора образцов разработана как прибор для сбора и одновременно как гигиеничный и практичный контейнер для образцов, помещаемый прямо в биохимические контрольные приборы.

2462 пациента с положительным результатом теста на скрытую кровь в стуле направлялись на колоноскопию. В результате проведения колоноскопии забирались биоптаты кишки для последующего гистологического анализа. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, проводили световую микроскопию.

У больных с верифицированным диагнозом изучали сопряжение между ВЗК в анамнезе и развитием злокачественных новообразований толстой кишки. У больных с воспалительными и доброкачественными заболеваниями кишки определяли содержание фекального кальпротектина. Количественное определение содержания кальпротектина в образцах стула проводили иммуноферментным анализом (ELISA) с помощью стандартных наборов Buhlmann (Швейцария). Уровень кальпротектина при ВЗК оценивали в зависимости от клинической активности колита. Клиническую активность колита оценивали с помощью балльной шкалы D. Rachmilewitz (1989). Сумма баллов от 0 до 4 соответствовала ремиссии заболевания, 5–10 баллов – низкой, 11–15 баллов – средней и более 16 баллов – высокой степени клинической активности неспецифического колита.

У пациентов с КРР и положительным анамнезом в отношении ВЗК дополнительно оценивали значимость уровня кальпротектина в отношении риска КРР с помощью логистического регрессионного анализа.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди больных с положительным результатом анализа на скрытую кровь в стуле по результатам гистологического исследования биоптатов кишки, полученных при колоноскопии, была выявлена структура воспалительных и опухолевых заболеваний кишки (табл. 1).

Таблица 1

Структура воспалительных и опухолевых заболеваний у больных с положительным результатом анализа на скрытую кровь в стуле

| Наименование выявленной патологии | 2008 г. | | 2009 г. | | 2010 г. | | 2011 г. | | Всего | |
|--|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|-------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ВЗК | 298 | 50,2 | 335 | 52,4 | 312 | 47,5 | 265 | 46,3 | 1210 | 49,1 |
| Гиперпластический полип кишки | 46 | 7,7 | 80 | 12,5 | 53 | 8,1 | 38 | 6,6 | 217 | 8,8 |
| Кишечные сращения (спайки) с непроходимостью | 1 | 0,2 | - | | 1 | 0,2 | 1 | 0,2 | 3 | 0,1 |
| Хроническая трещина заднего прохода | 1 | 0,2 | 2 | 0,3 | 3 | 0,5 | 2 | 0,3 | 8 | 0,3 |
| Полип прямой кишки | 11 | 1,9 | 25 | 3,9 | 17 | 2,6 | 18 | 3,1 | 71 | 2,9 |
| Полип анального канала | 2 | 0,3 | 1 | 0,2 | 14 | 2,1 | 11 | 1,9 | 28 | 1,1 |
| Доброкачественное новообразование кишки с дисплазией | 174 | 29,3 | 125 | 19,6 | 151 | 23,0 | 168 | 29,4 | 618 | 25,1 |
| Злокачественное новообразование кишки | 56 | 9,4 | 65 | 10,2 | 76 | 11,6 | 68 | 11,9 | 265 | 10,8 |
| Болезнь кишечника неуточненная | 5 | 0,8 | 6 | 0,9 | 30 | 4,6 | 1 | 0,2 | 42 | 1,7 |
| Итого | 594 | 100 | 639 | 100 | 657 | 100 | 572 | 100 | 2462 | 100 |

В половине случаев при положительном результате теста на скрытую кровь среди пациентов выявлялись ВЗК: 2008 г. – в 50,2%, 2009 г. – в 52,4%, 2010 г. – в 47,5%, 2011 г. – в 46,3%. Злокачественные новообразования толстой кишки были выявлены в одной десятой случаев, – в целом за 2008–2011 гг. в 10,8%. Доброкачественные новообразования кишки с дисплазией наблюдались у одной трети пациентов: 2008 г. – в 29,3%, 2009 г. – в 19,6%, 2010 г. – в 23%, 2011 г. – в 29,4%.

Среди 265 больных со злокачественными новообразованиями толстой кишки 32 (12,1%) пациента указывали на ВЗК в анамнезе. Сопряжение между ВЗК и КРР было значимым, на что указывал коэффициент сопряжения Пирсона 132,6 ($p < 0,001$).

Новым маркером, позволяющим дифференцировать органические и функциональные кишечные заболевания, является фекальный кальпротектин [1]. Кальпротектин высвобождается из нейтрофилов и тканевых макрофагов во время их активации или гибели и вовлекается в активный

воспалительный процесс. Кроме того, он обнаруживается в моноцитах и в илеальных эозинофилах. При иммунном ответе на воспалительный процесс в кишечнике с участием нейтрофилов кальпротектин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови [3]. Кальпротектин является стабильным химическим веществом и медленно разлагается протеазами микроорганизмов. В результате прямое обнаружение кальпротектина в кале проясняет степень воспалительного иммунного ответа в различных регионах ЖКТ [5]. У здоровых людей «нормальные» уровни кальпротектина в стуле ≤ 50 мг/г [7]. Значительно повышенные концентрации отмечаются при ВЗК, бактериальных инфекциях ЖКТ, дивертикулитах и онкологических заболеваниях, постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств [8].

Содержание фекального кальпротектина (мкг/г) у больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями толстой кишки отражено в табл. 2.

Таблица 2

Содержание фекального кальпротектина (мкг/г) у больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями толстой кишки

| | M ± m | Me [25;75] |
|--|--------------|---------------|
| Больные с ВЗК: в т.ч. | 238,8 ± 5,7* | 235 [221;257] |
| Ремиссия (n = 4) | 85,3 ± 3,2 | 86 [75;94] |
| Низкая активность (n = 7) | 120,7 ± 7,4* | 120 [108;133] |
| Умеренная активность (n = 21) | 264,5 ± 6,2* | 265 [243;276] |
| Больные с доброкачественными опухолями кишки (n = 27) | 78,9 ± 3,7 | 77 [64;89] |
| Больные со злокачественными опухолями кишки (n = 39): в т.ч. | 95,5 ± 5,4 | [82;106] |
| с анамнезом ВЗК (n = 16) | 114,4 ± 4,9 | 116 [103;128] |
| без указания на ВЗК (n = 23) | 63,7 ± 4,8 | 62 [56;74] |

Примечание. M ± m – средняя выборочная и ошибка средней, Me – медиана, [25;75] – значения нижнего и верхнего квартилей, * – достоверные отличия по сравнению с больными с доброкачественными опухолями при $p < 0,001$, † – достоверные отличия по сравнению с пациентами со злокачественными опухолями при $p < 0,001$.

Средние концентрации кальпротектина в образцах кала у больных ВЗК составили $238,8 \pm 5,7$ мкг/г, что было существенно выше ($p < 0,001$) в отличие от аналогичных показателей пациентов с доброкачественными (78,9 ± 3,7 мкг/г) и злокачественными (95,5 ± 5,4 мкг/г) опухолями. При этом значимых различий концентраций кальпротектина у больных в состоянии ремиссии и у пациентов с опухолевыми образованиями кишки не наблюдалось. С повышением клинической активности ВЗК повышался и уровень фекального кальпротектина. Больные в основном были

с умеренной активностью неспецифического колита. У пациенток с КРР и ВЗК в анамнезе уровень фекального кальпротектина был на 79,6% ($p < 0,05$) выше по сравнению с больными КРР при отсутствии ВЗК в анамнезе.

Проведение статистического анализа позволило установить достоверное влияние уровня фекального кальпротектина у больных ВЗК на риск развития у них КРР ($\chi^2 = 8,95$, $p = 0,003$). Графическая аппроксимация изучаемой зависимости отражена на рисунке, а математическая аппроксимация представлена функцией

$$y = \exp(-12,943 + (,129499) \cdot x) / (1 + \exp(-12,943 + (,129499) \cdot x)),$$

где y – риск КРР, а x – уровень фекального кальпротектина, мкг/г.

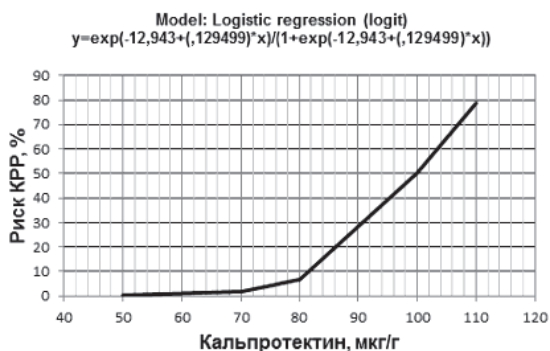


График логит аппроксимации зависимости риска КРР от уровня фекального кальпротектина у больных ВЗК

Согласно установленной зависимости с повышением уровня фекального кальпротектина риск КРР у больных ВЗК повышался (табл. 3): при содержании маркера в кале на уровне верхней границы нормы 50 мкг/г, риск КРР составлял 0,16%, а при уровне 100 мкг/г, что в 2 раза выше нормы – 50,2% и при 110 мкг/г повышался соответственно до 78,6%.

Таблица 3

Риск КРР у больных с ВЗК в анамнезе в зависимости от уровня фекального кальпротектина

| Риск события | Кальпротектин, мкг/г | | | | |
|--------------|----------------------|-----|-----|------|------|
| | 50 | 70 | 80 | 100 | 110 |
| Риск КРР (%) | 0,16 | 2,0 | 7,0 | 50,2 | 78,6 |

Таким образом, маркер воспаления и структурных повреждений кишки кальпротектин предоставляет дополнительную информацию о риске КРР у больных ВЗК.

Выводы

1. У больных с положительным результатом теста на скрытую кровь в стуле в структуре заболеваний преобладают ВЗК (49,1%), доброкачественные новообразования кишки с дисплазией наблюдаются в 25,1%, злокачественные новообразования толстой кишки – в 10,8%.

2. У больных риск КРР сопряжен с наличием ВЗК в анамнезе и уровнем фекального кальпротектина, отражающего степень воспаления и структурных повреждений стенки кишки.

Список литературы

1. Возможности кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей // Вопросы

диагностики в педиатрии / А.Г. Кучеренко, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова, О.Ф. Татьяна и др. – 2009. – №1. – С. 42–48.

2. Мейерхардт Дж., Сандерз М. Рак толстой кишки. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 188 с.

3. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. Faecal Calprotectin in Differentiating between Functional and Organic Bowel Diseases // Arab Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 11. – P. 70–73.

4. Kahi C.J., Imperiale T.F., Juliar B.E., Rex D.K. Влияние скрининга с помощью колоноскопии на заболеваемость колоректальным раком и смертность от него // Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание). – 2009. – №2 (6). – P. 425–430.

5. Rhee P.V., Van-De-Vijve E., Fidler V. Faecal Calprotectin for Screening of Patients with Suspected Inflammatory Bowel Disease: Diagnostic Meta-Analysis // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – P. 567–569.

6. Roon A.C.V. Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 803–813.

7. Van Rheine P.F., Van de Vijver E., Fidler V. Faecal Calprotectin a Sign of Inflammatory Bowel Disease // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – P. 33–59.

8. The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England / D. Weller, D. Coleman, R. Robertson, P. Butler et al. // Br. J. Cancer. – 2007. – №97. – P. 1601–1605.

References

1. Kucherenko A.G., Potapov A.S., Cimbalo E.G., Tatjanina O.F. *Voprosy diagnostiki v pe-diatrii*, 2009, no. 1, pp. 42–48.

2. Mejerhardt Dzh., Sanderz M. Rak tolstoj kishki [Colon cancer]. Moscow, Reed Elsilver, 2009. 188 p.

3. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. *Arab Journal of Gastroenterology*, 2010, no. 11, pp. 70–73.

4. Kahi C.J., Imperiale T.F., Juliar B.E., Rex D.K. *Clinical gastroenterology and Hepatology (rus-sian edition)*, 2009, vol. 2, no. 6, pp. 425–430.

5. Rhee P.V., Van-De-Vijve E., Fidler V. *BMJ*, 2010, vol. 341, pp. 567–569.

6. Roon A.C.V. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 102, pp. 803–813.

7. Van Rheine P.F., Van de Vijver E., Fidler V. *BMJ*, 2010, vol. 341, pp. 33–59.

8. Weller D., Coleman D., Robertson R., Butler P. et al. *Br. J. Cancer*, 2007, vol.97, pp. 1601–1605.

Рецензенты:

Касаткин В.Ф., член-корреспондент РАМН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор, заведующий торакоабдоминальным отделением ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону;

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 18.05.2012.