

# Алгоритм использования иммунохимических копротестов в выявлении группы риска наличия колоректального рака и других клинически значимых заболеваний желудочно-кишечного тракта

Н.С. Сергеева<sup>1,2</sup>, Н.В. Маршутина<sup>1</sup>, Е.В. Зенкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава РФ

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

## Stool immunoassay for identification of colorectal cancer and other significant gastrointestinal diseases risk groups

N.S. Sergeeva<sup>1,2</sup>, N.V. Marshutina<sup>1</sup>, Ye.V. Zenkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gertsen Moscow oncological research institute, branch of Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation

<sup>2</sup> State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of healthcare of the Russian Federation

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ диагностической чувствительности трёх копрологических тестов как этапа формирования лабораторного алгоритма выявления групп риска наличия колоректального рака (КРР) и других социально значимых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

**Материал и методы.** С помощью твердофазного иммуноферментного метода исследовано содержание hHb, hHb/Hp и fTu M2-PK в кале 447 человек: условно здоровых доноров ( $n=85$ ); первичных

**Aim of investigation.** To carry out comparative analysis of diagnostic sensitivity of three immunochemical stool tests as a first step of laboratory algorithm to define high risk groups for colorectal cancer (CRC) and other clinically severe diseases of gastrointestinal tract (GIT).

**Material and methods.** Content of hHb, hHb/Hp and fTu M2-PK was investigated by solid-phase immunoenzyme tests in stool samples of 447 patients: 157 primary CRC cases, 121 stomach cancer (SC) patients, 64 ulcerative colitis (UC), 20 colonic polyps

**Сергеева Наталья Сергеевна** — доктор биологических наук, профессор, руководитель отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, профессор кафедры биологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Контактная информация: prognoz.01@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

**Маршутина Нина Викторовна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. Контактная информация: prognoz.06@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

**Marshutina Nina V** — Cand Sc (Biol), senior research associate, department of antineoplastic treatment response prognosis, Gertsen Moscow oncological research institute, branch of Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: prognoz.06@mail.ru; 125284, Moscow, 2<sup>nd</sup> Botkinsky pr., 3

**Зенкина Евгения Викторовна** — младший научный сотрудник отделения прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ. Контактная информация: prognoz.06@mail.ru 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

больных КРР ( $n=157$ ); больных раком желудка — РЖ ( $n=121$ ); пациентов с неспецифическим язвенным колитом — НЯК ( $n=64$ ) и полипами в толстой кишке ( $n=20$ ). В работе использованы следующие значения дискриминационных уровней (ДУ) маркеров: hHb — 2,0 мкг/мл, hHb/Hp — 0,5 мкг/мл, fTu M2-PK — 4,0 ед./мл.

**Результаты.** Тест-системы для выявления в кале hHb и hHb/Hp обладали высокой и схожей чувствительностью для КРР (89,5 и 87,9% соответственно) и НЯК (79,0 и 71,9%). Частота превышения ДУ hHb и hHb/Hp у больных РЖ составила 51,2 и 43,8% соответственно, у пациентов с полипами в толстой кишке — только 20%. Маркёры hHb и hHb/Hp обладали высокой специфичностью в отношении доноров (95,3 и 97,6% соответственно). Анализ корреляции между уровнями hHb и hHb/Hp при КРР свидетельствует о взаимозаменяемости тестов. Чувствительность fTu M2-PK для КРР составила 79,2%, для НЯК — 68,3%, для РЖ — 51,2%, специфичность fTu M2-PK в отношении доноров — 94,7%. Показано, что если считать позитивным результатом повышение уровня хотя бы одного маркера в паре hHb и fTu M2-PK, то чувствительность лабораторного копрологического анализа возрастает для КРР до 95,0%, для НЯК до 83,6% и для РЖ до 69,0% при специфичности 91,3%.

**Выводы.** Сравнительный анализ трёх копрологических тестов (hHb, hHb/Hp и fTu M2-PK) показал, что для формирования группы риска наличия КРР оптимальным является определение уровней hHb и fTu M2-PK в сочетании. Повышение уровня хотя бы одного маркёра из этой пары может быть обусловлено наличием у обследуемого клинически значимых заболеваний органов ЖКТ, включая КРР, и служит основанием для отбора его в группу риска и последующего дообследования пищеварительной системы.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак желудка, иммунохимические копрологические тесты, hHb, hHb/Hp, fTu M2-PK.

(CP) patients and 85 healthy donors. Following cut off levels were used: hHb — 2,0 µg/mL, hHb/Hp — 0,5 µg/mL and fTu M2-PK — 4,0 U/mL.

**Results.** The test systems for hHb and hHb/Hp in stool had high sensitivity, that was similar for CRC (89.5% of and of 87.9%, respectively) and UC (79.0% of and of 71.9%). The rate of exceeding upper thresholds for hHb and hHb/Hp in SC patients was 51.2 and 43.8%, respectively, and only 20% for CP patients. hHb and hHb/Hp markers had high specificity for healthy donors (95.3% of and of 97.6%, respectively). Close correlation between hHb and hHb/Hp indicates that these tests are interchangeable for CRC diagnostics. fTu M2-PK sensitivity was 79.2% for CRC, 68.3% — for UC, 51.2% — for SC and fTu M2-PK-specificity was 94.7% as compared to donors. If elevation of at least one marker in a pair (hHb and fTu M2-PK) will be considered as positivity of the test overall, the sensitivity of laboratory testing rises for CRC to 95.0%, for UC — to 83.6% and for SC — to 69.0% at specificity of 91.3%.

**Conclusions.** Comparative analysis of three stool tests (hHb, hHb/Hp and fTu M2-PK) has shown that the optimal combination for detection of CRC risk groups includes detection of fecal hHb and fTu M2-PK. Increase of at least one marker in this pair may be due to the presence of severe gastrointestinal disease, including CRC, that allows to select patient for subsequent investigation of the digestive system.

**Key words:** colorectal cancer, stomach cancer, ulcerative colitis, colonic polyps, fecal immunochemical test (FIT), hHb, hHb/Hp, fTu M2-PK.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) относится к социально значимым злокачественным новообразованиям, занимающим лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в западных странах, так и в России [1, 4].

При разработке программ для активного выявления ранних форм КРР большое значение придают копрологическим иммунохимическим тестам (FIT — *fecal immunochemical test*), позволяющим с помощью специфических моноклональных антител выявлять скрытую кровь в кале по гемоглобину человека (hHb) и лишенных ряда недостатков биохимических методов [2, 8, 10, 11]. Кроме того, был разработан FIT для выявления в кале комплекса hHb с гаптоглобином (hHb/Hp) [14]. Известно, что комплексирование гемо-

глобина с гаптоглобином является своеобразным защитным механизмом, который ограничивает расщепление гемоглобина под действием пищеварительных ферментов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), тем самым предотвращая потерю железа организмом [13]. По мнению разработчиков копротеста на hHb/Hp, его использование могло бы позволить обнаруживать hHb в кале при кровотечениях не только из нижних, но также из верхних отделов ЖКТ [12, 16].

В кале больных КРР выявлен также ряд других веществ, перспективных для использования в качестве *онкоглобиновых маркеров* (ОМ). Так, известно, что при канцерогенезе наблюдается метаболический атипизм, направленный на обеспечение роста клеток и приспособление их к относительному дефициту кислорода. Один из обязательных этапов этого процесса —

замещение в опухолевых клетках тетрамерной формы *пируваткиназы* (ПК) димерной (М2-ПК). Активность этой изоформы фермента преимущественно в опухолевых тканях явилась обоснованием разработок копротеста для выявления в кале опухолевой формы пируваткиназы М2-типа (fTu M2-ПК) [6, 7, 9, 15].

В настоящее время в ряде западных лабораторий выполняют исследования с целью оценки диагностической чувствительности и специфичности описанных выше копротестов для последующего выбора их оптимальных сочетаний с целью использования в скрининговых программах, направленных на активное выявление КРР [5, 12, 17].

Цель настоящего исследования — провести сравнительный анализ диагностической чувствительности и специфичности (относительно доно-ров) трёх копрологических иммунохимических тестов, используемых для обнаружения hHb, hHb/Нр и fTu M2-ПК, как этап формирования лабораторного алгоритма выявления групп риска наличия КРР и других социально значимых заболеваний ЖКТ.

## Материал и методы исследования

Концентрация hHb, hHb/Нр и fTu M2-ПК в кале оценивали с помощью FIT «Hemoglobin ELISA Kit» и «Hb/Нр—Complex ELISA Kit» (Immundiagnostik AG, Германия), «ScheBo® Tu M2-ПК™ ELISA Stool Test» (ScheBo® Biotech AG, Германия) соответственно. При анализе результатов использовали следующие *дискриминационные уровни* (ДУ) маркёров: hHb 2,0 мкг/мл, hHb/Нр 0,5 мкг/мл [3], fTu M2-ПК 4,0 ед/мл. Объектом исследования были образцы кала 447 человек: 85 условно здоровых доноров; 157 первичных больных КРР: у 17 — I стадия опухолевого процесса,

у 41 — II, у 78 — III и у 21 — IV стадия; 121 больного раком желудка (РЖ): у 26 — I стадия опухолевого процесса, у 20 — II, у 30 — III и у 45 — IV стадия; 64 больных *неспецифическим язвенным колитом* (НЯК): у 13 в стадии обострения — *острый ЯК* (ОЯК) и у 51 в стадии ремиссии — *хронический ЯК* (ХЯК), а также 20 пациентов с полипами в толстой кишке. Забор образцов биоматериала больных осуществляли до выполнения инвазивных диагностических процедур.

Значимость различий между группами по уровням hHb, hHb/Нр и fTu M2-ПК оценивали с помощью непараметрического *U-критерия Манна—Уитни* (U-тест), по частоте встречаемости повышенных значений исследуемых показателей — с использованием критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ -тест); для оценки взаимосвязи параметров использовали тест ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Primer of Biostatistics 4.03, Statistica 6.0. и Microsoft Excel 2010.

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты выявления hHb в кале больных и условно здоровых лиц представлены в табл. 1. Медиана концентраций hHb у здоровых людей не превышала верхнюю границу нормы, лишь у 4 (4,7%) из 85 из них уровень hHb оказался несколько повышенным.

При КРР медиана hHb на два порядка превышала соответствующую величину в группе здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), а максимальные зарегистрированные значения были более чем в 1000 раз выше. В то же время у некоторых больных КРР уровень

Таблица 1

Концентрации hHb в кале обследованных разных групп (ДУ 2,0 мкг/мл)

Группа обследованных	Число обследованных	Диапазон вариации значений hHb, мкг/мл	Медиана hHb, мкг/мл	$p^1$	Доля случаев превышения ДУ, %	$p^2$
Здоровые лица	85	0,4—3,1	0,4	—	4,7 (4/85)	—
Первичный КРР	152	0,4—3284,0	40,0	<0,001*	89,5 (136/152)	<0,001*
НЯК, в том числе:						
ОЯК	13	0,4—3039,0	140,6	<0,001*	92,3 (12/13)	<0,001*
ХЯК	49	1,1—3461,0	33,0	<0,001*	75,5 (37/49)	<0,001*
Полипы в толстой кишке	20	0,4—45,8	0,6	0,062	20,0 (4/20)	0,064
РЖ	121	0,4—3582,0	2,0	<0,001*	50,4 (61/121)	<0,001*

Примечание.  $p^1$  — уровень значимости отличий от группы условно здоровых лиц по критерию Манна—Уитни,  $p^2$  — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.

\*Различия статистически достоверны.

Таблица 2

Концентрация hHb в кале больных КРР разных стадий (ДУ 2,0 мкг/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений hHb, мкг/мл	Медиана hHb, мкг/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	152	0,4–3284,0	40,0	—	89,5 (136/152)	—
I	17	0,4–3189,0	48,9	—	94,1 (16/17)	—
II	40	0,4–3284,0	40,0	0,255	80,0 (32/40)	0,347
III	74	0,4–3209,0	40,0	0,736	94,6 (70/74)	0,608
IV	21	0,4–1148,0	36,4	0,176	85,7 (18/21)	0,758

Примечание. p<sup>1</sup> — уровень значимости отличий от группы больных КРР I стадии заболевания по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.

Таблица 3

Концентрация hHb в кале больных РЖ разных стадий (ДУ 2,0 мкг/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений hHb, мкг/мл	Медиана hHb, мкг/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	121	0,4–3582,0	2,0	—	50,4 (61/121)	—
I–II	46	0,4–54,5	1,4	0,019*	39,1 (18/46)	0,079
III–IV	75	0,4–3582,0	3,2		58,9 (43/75)	

Примечание. p<sup>1</sup> — уровень значимости различий групп больных КРР III–IV и I–II стадий по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона

\*Различия статистически достоверны.

hHb был в пределах нормы. В целом он оказался повышенным у 89,5% больных КРР.

Схожие данные получены при исследовании кала больных НЯК. Так, при ХЯК медиана hHb и его максимальное значение были близкими к таковым при КРР. При ОЯК медиана более чем в 4 раза превышала таковую при КРР и ХЯК. Частота случаев превышения ДУ hHb при ХЯК и ОЯК составила 75,5 и 92,3% соответственно.

Иные данные получены при полипах в толстой кишке. Медиана hHb в этой группе не превышала верхнюю границу нормы и оказалась близкой к таковой у здоровых лиц, а доля случаев превышения ДУ (20,0%) была существенно ниже, чем при первичном КРР (89,5%).

Очевидно, что источником hHb в кале могут быть скрытые кровотечения и из верхних отделов ЖКТ. Возможность детекции этого hHb в кале определяется чувствительностью к протеолитическим ферментам ЖКТ эпитопа молекулы hHb, выявляемого с помощью конкретной тест-системы. В связи с этим в исследование были включены больные РЖ.

При РЖ медиана hHb была близка к ДУ. У некоторых пациентов зарегистрированы такие же высокие значения, как при КРР; в целом тест на этот маркёр оказался положительным у половины больных РЖ (50,4%).

Далее были оценены медианы и частоты превышения порогового значения hHb при разных

стадиях КРР и РЖ. Прежде всего следует отметить, что медианы hHb при КРР всех стадий значимо не различались и существенно (в 18–20 раз) превосходили ДУ. Доли случаев превышения порогового значения маркёра при всех стадиях заболевания также оказались близкими и сравнительно высокими — 80,0–94,6% (табл. 2).

Схожий анализ был проведен при РЖ (табл. 3). Медиана hHb при РЖ I–II стадий не превосходила ДУ, а при III–IV стадиях превышала верхнюю границу нормы примерно в 1,5 раза. Значения этого маркёра, превышающие ДУ, также чаще встречались при РЖ III–IV стадий (58,9%), чем при I–II (39,1%), однако различие между группами было недостоверным.

Таким образом, увеличение содержания hHb в кале при КРР и РЖ, выявленное с помощью тест-системы, в равной мере встречается при начальных и распространенных стадиях опухолевого процесса.

Результаты определения содержания комплекса hHb/Нр в кале пациентов разных групп и здоровых лиц представлены в табл. 4. Медиана hHb/Нр у доноров не превышала ДУ, составив 0,1 мкг/мл. Несколько повышенные значения hHb/Нр были отмечены только у 2 из 85 здоровых лиц, т.е. данный маркёр обладает высокой специфичностью (97,6%) по сравнению с таковой у доноров.

Таблица 4

Концентрации hHb/Нр в кале обследованных разных групп (ДУ 0,5 мкг/мл)

Группа обследованных	Число обследованных	Диапазон вариации значений hHb/Нр, мкг/мл	Медиана hHb/Нр, мкг/мл	$p^1$	Доля случаев превышения ДУ, %	$p^2$
Здоровые лица	85	0,1–1,2	0,1	—	2,4 (2/85)	—
Первичный КРР	157	0,1–3043,0	13,3	<0,001*	87,9 (138/157)	<0,001*
НЯК, в том числе:						
ОЯК	13	0,1–2682,0	14,6	<0,001*	84,6 (11/13)	<0,001*
ХЯК	51	0,1–2210,0	7,8	<0,001*	68,6 (35/51)	<0,001*
Полипы в толстой кишке	20	0,1–12,5	0,1	0,072	20,0 (4/20)	0,012*
РЖ	121	0,1–42,6	0,3	<0,001*	43,8 (53/121)	<0,001*

Примечание,  $p^1$  — уровень значимости отличий от группы условно здоровых лиц по критерию Манна–Уитни,  $p^2$  — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.

\*Различия статистически достоверны.

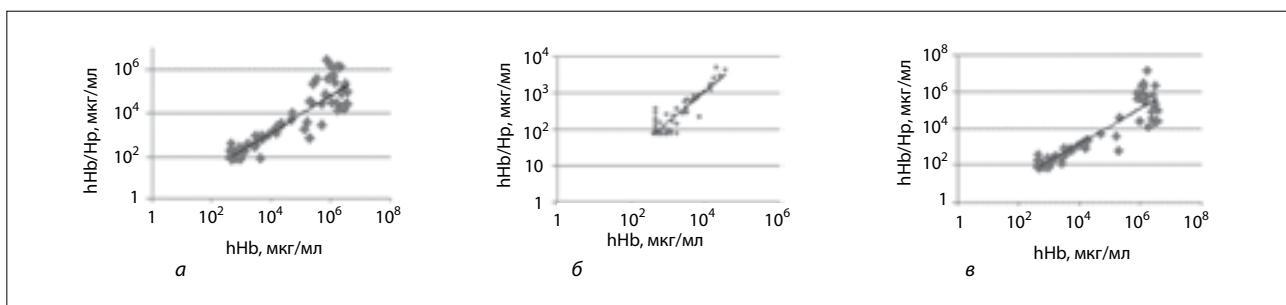
Концентрации hHb/Нр в кале при КРР и НЯК были схожими и значительно отличались от таковых в других группах обследованных, охватывая широкий диапазон: от низких до экстремально высоких значений. Доли случаев превышения порогового значения hHb/Нр в этих группах были сопоставимы и достаточно значительны — 87,9% при КРР, 84,6% при ОЯК и 68,6% при ХЯК. Иные результаты получены у больных с полипами в толстой кишке: диапазон значений показателя при полипах более узкий, медиана концентрации hHb/Нр близка к таковой у здоровых лиц, доля случаев превышения порогового значения hHb/Нр невелика — 20,0%.

Изучение содержания комплекса hHb/Нр в кале больных РЖ было особенно интересно в связи с предположением ряда авторов о том, что hHb/Нр будет иметь преимущество перед hHb в диагностической чувствительности в отношении выявления скрытых кровотечений при злокачественных новообразованиях верхних отделов ЖКТ, в частности при РЖ [12, 16]. Показано, что при РЖ медиана hHb/Нр не превышала верхнюю границу нормы, а в целом уровень этого маркёра был повышен у 43,8% пациентов.

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 4, тест-системы, с помощью кото-

рых в кале выявляют hHb и комплекс hHb/Нр, обладают схожей диагностической чувствительностью у больных всех категорий с опухолями, локализующимися как в верхних, так и в нижних отделах системы пищеварения. Об этом же свидетельствует и прямое сопоставление концентраций двух копромаркёров при КРР, РЖ, НЯК (см. рисунок). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для hHb и комплекса hHb/Нр при КРР составил 0,6, при РЖ — 0,7, при НЯК — 0,9. Однако чувствительность копрологического теста на hHb/Нр оказалась несколько ниже (примерно на 10%) у обследованных всех категорий, т.е. эти маркёры представляются не дополняющими друг друга, а взаимозаменяющими с небольшим преимуществом тест-системы для выявления hHb.

Данные о содержании в кале пациентов и здоровых лиц третьего ОМ — fTu M2-PK — представлены в табл. 5. Медиана fTu M2-PK у доно-ров не превышала ДУ, а диапазон значений маркера в этой группе обследованных был узким (1,0–5,9 ед/мл) и лишь у 4 (5,3%) из 75 обследованных уровень ОМ несколько превышал ДУ. Таким образом, иммунохимический тест на fTu M2-PK показал высокую специфичность по сравнению с таковой у здоровых лиц (94,7%).



Соотношение концентраций hHb и комплекса hHb/Нр в кале больных КРР (а), РЖ (б) и НЯК (в).

Таблица 5

Концентрация fTu M2-РК в кале обследованных разных группах (ДУ 4,0 ед/мл)

Группа обследованных	Число обследованных	Диапазон вариации значений fTu M2-РК, ед/мл	Медиана fTu M2-РК, ед/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Здоровые лица	75	1,0–5,9	1,0	—	5,3 (4/75)	—
Первичный КРР	144	1,0–780,0	14,4	<0,001*	79,2 (114/144)	<0,001*
НЯК, в том числе:						
ОЯК	13	1,0–825,0	20,0	<0,001*	84,6 (11/13)	<0,001*
ХЯК	50	1,0–2000,0	17,9	<0,001*	64,0 (32/50)	<0,001*
Полипы в толстой кишке	20	1,0–19,8	1,2	0,026*	25,0 (5/20)	0,025*
РЖ	121	1,0–465,0	4,1	<0,001*	51,2 (62/121)	<0,001*

Примечание. p<sup>1</sup> — уровень значимости отличий от группы условно здоровых лиц по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.

\*Различия статистически достоверны.

Таблица 6

Концентрация fTu M2-РК в кале больных КРР разных стадий (ДУ 4,0 ед/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений fTu M2-РК, ед/мл	Медиана fTu M2-РК, ед/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	144	1,0–780,3	14,4	—	79,2 (114/144)	—
I	17	1,0–490,0	16,3	—	82,4 (14/17)	—
II	42	1,0–780,3	15,9	0,688	81,0 (34/42)	0,807
III	64	1,0–625,0	14,4	0,862	81,3 (52/64)	0,805
IV	21	1,0–585,0	8,9	1,0	66,7 (14/21)	0,471

Примечание. p<sup>1</sup> — уровень значимости отличий от группы больных КРР I стадии по критерию Манна–Уитни, p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.

У первичных больных КРР медиана fTu M2-РК была более чем в 10 раз выше, чем у здоровых лиц, а в целом уровень fTu M2-РК оказался повышенным у 79,2% больных. Ещё более высокие показатели уровня маркёра (медиана, максимальное значение) были зарегистрированы в группе пациентов с НЯК. В целом тест на данный маркёр был положительным у 68,3% больных НЯК (ОЯК 84,6% и ХЯК 64,0%). Так же как и концентрация Hb-связанных маркёров, уровень fTu M2-РК оказался малоинформативным показателем при полипах в толстой кишке: медиана fTu M2-РК не превышала ДУ, а доля случаев превышения ДУ составила 25,0%.

При РЖ медиана fTu M2-РК оказалась близкой к верхней границе нормы и у 51,2% больных выявлены концентрации маркёра, превышающие пороговое значение.

На следующем этапе анализа данных были рассчитаны медианы fTu M2-РК и частота случаев превышения ДУ для каждой стадии КРР и РЖ. В целом по абсолютным значениям fTu M2-РК и доле случаев превышения ДУ стадии КРР достоверно не различались (табл. 6). Так,

доли случаев превышения ДУ при заболевании I–IV стадий оказались схожими и сравнительно значительными — 82,4; 81,0; 81,3 и 66,7% соответственно. Медиана маркёра возрастала с увеличением стадии РЖ с 1,1 ед/мл при I стадии до 5,4 ед/мл при III и снижалась (до 4,3 ед/мл) при IV стадии. Частота случаев превышения ДУ fTu M2-РК при РЖ также увеличивалась с повышением стадии опухолевого процесса с 34,6% при 0–I стадии до 66,7% при III и снижалась (53,3%) при IV стадии. Достоверные различия в доле случаев превышения порогового уровня по сравнению с I стадией РЖ получены лишь для III стадии заболевания (табл. 7).

Затем мы сравнили по диагностической чувствительности и специфичности hHb с fTu M2-РК, т.е. с белком, принадлежащим к классу метаболических маркеров, не связанных с hHb, но ассоциированных, как известно из литературы, с развитием злокачественных новообразований (табл. 8) [19, 22, 24]. Если за положительный результат принять повышение уровня хотя бы одного из двух этих маркёров, то их диагностическая чувствительность для КРР возрастает

Таблица 7

Концентрация fTu M2-PK в кале больных РЖ разных стадий (ДУ 4,0 ед/мл)

Стадия заболевания	Число больных	Диапазон вариации значений fTu M2-PK, ед/мл	Медиана fTu M2-PK, ед/мл	p <sup>1</sup>	Доля случаев превышения ДУ, %	p <sup>2</sup>
Всего	121	1,0–465,0	4,1	—	51,2 (62/121)	—
I	26	1,0–465,0	1,1	—	34,6 (9/26)	—
II	20	1,0–101,5	3,6	0,236	45,0 (9/20)	0,681
III	30	1,0–118,5	5,4	0,107	66,7 (20/30)	0,034*
IV	45	1,0–211,1	4,3	0,478	53,3 (24/45)	0,202

Примечание. p<sup>1</sup> — уровень значимости отличий от группы больных РЖ I стадии по критерию Манна–Уитни,

p<sup>2</sup> — по  $\chi^2$ -критерию Пирсона.

\* Различия статистически достоверны.

Таблица 8

Доля случаев превышения ДУ при проведении копрологических тестов на hHb и fTuM2-PK у больных одних и тех же групп и здоровых лиц, %

Копромаркеры	KPP (n=120)	НЯК (n=61)	РЖ (n=120)	Здоровые лица (n=69)
hHb	88,3 (106/120)	80,3 (49/61)	49,0 (49/100)	2,9 (2/69)
fTuM2-PK	79,2 (95/120) p=0,080	67,2 (41/61) p=0,150	49,0 (49/100) p=0,888	5,8 (4/69) p=0,676
hHb+fTu M2-PK (уровень хотя бы одного из двух маркёров повышен)	95,0 (114/120) p=0,102	83,6 (51/61) p=0,814	69,0 (69/100) p=0,006*	8,7 (6/69) p=0,274

Примечание. p — уровень значимости отличий от результатов теста на hHb (по  $\chi^2$ -критерию Пирсона).

\*Различия статистически достоверны.

с 88,3 до 95,0%, а для РЖ — с 49,0 до 69,0%. Специфичность лабораторного теста (относительно доноров) при этом остаётся высокой — 91,3%. Таким образом, применение пары маркёров дает некоторое преимущество для выявления патологических процессов в толстой кишке как при КПР, так и при НЯК и позволяет выявить больше больных РЖ, чем при использовании каждого теста в отдельности.

## Заключение

Повышенные уровни hHb в кале (скрытые кровотечения) выявлены с помощью иммунохимического метода у 89,5–92,3% больных КПР и ОЯК. При РЖ тест на маркёр оказался положительным у половины больных (50,4%), а при полипах в толстой кишке — лишь у каждого пятого пациента. Схожие частоты превышения пороговых уровней hHb в кале при КПР и РЖ всех стадий свидетельствуют о ценности применения копрологического иммунохимического теста на скрытую кровь для формирования группы риска наличия этих заболеваний уже на ранних стадиях.

Тест-системы для выявления комплекса hHb/Hr и hHb в кале обладают схожей диагностиче-

ской чувствительностью у всех категорий больных с патологическими процессами, локализующимися как в верхних, так и в нижних отделах системы пищеварения, что подтверждает их взаимозаменяемость с некоторым преимуществом (примерно в 10%) тест-системы на hHb.

Диагностическая чувствительность теста на fTu M2-PK при КПР также была достаточно высокой (79,2%), при НЯК — несколько ниже (68,3%). У пациентов с РЖ тест на этот маркёр, как и на hHb, оказался положительным у половины больных, а при полипах в толстой кишке — у каждого четвёртого больного. При КПР уровень fTu M2-PK в равной мере повышался при разных стадиях опухолевого процесса, тогда как у больных РЖ III стадии (по сравнению с показателями при I стадии) он достоверно чаще превышал ДУ.

При разработке алгоритма формирования группы риска наличия КПР оптимальным является применение сочетания Hb и fTu M2-PK. Повышение уровня хотя бы одного маркёра из двух может быть связано с наличием разных клинически значимых заболеваний органов ЖКТ (КПР, РЖ, НЯК) и служит основанием для включения обследуемого в группу риска и проведения дообследования пищеварительной системы.

## Список литературы

1. *Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журн. им. П.А. Герцена 2014; 5:5-11.
1. *Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinsky V.V., Gretssova O.P.* Incidence of malignant neoplasms in the population of Russia. Onkologiya. Zhurn im. P.A. Gertsena 2014; 5:5-11.
2. *Пиманов С.И., Михайлова Е.И., Бондаренко В.М.* Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале в скрининговой диагностике КРР. Новости хирургии 2006;14(3):66-73.
2. *Pimanov S.I., Mikhaylova E.I., Bondarenko V.M.* Immunochemical test for the occult blood in stool in CRC screening diagnosis. Novosti Khirurgii 2006; 14(3):66-73.
3. *Сергеева Н.С., Чиссов В.И., Воробьев Г.И. и др.* Исследование диагностической чувствительности новых опухолеассоциированных копрологических маркеров при колоректальном раке. Рос онкол журн 2010; 2:21-4.
3. *Sergeyeva N.S., Chissov V.I., Vorobyyov G.I. et al.* Diagnostic sensitivity of new tumor-associated stool markers in colorectal cancer. Rus onkol zhur 2010; 2:21-4.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году //Подред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» 2015. 235 с.
4. The state of oncological aid to the population of Russia in 2014 //ed.: *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V.* M., Federal government-financed institution «Gertsen Moscow oncological research institute», 2015. 235 p.
5. *Allison J.E., Fraser C.G., Halloran S.P., Young G.P.* Comparison fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. Gastroenterology 2012; 142 (3):422-4.
6. *Eigenbrodt E., Mazurek S., Friis R.R.* Double role of pyruvate kinase type M2 in the regulation of phosphometabolite pools. Cell Growth and Oncogenesis 1998; 2:15-30.
7. *Ewald N., Shaller M., Bayer M. et al.* Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. Anticancer Res 2007; 27(4A):1949-52.
8. *Fraser C.G., Allison J.E., Halloran S.P., Young G.P.* A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. J Nat Cancer Inst 2012; 104(11):810-4.
9. *Haug U., Rothenbacher D., Wente M.N. et al.* Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. Br J Cancer 2007; 7 (96):1329-34.
10. *Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L.* Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol 2008; 103(6):1541-49.
11. *Hoepffner N., Shastri Y., Hanisch E. et al.* Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study 1. Aliment Pharm Ther 2006; 23:145-54.
12. *Karl J., Wild N., Tacke M. et al.* Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein marks. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(10):1122-8.
13. *Lange V.* Haptoglobin polymorphism — Not only a genetic marker. Anthropology 1992; 50:281-302.
14. *Lusibader J.M., Arcole J.P., Birkin S. et al.* Hemoglobin-binding site on haptoglobin probed by selective proteolysis. J Biol Chem 1983; 258(2):1227-34.
15. *Mazurek S., Grimm H., Oehmke M. et al.* Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumor cells. Anticancer Res 2000; 20:5151-4.
16. *Sieg A., Thoms C., Lüthgens K., John M.R., Schmidt-Gayk H.* Detection of colorectal neoplasms by the highly sensitive hemoglobin-haptoglobin complex in feces. Int J Colorectal Dis 1999; 14 (6):267-71.
17. *Tonus C., Sellinger M., Koss K., Neupert G.* Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis. Wld J Gastroenterol 2012; 18(30):4004-11.