

ПРИМЕНЕНИЯ ФЕКАЛЬНОГО ТЕСТА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. ОПЫТ В ЯРОСЛАВСКОМ РЕГИОНЕ

Завьялов Д.В., Реутова Ю.В., Мельникова Е.В., Крюкова Т.В., Куликов К.Е.

ОАО «Медицинский центр диагностики и профилактики», г. Ярославль
(директор – к.м.н. Т.В.Крюкова)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить эффективность и диагностическую ценность иммунохимического экспресс-теста на скрытую кровь в кале «Colon View Hb и Hb/Hp» («Colon View»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 588 пациентов, которым выполнялся иммунохимический экспресс-тест на скрытую кровь в кале «Colon View».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. При трехкратном проведении «Colon View» диагностическая точность методики возрастила как по показателю гемоглобина (чувствительность – 92,86 специфичность – 73,17), так и по комплексу гемоглобин-гаптоглобин (чувствительность – 88,10 специфичность – 63,41), $p<0,05$.

ВЫВОДЫ. Трехкратное выполнение экспресс-теста «ColonView» на скрытую кровь в кале повышает диагностическую точность методики, как в случае определения Hb, так и комплекса Hb/Hp, однако эффективность теста с использованием Hb выше. При этом одновременная оценка двух показателей (Hb и Hb/Hp) дополнительно улучшает качество такой модели для скрининга крупныхadenом и КРР.

[*Ключевые слова: скрининг колоректального рака, «Colon View», колоноскопия*]

APPLICATION OF THE FIT FOR DETECTION OF COLORECTAL PATHOLOGY. EXPERIENCE OF YAROSLAVL REGION

Zavyalov D.V., Reutova Yu.V., Melnikova E.V., Kryukova T.V., Kulikov K.E.

Medical Center for Diagnosis and Prevention, Yaroslavl, Russia

AIM. To evaluate the effectiveness and diagnostic value of FIT «Colon View Hb and Hb/Hp» («Colon View»).

MATERIALS AND METHODS. The study included 588 patients who underwent FIT «Colon View Hb and Hb/Hp» («Colon View»).

RESULTS. When performing a three-time «Colon View» the diagnostic accuracy of the procedure increased for both – for hemoglobin (sensitivity – 92,86 specificity – 73,17) and for hemoglobin-haptoglobin complex (sensitivity – 88,1 specificity – 63,41), $p<0,05$. However, only 39,4% of patients with a positive «Colon View» test agreed to undergo a colonoscopy.

CONCLUSION. Three-fold execution of the FIT «Colon View» increases the diagnostic accuracy of the method, as for Hb and for Hb/Hp. However, the effectiveness of the test using hemoglobin is higher. Joint use of two indicators (Hb and Hb/Hp) further improves the precision of this model for screening large adenomas and CRC.

[*Key words: CRC screening, «Colon View», colonoscopy*]

Адрес для переписки: Завьялов Дмитрий Вячеславович, ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», пр-т Ленина, д. 33, Ярославль, 150054; e-mail: zavialoff@mail.ru

Уровень заболеваемости и смертности от колоректального рака в РФ остаётся высоким и составляет для рака ободочной кишки 26,70 на 100 тыс. населения [2]. Ярославская область (ЯО) является регионом с большим количеством промышленных предприятий, что в определенной степени обуславливает рост показателей онкологической заболеваемости, среди которой и КРР. В течение 2012-2013 гг. в программу диспансеризации населения было включено более 40 млн. взрослых граждан РФ, а в осуществлении этой программы приняли участие более 3 тыс. медицинских организаций и десятки тысяч медицинских работников. Накоплен и обобщен большой практический опыт проведения диспансеризации, выявлен и ряд недостатков [1,8]. К наиболее существенным из них, в первую оче-

редь, относится избыточное проведение исследований, направленных на выявление злокачественных новообразований у граждан старших возрастных групп, но в действительности оказавшихся малоинформативными и, в итоге, бесполезными [1]. С 2010 по 2015 гг. отмечается значительный прирост числа ставок колопроктологов и эндоскопистов, прежде всего, в амбулаторном звене, однако сохраняется значительный дефицит кадров [7]. В результате пришло понимание того, что обозначенные проблемы могут быть решены путем реализации целевых скрининговых программ, то есть с помощью системы первичного отбора лиц, у которых заподозрено скрыто протекающее заболевание. Такой отбор может быть осуществлен путем проведения малозатратных, легко выполнимых, но в то же время

безопасных и информативных методов массового профилактического обследования с целью выявления потенциальных больных и формирования из их числа так называемой «группы повышенного риска» лиц, нуждающихся в углубленном обследовании [5]. Основой таких программ для скрининга КРП является применение теста «исследование на скрытую кровь в кале». Юридически порядок проведения такого теста был определен в Приказе МЗ РФ № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» еще в 2015 году [3]. Однако данные о результатах реализации этого Приказа являются разрозненными и пока не отображают существенной положительной динамики в ранней диагностике предраковой патологии и КРП [4,6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и диагностическую ценность иммунохимического экспресс-теста «Colon View Hb и Hb/Hp» («Colon View») на скрытую кровь в кале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики» в период с сентября 2014 г. по 01.04.2017., состояло из двух этапов и включало, в общей сложности, обследование 588 пациентов, не имеющих клинических проявлений КРП.

Каждому из пациентов трехкратно выполнялся иммунохимический экспресс-тест на скрытую кровь в кале «Colon View Hb и Hb/Hp», производства BioHit (Финляндия). В отличие от пробы Грегерсена и гвяжкового теста, для проведения которых необходимо соблюдение определенной диеты и ограничение в приеме ряда лекарственных препаратов и витаминов, иммунохимический тест позволяет определять наличие в кале исключительно гемоглобина или комплекса гемоглобин-гаптоглобин (Hb/Hp) человека и не требует соблюдения каких-либо ограничений в питании. В отличие от других иммунохимических тестов, «Colon View» не требует дорогостоящего лабораторного оборудования и прост в проведении. «Colon View» основан на иммунохроматографическом методе, в ходе которого Hb и комплекс Hb/Hp распознаются посредством специфических реакций взаимодействия с соответствующими антителами.

Первый этап исследования (этап отработки методики): был осуществлен путем проведения

теста «Colon View» у 41 пациента с известным и, к тому времени, уже морфологически верифицированным диагнозом эпителиальной опухоли толстой кишки, в т.ч.: а) у 21 пациента сadenомами толстой кишки размерами более 1,0 см, обладающими ворсинчатой структурой и /или высокой степенью эпителиальной дисплазии и б) у 20 пациентов с КРП I-III стадии. Группу сравнения составили 42 здоровых пациента.

Второй этап (этап скрининга): в исследование включены 505 работников нефтеперерабатывающего предприятия ОАО «Славнефть-Янос». Средний возраст обследуемых составил $51,6 \pm 0,6$ лет, преобладали женщины: n=273 (54,2%), мужчин было меньше: n=232 (45,7%).

Обследование осуществлялось в два этапа. Первый этап был максимально приближен к обследуемым, так как проводился на здравпункте предприятия. Каждый работник был проконсультирован врачом-гастроэнтерологом. Проводилось анкетирование, которое учитывало факторы риска, наследственность, перенесенные в прошлом и персистирующие во время проводимого обследования заболевания. Затем каждому из обследуемых выдавался тестовый набор «Colon View», состоящий из 3-х контейнеров со средой для сбора образцов кала. Врач-гастроэнтеролог подробно разъяснял методику проведения теста и выдавал каждому соответствующую письменную инструкцию, чтобы свести до минимума ошибки на преаналитическом этапе. Обследуемые возвращали собранные контейнеры с образцом кала в здравпункт завода. Доставка собранного «контейнерного» материала в «Медицинский центр диагностики и профилактики» и его обработка осуществлялась ежедневно. Всего было возвращено 479 тестовых наборов (94,8% от общего числа – 505 – розданных). Количественное определение уровня Hb и комплекса Hb/Hp проводили при помощи считающего устройства «Reader 1», полученный результат фиксировался в единой базе данных. После обработки тестового материала была выделена группа из 142 (29,6%) обследуемых лиц с положительным результатом, установленным хотя бы в одной из трёх проб. Положительным считали результат более 40 мкг/л по любому из анализируемых параметров (Hb или Hb/Hp), что является границей нормы согласно инструкции фирмы-производителя теста. Работники предприятия, у которых был выявлен положительный тест, были приглашены в здравпункт для проведения диагностической колоноскопии. Так как не все пациенты с положительным тестом «Colon View» последовали данным рекомендациям, колоноскопия была выполнена лишь 56 (39,4%) из 142 тест-положительных паци-

ентов. Важно отметить, что лицам, отказавшимся от колоноскопии, медицинские работники продолжают разъяснять необходимость проведения этого исследования, а ожидания связаны с, по возможности, максимальным «хватом» тест-положительных лиц эндоскопической диагностикой.

На обоих этапах нашего исследования колоноскопия проводилась на эндоскопической системе Olympus Exera II производства «Olympus» (Япония). Статистический анализ произведен программой MedCalc v12.6.1.0. с расчетом параметрических характеристик тестов и выполнением ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе статистических данных, на первом этапе, при однократном заборе образцов кала с определением в последнем содержания исключительно гемоглобина чувствительность теста «Colon View» составила 73,8%, специфичность – 78%, а в случаях определения комплекса «гемоглобин-гаптоглобин» чувствительность оказалась несколько выше (76,2%) в то время, как специфичность – существенно ниже (61%). При сравнении площади под кривой (AUC) двух методик $p>0,05$: различия недостоверны. При трехкратном проведении теста «Colon View» диагностическая точность методики возрастила как по показателю Hb (чувствительность – 92,9%, специфичность – 73,2%), так и по показателю комплекса Hb/Hp (чувствительность – 88,1, специфичность – 63,4), $p<0,05$: различия статистически достоверны. Процедурой логистической регрессии были объединены лучшие результаты обеих методик (Hb и Hb/Hp) с выделением интегрального критерия Log4, причем AUC Log4 (0,878) была достоверно выше, чем AUC для Hb (0,860) и AUC для Hb/Hp (0,775). Коэффициент

конкордации объединенной методики (Log4) составил 84,44%, чувствительность и специфичность – 85,7% и 82,9%, соответственно (Рис. 1).

По результатам первого этапа мы сделали промежуточный вывод, что трёхкратное совместное определение Hb и Hb/Hp повышает диагностическую точность методики и позволяет использовать тест «Colon View» для скринингового этапа диагностики аденом и КРР. Поэтому именно тест «Colon View» был выбран нами для проведения скринингового этапа обследования работников нефтеперерабатывающего предприятия ОАО «Славнефть-Янос», имеющих воздействие канцерогенноопасных производственных факторов.

На скрининговом этапе у 16 (28,5%) из 56 работников, прошедших колоноскопию, не было выявлено какой-либо колоректальной патологии. Группы патологических состояний, обнаруженных при колоноскопии, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты эндоскопического исследования

Результаты колоноскопии	Количество случаев, n (%)
Слизистая без отклонений от нормы	16 (28,5)
ВЗК	3 (5,3)
Полип менее 1,0 см	20 (35,7)
Полип более 1,0 см	7 (12,5)
КРР	1 (1,8)
Дивертикулез	7 (12,5)
Геморрой	9 (16,0)

Нами установлено, что среднее значение (90,0 мкг/л) количественно оцениваемого показателя Hb во всех трех пробах было выше аналогичного значения (58,0 мкг/л) показателя комплекса Hb/Hp $p<0,05$. Среднее значение показателя Hb во всех трех пробах было выше у пациентов в возрастной группе 50-59 лет (114,8 мкг/л), по сравнению с группами 40-49 лет и старше 60 лет (соответственно, 81,2 мкг/л и 53,1 мкг/л) $p<0,05$ (Рис. 2.1). Среднее значение показателя Hb/Hp во всех трех пробах (68,6 мкг/л) хотя и было выше у пациентов в возрасте 50-59 лет, по сравнению с группами 40-49 лет и старше 60 лет (52,2 мкг/л и 42,8 мкг/л, соответственно), но достоверного статистического различия между этими группами не установлено: $p>0,05$. (Рис. 2.2).

Для сравнительной характеристики показателей пациентов с выявленной патологией разделили на две группы: в одну группу объединили обследуемых с обнаруженными при обследовании геморроем, ВЗК, дивертикулозом, а во вторую – лиц с эпителиальными опухолями (гиперпластическими и адено-матозными полипами и КРР). В группе работников

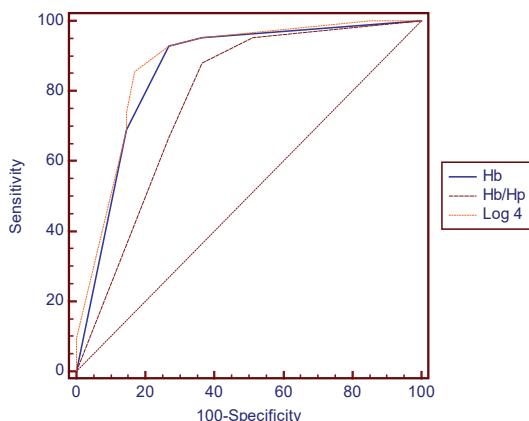


Рисунок 1. Сравнение ROC-кривых для Hb и Hb/Hp при трёхкратном выполнении теста «Colon View»

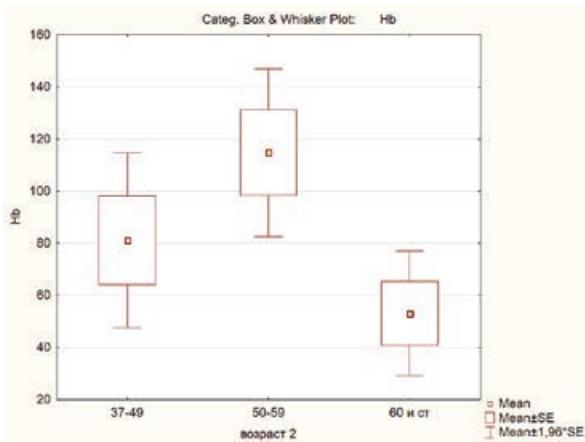


Рис. 2.1

Рисунок 2.1 и 2.2. Сравнение показателей Hb и Hb/Hp в трех пробах в соответствии с возрастными группами

с КРР, аденомами и гиперпластическими полипами чувствительность теста с определением Hb составила 83,8%, специфичность – 58,6%, а площадь под кривой (AUC) составила 0,69 (0,56-0,79). В той же группе чувствительность теста с определением Hb/Hp составила 44,3%, специфичность – 96,6%, AUC-0,56 (0,43-0,68).

ВЫВОДЫ

Трехкратное выполнение иммунохимического экспресс-теста «Colon View Hb и Hb/Hp» на скрытую кровь в кале у каждого обследуемого повышает диагностическую точность методики, как в случае определения Hb, так и комплекса Hb/Hp, однако эффективность теста с использованием Hb достоверно выше ($p<0,05$). При этом одновременная оценка двух показателей (Hb и Hb/Hp) дополнительно улучшает качество такой модели для скрининга крупных аденом и КРР.

Проведенное обследование работников промышленного предприятия выявило большое число лиц с положительным результатом экспресс-теста «Colon View». Диагностическая колоноскопия является следующим этапом обследования работников с положительным результатом теста. Особенно важен такой скрининг в возрастной группе 50-59 лет, где уровни гемоглобина при исследовании кала на скрытую кровь были максимально высокими. Однако низкая приверженность пациентов к выполнению рекомендаций по эндоскопическому обследованию требует индивидуализации подхода к каждому обследуемому с установленным положительным тестом «Colon View». На этом этапе переход от массовости к индивидуализации должен повысить мотивацию пациентов к проведению колоноскопии и повысить эффективность скрининговых программ.

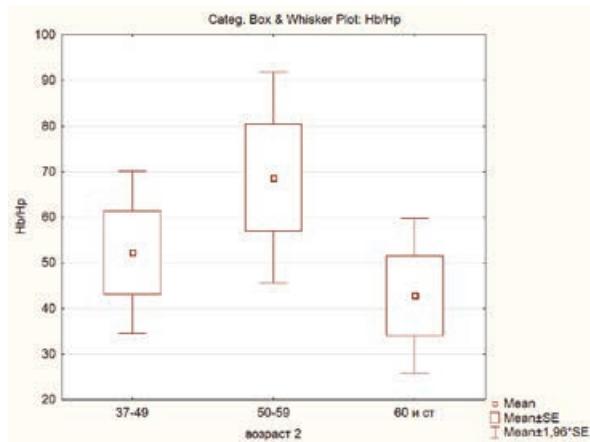


Рис. 2.2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диспансеризация определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации (3 издание с дополнениями и уточнениями) // Москва, 2015.
2. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). / А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова // Москва, 2017. – 4 с.
3. Приказ МЗ РФ от 03.02.2015 г №36ан «Обутверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения» Доступно на 01.08.2017 года на <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8542-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-3-fevralya-2015-g-36an-ob-utverzhdenii-poryadka-provedeniya-dispanserizatsii-opredelennyh-grupp-vzroslogo-naseleniya>.
4. Старостина, М.А. Скрининг колоректального рака в Республике Татарстан. / М.А.Старостина, З.А.Афанасьева, Р.Ш.Хасанов и соавт. // Онкохирургия. – 2014. – № 1. – с. 40-45.
5. Чалык, Ю.В. Методологические аспекты раннего выявления колоректальных новообразований. / Ю.В.Чалык, В.С.Рубцов // Врач. – 2011. – № 13. – с. 22-24.
6. Филимонов, А.В. Скрининг колоректального рака в ханты-мансиjsком автономном округе – Югре. / А.В.Филимонов, Н.А.Захарова, Я.В.Сиверская // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 2 (2). – с. 37-38.
7. Шельгин, Ю.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи. /Ю.А.Шельгин, А.В.Веселов, А.А.Сербина// Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – с. 76-81
8. Веселов, А.В. Диспансеризация и медико-социальная помощь проктологическим больным. / А.В.Веселов // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2015. – № 4. – с. 82-87