

УДК 616-006.04

14.01.12 Онкология 14.03.09 Клиническая аллергология, иммунология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.23

**ДОСТОВЕРНОСТЬ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА FOB GOLD В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**© Соловьев В.И.<sup>1</sup>, Иванова А.И.<sup>1</sup>, Семкина Е.Н.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова, 19*Резюме*

**Цель.** Определить достоверность иммунохимического метода выявления скрытой крови в кале в ранней диагностике колоректального рака.

**Методика.** Тест FOB GOLD позволяет точно определить количественное содержание гемоглобина (Hb) в кале. Пациентам не требуется соблюдать специальную диету или менять свой образ жизни. Метод основан на реакции агглютинации антиген-антитело между присутствующим в образце гемоглобином человека и анти-гемоглобин-антитело на латексных частицах [6]. Интерпретация результатов: референсные значения – 0-50 нг/мл (норма). При результатах 50-100 нг/мл – «серая зона», необходимо уточнение диагноза дополнительными методами диагностики, наблюдение в течении 3 месяцев, с последующей пересдачей анализа. Если показатель >100 нг/мл – высокая вероятность наличия злокачественного новообразования (ЗНО), для уточнения диагноза требуется проведение колоноскопии [8]. В работе использовались сведения официальной учётно-отчетной медицинской документации Смоленской области, имеющиеся в ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (СООКД). Пациенты разделены на группы в зависимости от возраста, пола, стадии процесса и были сопоставимы по этим критериям. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы StatSoft «Statistica 10.0» с использованием t-критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

**Результаты.** Методика FOB GOLD позволяет заподозрить наличие не только колоректального рака (КРР), но и предраковых заболеваний (полипы), а также фоновых состояний (дивертикулез, геморрой, колит).

**Заключение.** Фекальный иммунохимический метод FOB GOLD, применяемая в новом исследовании кала на скрытую кровь позволяет повысить точность диагностики по сравнению с существующим аналогом – бензидиновой пробой. Иммунохимический метод показывает более высокую специфичность в выявлении кровотечений на уровне ободочной и прямой кишок, и, в тоже время, нечувствителен к скрытым кровотечениям в верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

*Ключевые слова:* метод FOB GOLD, скрининг, ранняя диагностика, колоректальный рак

## THE VALIDITY OF THE IMMUNOCHEMICAL METHOD FOB GOLD IN THE EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

Soloviev V.I.<sup>1</sup>, Ivanova A.I.<sup>1</sup>, Semkina E.N.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia<sup>2</sup>Smolensk regional clinical oncologic dispensary, 19, Marshala Zhukova St., Smolensk, 214000, Russia*Abstract*

**Objective.** Determine the validity of the immunochemical method for detecting fecal occult blood in the early diagnosis of colorectal cancer.

**Methods.** The FOB GOLD test accurately quantifies the haemoglobin (Hb) content of stool. Patients do not need to follow a special diet or change their lifestyle. The method is based on an antigen-antibody agglutination reaction between human haemoglobin present in the sample and an anti-haemoglobin-antibody on latex particles [6]. Interpretation of results: reference range – 0-50 ng/ml (normal range). With the results of 50-100 ng/ml – “grey area”, it is necessary to specify the diagnosis with additional diagnostic methods, follow-up for 3 months, and follow-up test. If the value is >100 ng/ml – it is a high probability of a malignant neoplasm (MNO). In that case a colonoscopy is required to specify the diagnosis [8]. In the study there were used the information from the official medical records and reports of the Smolensk region available in the Regional State Funded Healthcare Facility "Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary" (SROCD). The patients were divided into groups depending on age, gender, stage of the process and were compared according to these criteria. Statistical processing of the results was carried out using the StatSoft computer program "Statistica 10.0" using the Student's t-test, Spearman's rank correlation coefficient.

**Results.** The FOB GOLD method allows to suspect the presence of not only colorectal cancer (CRC), but also pre-malignant conditions (polyps), as well as underlying medical conditions (diverticulosis, haemorrhoids, colitis).

**Conclusions.** The fecal immunochemical method FOB GOLD, used in a new analysis of feces for occult blood, improves the diagnostic accuracy in comparison with the existing analogue - the benzidine test. The immunochemical method shows a higher specificity in detecting bleeding at the level of the colon and rectum, and, at the same time, it is unsusceptible to occult bleeding in the upper gastrointestinal tract.

*Keywords:* FOB GOLD method, screening, early diagnosis, colorectal cancer

## Введение

В общей структуре онкозаболеваемости колоректальный рак (КРР) занимает 2 место. Только в 2018 г. зарегистрировано 2,1 млн. новых случаев этого заболевания. Наибольший показатель заболеваемости КРР наблюдается в Азии (Япония, Кувейт и Израиль) и Восточной Европе (Чехия, Словения и Словакия), что связывают с увеличением распространенности факторов риска его развития (малоподвижный образ жизни, большое количество животных жиров в рационе) [5].

В России в 2019 г. КРР прочно занимал 3-ю позицию (275,7 на 100 000 населения). С 2009 по 2019 гг. частота встречаемости возросла в 1,5 раза [2]. Одногодичная летальность составляет 25%. Причиной такого состояния является диагностика заболевания на поздних (III-IV) стадиях, когда пятилетняя переживаемость возможна лишь у 1/3 пациентов [4].

В Смоленской области распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) толстой кишки составляет 145,7 случаев на 100 тыс. населения. Летальность на первом году жизни – 25%, так как КРР у 50% больных диагностируется в III-IV стадиях [3].

Становится очевидным, что высокая смертность и одногодичная летальность больных КРР является следствием несовершенства методов ранней диагностики. Радует тот факт, что в последнее время стал доступным скрининговый метод FOB GOLD, который позволяет заподозрить наличия опухоли в толстой кишке.

Цель исследования – определение достоверности иммунохимического метода выявления скрытой крови в кале в ранней диагностике колоректального рака.

## Методика

Тест FOB GOLD позволяет точно определить количественное содержание гемоглобина (Hb) в кале. Пациентам не требуется соблюдать специальную диету или менять свой образ жизни. Метод основан на реакции агглютинации антиген-антитело между присутствующим в образце гемоглобином человека и анти-гемоглобин-антитело на латексных частицах [6]. Не следует забирать образец кала в период менструаций, геморроидального кровотечения, гематурии (присутствие крови в моче) или запоров, так как кровь может попасть в кал, что приведет к ложноположительному результату [7]. Интерпретация результатов: референсные значения – 0-50 нг/мл (норма). При результатах 50-100 нг/мл – «серая зона», необходимо уточнение диагноза дополнительными методами диагностики, наблюдение в течении 3 месяцев, с последующей

пересдачей анализа. Если показатель  $>100$  нг/мл – высокая вероятность наличия ЗНО, для уточнения диагноза требуется проведение колоноскопии [8].

Нами были проанализированы данные территориального канцеррегистра Смоленской области и изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация за временной интервал с 1 февраля 2019 по 1 октября 2020 г. (операционные журналы, истории болезни и амбулаторные карты) пациентов, подвергшихся скринингу, которые были разделены по полу, возрасту и стадии процесса. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы StatSoft «Statistica 10.0» с использованием t-критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты исследования и их обсуждение

В скрининге в период с 1 февраля 2019 г. по 1 октября 2020 г. приняли участие 28 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) области, в том числе 23 ЦРБ и 5 поликлиник города Смоленска, специалистами которых взято 11133 образца, которые доставлены в СООКД для определения количественного содержания Нб в кале.

При анализе результатов исследования установлено, что у 1035 пациентов из 11133(9,3%) определялась высокая вероятность наличия ЗНО толстой кишки, оказалось, что удельный вес жителей сельских районов превалировал над жителями города Смоленска (85%). Количество женщин было в 2 раза больше (табл. 1).

Таблица 1. Количество пациентов с концентрацией Нб в кале  $> 100$  нг/мл

Медицинское учреждение	Женщины		Мужчины	
	А.ч	%	А.ч	%
ЦРБ	588	56,8	292	28,2
Поликлиники г. Смоленска	89	8,6	66	6,4
Всего:	677	65,4	358	34,6
Итого:	1035			

Результаты исследования показали, что в 79,3% случаев самая высокая вероятность наличия опухоли толстой кишки определялась в возрастном интервале 55-75 лет, а гендерной разницы установить не удалось ( $p>0,05$ ). К большому сожалению 83 (8%) пациента, направленных на углубленное обследование отказались от проведения колоноскопии, а 719 (69,5%), взявших направление на исследование не явились (табл. 2). Из них 5(0,7%) больных, через 8,6 месяца госпитализированы в СООКД по поводу осложнений КРР (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация).

Таблица 2. Формирование групп для углубленного обследования у лиц с высоким риском ЗНО

Принцип формирования	Женщины		Мужчины	
	А.ч	%	А.ч	%
Явились на колоноскопию	142	21	89	25
Отказ от колоноскопии	49	7,2	34	9,6
Не явились на колоноскопию	486	71,8	233	65,4
Всего:	677	100	356	100
Итого:	1035			

Из 1035 пациентов с высоко концентрацией Hb в кале, на эндоскопическое исследование причем 231 (22,3%): женщин – 142 (21,3%); мужчин – 89 (24,9%). Среди мужчин и женщин превалировал возрастной интервал от 60 до 70 лет (средний возраст 65). Гендерной разницы не установлено ( $p>0,05$ ). Видеоколоноскопии проводились на базе СООКД. Подготовка к исследованию начиналась за 3 суток и заключалась в соблюдении диеты (исключение овощей и фруктов, снижение объема принимаемой пищи). Накануне манипуляции пациентам были назначены препараты Фортранс или Мовипреп по стандартной схеме подготовки к исследованию. Качество подготовки к колоноскопии оценивали по Бостонской шкале [1]. Установлено, что жители сельских районов в 3,8 раза чаще приходили на эндоскопическое исследование: женщин в 1,6 раза было больше.

При анализе результатов колоноскопии оказалось, что у 69 (29,9%) пациентов была выявлена неонкологическая патология (колит, геморрой, дивертикулез). Наличие полипов определялось в 113 (48,9%) случаях, причем мужчин было 69 (52,2%), женщин – 54 (47,7%). ЗНО обнаружены у 48 (20,8%), из них мужчин – 13 (27%), женщин – 35 (72,9%). С наибольшей частотой КРР встречался у пациентов в возрастном интервале 60-70 лет (средний возраст 65 лет). Результаты эндоскопического обследования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты колоноскопии

Обнаруженная патология	Тест FOB GOLD Hb в кале >100 нг\мл	
	А.ч	%
Колит	23	9,9
Геморрой	35	15,1
Дивертикулез	12	5,3
Полипоз	113	48,9
КРР	48	20,8
Всего:	231	100

Установлена взаимосвязь (рис. 1) между концентрацией Hb в кале и нозологическими формами заболеваний толстой кишки ( $p<0,05$ ). В интервале значений 39,8-112,7 нг/мл диагностируется хроническая воспалительная патология: колит, дивертикулез, геморрой, то есть пациенты с заболеваниями толстой кишки, которые должны находится на диспансерном учете у врачей – терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, задачей которых является разработка и проведение адекватного лечения (диета, медикаментозное лечение, санаторно-курортное лечение), направленного на снижение частоты обострений заболевания, с целью снижения степени деструкции и катаплазии эпителия. Проведение этих мероприятий уменьшает риск развития неоплазий. Представляется интересным, что значения FOB GOLD в интервале 112,7-316,4 нг/мл позволяют сформулировать контингент лиц для углубленного обследования, с целью диагностики доброкачественной опухоли толстой кишки (полипы). Пациенты с этой патологией должны находится на диспансерном учете у врачей: терапевта, врача общей практики, хирурга, гастроэнтеролога, онколога, целью которых является разработка мероприятий, направленных на снижение риска развития неоплазий, путей проведения адекватного лечения (медикаментозное, хирургическое) и динамическим наблюдением за состоянием пациента, за счет проведения гистологических, эндоскопических, рентгенологических методов диагностики. Таким образом, регулярное проведение иммунохимического метода FOB GOLD может определить программу действий кабинетов профилактики городских поликлиник и ЦРБ по оздоровлению населения.

Основополагающим моментом программы является формирование этапности оказания специализированной онкологической помощи, то есть разработка маршрутизации больного. Следующей задачей является формирование у врачей первичного звена онкологической настороженности в отношении своих пациентов. Это значит, что участковые врачи-терапевты и врачи общей (семейной) практики должны убеждать и стимулировать своих пациентов пройти профилактическое обследование на предмет поиска онкологических заболеваний.

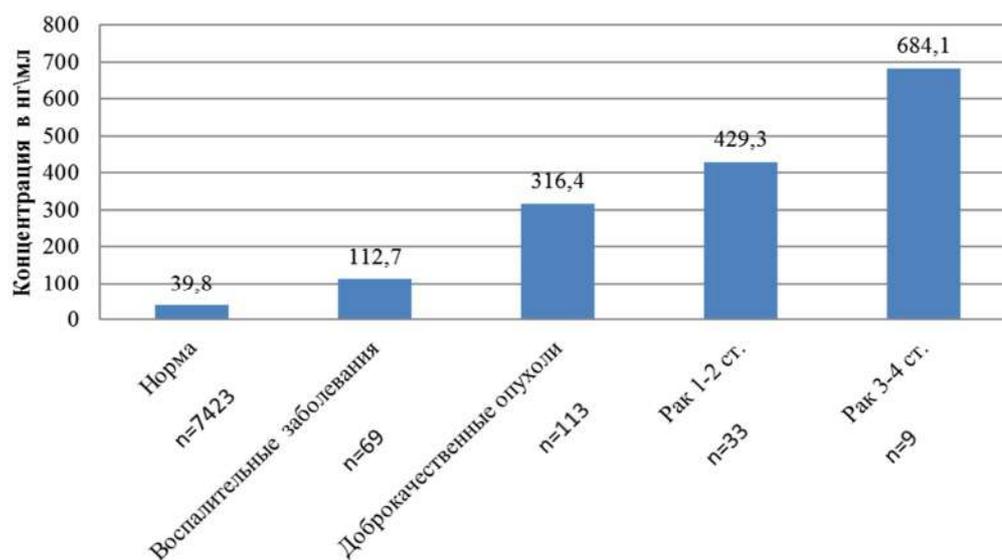


Рис. 1. Средняя концентрация Hb в кале у больных с различной патологией толстой кишки

После проведения колоноскопии, биопсии с гистологическим исследованием 48 пациентов были направлены на лечение в стационары СООКД, но явились на госпитализацию 42 человека. Из них мужчин – 10 (23,8%), женщин – 32 (76,2%). Установлено, что среди госпитализированных пациентов с КРП степень распространенности опухоли преимущественно соответствовала I-II стадии (78,5%). Так же определена средняя концентрация Hb в зависимости от степени распространенности опухоли (табл. 4): I стадия – 514,7 нг/мл; II стадия – 642,7 нг/мл; III стадия – 511,3 нг/мл; IV стадия – 572,2 нг/мл.

Таблица 4. Зависимость показаний метода FOB GOLD от степени распространенности опухоли

Стадия КРП	Количество выявленных		Средние значения уровня Hb в кале (нг/мл)
	А.ч	%	
I стадия	19	45,2	514,7
II стадия	14	33,4	642,7
III стадия	4	9,5	511,3
IV стадия	5	11,9	572,2
Всего:	42	100%	

В период с 1 февраля 2019 года по 1 октября 2020 года от ЗНО толстой кишки умерло 4 человека, из них женщин – 3 (75%); мужчин – 1 (25%).

#### Клинические случаи.

Больная А. из Сафоново 1951 г. р. сдала анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в июне 2019 г., уровень Hb в кале >100 нг/мл, от дальнейшего обследования отказалась. Умерла от распространенного ЗНО прямой кишки в декабре 2019 г.

Больная Б. из Сычевки 1950 г. р. сдала анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в июне 2019 г., уровень Hb в кале >100 нг/мл, от дальнейшего обследования в СООКД отказалась. На обследования поехала в НИИ им. Герцена города Москвы, там установили ЗНО поперечно-ободочного отдела толстой кишки (Т3NхM1), IV клиническая группа. Через 1,5 месяца пациентка скончалась.

Больная В. из Вязьмы 1950 г. р. сдала анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в августе 2019 г., уровень Hb в кале >100 нг/мл, прошла углубленное обследование (колоноскопию), было установлено ЗНО поперечно отдела ободочной кишки. Пациентке проведено хирургическое

лечение в СООКД только 05.12.2019: гемиколэктомия правосторонняя. 12.01.2020 пациентка умерла от ЗНО ободочной кишки (Т2N0M0).

Пациент Г. из Гагарина 1950 г. р. сдал анализ на скрытую кровь методом FOB GOLD в январе 2019 г., уровень Нб в кале >100 нг/мл. Пациенту проведена колоноскопия, было установлено ЗНО ободочной кишки неустановленной локализации. Проведено химиотерапевтическое лечение. Однако 22 июля 2020 г. пациент умер от ЗНО ободочной кишки (Т3N2M0).

## Выводы

1. Иммунохимический метод FOB GOLD позволяет повысить точность диагностики ЗНО толстой кишки выгодно отличаясь от существующего аналога – бензидиновой пробы, проявляя более высокую специфичность в выявлении кровотечений на уровне ободочной и прямой кишок, и, в тоже время, нечувствителен к скрытым кровотечениям в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Путем сравнения данных скрининга и сведений канцеррегистра о госпитализированных в СООКД в период с 1 февраля 2019 г. по 1 октября 2020 г. подтверждена достоверность метода FOB GOLD в ранней диагностике ЗНО.
2. Установлена взаимосвязь между уровнем Нб в кале и различными нозологическими формами заболеваний толстой кишки. Пациенты с хронической воспалительной патологией толстой кишки (колит, дивертикулез, геморрой) и предраковыми заболеваниями (полипы) должны находиться на диспансерном учете у врачей – терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, задачей которых является разработка и проведение адекватного лечения (диета, медикаментозное лечение, хирургическое лечение, санитарно-курортное лечение), направленного на снижение частоты обострений заболевания, с целью снижения степени деструкции и катаплазии эпителия. Проведение этих мероприятий уменьшает риск развития неоплазий. Установлена корреляция между уровнем Нб в кале и степенью распространенности ЗНО.

## Литература (references)

1. Десятков Е.Н., Алиев Ф.Ш., Зуев В.Ю. и др. Колоректальный скрининг. Первые результаты // Онкологическая колопроктология. – 2017. – Т.7. – С. 31-37. [Desjatov E.N., Aliev F.Sh., Zuev V.Ju. i dr. *Onkologičeskaja koloproktologija*. Oncological coloproctology. – 2017. – Т.7. – Р. 31-37. (in Russian)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 74-81. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Sostojanie onkologičeskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu*. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – Р. 74-81. (in Russian)]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – С. 66-69. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена -филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – Р. 66-69. (in Russian)]
4. Земляной В.П., Черниковский И.Л., Иванов А.С. и др. Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака // Онкологическая колопроктология. – 2014. – №4. – С.16-21. [Zemljanoj V.P., Chernikovskij I.L., Ivanov A.S. i dr. *Onkologičeskaja koloproktologija*. Oncological coloproctology. – 2014. – N4. – Р. 16-21. (in Russian)]
5. Федоров В.Э. Эпидемиологические аспекты колоректального рака // Медицинский альманах ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. – 2018. – Т.2 – С.145-147. [Fedorov V.Je. *Medicinskij al'manah FGBOU VO Saratovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. V.I. Razumovskogo*. Medical Almanac of the Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. – 2018. – Т.2 – Р.145-147. (in Russian)]
6. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening //New England Journal of Medicine. – 2012. – V.366. – P. 697-706.
7. <http://hemltd.ru/instructions/R-5182.pdf>
8. [http://www.poliklin.ru/article201103ld\\_26-28.php](http://www.poliklin.ru/article201103ld_26-28.php)

### **Информация об авторах**

*Соловьев Владимир Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-onk@list.ru

*Семкина Елена Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» E-mail: semkina-onk@list.ru

*Иванова Анна Ивановна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aivanova07@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.