

ПРОБЫ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ – СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ И ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА РАННЕЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ

© В.П. Новикова, А.Н. Дрыгин

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Новикова В.П., Дрыгин А.Н. Пробы на скрытую кровь — скрининговые методы выявления предопухолевых образований и опухолей толстой кишки на ранней стадии развития // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 73–78. <https://doi.org/10.17816/PED10573-78>

Поступила: 20.08.2019

Одобрена: 10.09.2019

Принята к печати: 17.10.2019

В настоящее время во всех группах взрослого населения растет смертность по причине рака ректального отдела толстой кишки. Для выявления предопухолевых и ранних стадий развития опухолевой патологии толстой кишки применяются различные методы скрининга: тесты на скрытую кровь в кале, компьютерная колонография (виртуальная колоноскопия), колоноскопия, ДНК-тестирование стула, опухолевый маркер М2-ПК (опухолевая пируваткиназа, фракции М2). Все эти методы скрининга колоректального рака дают хорошие результаты, но среди специалистов не достигнут консенсус в отношении выбора самого оптимального метода. Одними из первых тестов выявления скрытой крови в стуле были биохимические пробы: гваяковая проба (gFOBT – guaiac fecal occult-blood test), в которой гемоглобин в стуле обнаруживался биохимическим методом, эксплуатировавшим псевдопероксидазную активность гемоглобина, и реакция Грегерсена, представляющая собой бензидиновую пробу, в которой вместо гваяковой смолы использовался бензидин, а вместо перекиси водорода – пероксид бария. Иммуноферментные тесты, в отличие от биохимических, используют антитела, специфичные только к человеческому гемоглобину, что исключает ложноположительные результаты, получаемые при использовании биохимического метода. Тест FIT (Fecal Immunochemical Test, или иммунохимический тест кала на скрытую кровь) специфично определяет гемоглобин человека в каловых массах при более низких пороговых значениях (40–300 мкг НВ/1 г фекалий) по сравнению с g-FOBT. Благодаря высокой точности иммуноферментные тесты успешно используются для выявления скрытой крови при воспалительных заболеваниях кишечника, аллергических энтеропатиях, острых кишечных инфекциях, эрозивных гастритах.

Ключевые слова: выявление рака; рак толстой кишки; пробы на скрытую кровь в кале; биохимический скрининг проб на скрытую кровь; иммуноферментные скрининг-тесты на скрытую кровь в кале.

FECAL BLOOD TESTS-SCREENING METHODS FOR IDENTIFICATION OF PRE-TUMOR CHANGES AND TUMORS AT THE EARLY STAGE

© V.P. Novikova, A.N. Drygin

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Novikova VP, Drygin AN. Fecal blood tests-screening methods for identification of pre-tumor changes and tumors at the early stage. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):73-78. <https://doi.org/10.17816/PED10573-78>

Received: 20.08.2019

Revised: 10.09.2019

Accepted: 17.10.2019

Mortality due to cancer of the rectal colon is currently increasing in all groups of the adult population. Various screening methods are used to identify the pre-tumor and early stages of the development of tumor pathology of the colon: occult blood tests in feces, computer colonography (virtual colonoscopy), colonoscopy, DNA testing, tumor marker M2-PK (tumor fractional pyruvate kinase fraction M2). All of these colorectal cancer screening methods give good results, but there is no consensus among experts regarding the choice of the most optimal method. One of the first tests to detect hidden blood in the stool was biochemical tests: guaiac test (gFOBT – guaiac fecal occult-blood test), in which hemoglobin in the stool was detected by a biochemical method that exploited the pseudoperoxidase activity of hemoglobin and the Gregersen reaction, which is a benzidine test in which benzidine was used instead of guaiac resin and instead of a hydrogen peroxide – barium peroxide. Enzyme-linked immunosorbent assays, in contrast to biochemical ones, use antibodies specific only to human hemoglobin, which excludes false-positive results obtained using the biochemical method. The FIT test (Fecal Immunochemical Test or Immunochemical Fecal occult blood test) specifically determines human hemoglobin in feces at lower threshold values (40–300 µg HB/1 g feces) compared to g-FOBT. Due to its high accuracy, enzyme-linked immunosorbent assays are successfully used to detect occult blood in inflammatory bowel diseases, allergic enteropathies, acute intestinal infections, and erosive gastritis.

Keywords: detection of cancer; colon cancer; blood in feces; fecal blood tests; enzyme-linked immunosorbent screening tests for hidden blood in feces.

В настоящее время наиболее частой причиной смерти онкологических больных являются злокачественные опухоли прямой и ободочной кишок [20]. Заболеваемость колоректальным раком в Великобритании, например, составила 87 случаев на 100 тыс. мужчин и 52 случая на 100 тыс. женщин; возрастандартизированный показатель заболеваемости составил у мужчин 54,4 %, что выше, чем у женщин, и увеличился для мужчин и женщин в течение последних 10 лет [36, 39]. В структуре онкологической заболеваемости населения России рак ободочного отдела толстой кишки (оба пола) составляет 6,5 %, рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — 5 %. Стандартные показатели заболеваемости в целом по России раком ободочной кишки составили 15,66 на 100 тыс. мужчин и 12,74 на 100 тыс. женщин в 2012 г. [3]. Прирост абсолютного числа заболевших мужчин раком ободочной кишки за период с 2002 по 2012 г. составил 16,55 %, женщин — 14,59 %, причем отмечается большой среднегодовой темп прироста — 1,52 % у мужчин и 1,35 % у женщин. Заболеваемость раком прямой кишки в 2012 г. достигла 14,29 на 100 тыс. мужчин и 8,84 на 100 тыс. женщин. В период с 2002 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 10,34 % у мужчин и 8,4 % у женщин. Среднегодовой темп прироста — 0,98 % у мужчин и 0,8 % у женщин [15, 29].

Смертность от рака ректального отдела растет; так, в 1960 г. она составляла 1 %, в конце 90-х годов XX в. этот показатель достиг 5 %, что связано с поздней диагностикой рака прямой кишки на заключительных стадиях развития онкологического процесса. При проведении медицинских профилактических осмотров выявляют лишь 1,5 % от всех новых случаев опухоли терминального отдела кишечника. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. от рака прямой кишки может умереть более 13 млн человек [11].

В настоящее время применяются различные методы скрининга для выявления предопухолевых и ранних стадий опухолевой патологии толстой кишки: тесты на скрытую кровь в кале; компьютерная колонография (виртуальная колоноскопия); колоноскопия; ДНК-тестирование стула; опухолевый маркер M2-РК (опухолевая пируваткиназа фракции M2). Все эти методы скрининга колоректального рака дают хорошие результаты, но консенсус в отношении выбора самого оптимального метода пока не достигнут [35, 36].

В настоящее время имеются убедительные доказательства, что скрининг колоректального рака при проведении проб на скрытую кровь коррелирует со снижением смертности от этого онкологического поражения на 15–33 %; при использовании гибкой

сигмоидоскопии — от 25 до 50 % при левой локализации колоректального рака, при применении колоноскопии — от 60 до 70 % при левой локализации колоректального рака [31].

Тесты для выявления скрытой крови в стуле включены в Национальные скрининговые программы для активного раннего выявления колоректального рака в разных странах [8, 13, 22, 29, 30, 37, 42]. В 2015 г. двадцать четыре страны Европы уже внедрили общенациональные программы скрининга колоректального рака или находятся в процессе их развертывания. Так, в Финляндии, Франции, Словении и Великобритании полностью завершено внедрение организованного скрининга колоректального рака; в Бельгии, Нидерландах, Дании, Ирландии, Италии, Мальте, Польше и Испании развертывание программы продолжается; в Норвегии, Португалии и Швеции внедрение скрининга находится на стадии пилотных проектов. В то же время Словакия, где отмечена самая высокая заболеваемость колоректальным раком в Европе, Болгария, Албания, Босния и Герцеговина, Косово, Македония, Черногория, Румыния, Сербия и Россия не имеют национальных программ скрининга [8, 37].

Основанием стратегии скрининга колоректального рака является тот факт, что колоректальные аденомы и карциномы задолго до выявления клинических симптомов могут быть источниками кровотечений, в том числе не очень выраженных и не сопровождающихся явными признаками гемоколита [17].

Одними из первых тестов выявления скрытой крови в стуле были биохимические пробы. Гваяковая проба (gFOBT — guaiac fecal occult-blood test), в которой гемоглобин в стуле обнаруживался биохимическим методом, эксплуатировавшим псевдопероксидазную активность гемоглобина [5]. Проба положительна при объеме кровопотери не менее 30 мл [14]. Исследователи из Германии, США, Японии использовали гваяковую пробу для выявления колоректального рака и получили у выявленных пациентов снижение смертности от этого заболевания на 15–33 % по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции [19, 25, 32, 34]. Простота использования и дешевизна гваяковой пробы позволили включить ее в стандартное обязательное массовое обследование людей в Германии с 1977 г. [29].

В Великобритании для многоступенчатого скрининга колоректального рака используется около 1 млн gFOBT-наборов ежегодно, однако за длительный период эксплуатации большинство исследователей выявили низкую чувствительность и специфичность этого теста (чувствительность менее 30 % для колоректального рака и 15 % — для аденом) [23]; в 50–70 % случаев при скрининге относительно

здоровых людей gFOBТ давала ложноположительный результат [29]. Недостаточная чувствительность и специфичность gFOBТ, зависимость результатов от диеты пациента ограничивали широкое применение гваяковой пробы в рутинной клинической практике [27, 33]. Чтобы избежать ложноположительных результатов за счет выявления гемоглобина мясной пищи или псевдопероксидазной активности таких овощей, как редис, хрен, брокколи и др. предлагалось при положительном тесте проводить пробу еще 2 раза на фоне строгой диеты пациента [2, 41]. В ходе исследований было обнаружено, что тест выявляет кровь из любых отделов желудочно-кишечного тракта: при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода, при эрозивных эзофагитах и язвах пищевода, язвенной болезни и эрозивных гастродуоденитах, опухолях и дивертикулах желудка, при дивертикулёзе кишечника, воспалительных заболеваниях кишечника, гельминтозах, болезнях крови, при носовых кровотечениях, кровотечениях из десен и глотки [16]. Поскольку кровотечения из язв и эрозий непостоянны, отрицательные результаты теста не исключают возможность эрозивно-язвенного или опухолевого поражения органов желудочно-кишечного тракта [28].

Следующим биохимическим тестом для выявления скрытой крови в кале явилась реакция Грегерсена, представляющая собой бензидиновую пробу, в которой вместо гваяковой смолы использовался бензидин, а вместо перекиси водорода — пероксид бария [5, 12, 17].

Реактив Грегерсена — это приготовленная ex tempore смесь равных количеств 1 % раствора бензидина в 50 % уксусной кислоте и пероксида водорода. При нанесении его на предметное стекло, покрытое тонким слоем кала, бензидин окисляется пероксидом бария при каталитическом содействии гемоглобина с появлением синей или зеленой окраски [26]. Тест более чувствителен, чем гваяковая проба, он определяет даже небольшую кровопотерю в 2–5 мл [17, 30]. Полуколичественный вариант теста получил название Немоскулт SЕНSA [21, 26, 27], на основе обследования 339000 человек была продемонстрирована его 90 % чувствительность при выявлении колоректального рака у людей старше 50 лет [21, 26].

Несмотря на эффективность стратегии использования биохимических тестов для выявления скрытой крови в кале [8, 26, 32–34], потребовался поиск новых методик, основанных на иммунологических анализах особенности, поскольку биохимические тесты предполагали определенные условия при сборе биологического материала и повторные исследования из-за возможных ложноположительных результатов [18]. Иммуноферментные тесты, в отличие от биохимических, используют антитела, специфич-

ные только к человеческому гемоглобину — hHb (h — human), что исключает ложноположительные результаты, получаемые при использовании биохимического метода. Тест FIT (Fecal Immunochemical Test, или иммунохимический тест кала на скрытую кровь) специфично определяет гемоглобин человека в каловых массах при более низких пороговых значениях (40–300 мкг Hb/1 г фекалий) по сравнению с g-FOBТ. Есть еще одно важное преимущество: если при химическом тесте за 3 дня до исследования необходимо соблюдать строгую диету — не есть мясо, некоторые фрукты красного цвета, — то при данном тесте ограничений в питании не требуется. Тесты на основе иммуноферментного анализа могут быть:

- качественными, то есть экспресс-тестами,
- количественными,
- содержать антитела к различным эпитопам гемоглобина,
- использовать разные буферы для разведения кала.

Все тесты на основе ИФА имеют унифицированные названия — FIT качественный (Qualitative FIT) и количественный (Quantitative FIT). Учитывая разную аналитическую чувствительность различных FIT-тестов рабочая экспертная группа (EWG) в Сан-Диего в 2012 г. на съезде Всемирной организации эндоскопистов (WEO) рекомендовала указывать во всех качественных и количественных FIT-системах все лоты реагентов, количество использованного буфера для экстракции гемоглобина из образцов, условия хранения реагентов и образцов. Предложено использовать единую единицу измерения концентраций гемоглобина в кале — мкг (гемоглобина)/г (кала), что определяется формулой: (ng гемоглобина/ml) × (объем буфера в ml) / (масса образца, взятого в mg) [35]. Установлен стандарт для публикации проведенных исследований в журналах — STARD (Standards the Reporting of Diagnostic Accuracy) [29].

По данным G. Binefa et al. [24], степень обнаружения аденом при использовании иммунохимического теста FIT по сравнению с g-FOBТ составила 30,7 и 3,8 на 1 тыс. прошедших скрининг соответственно. Показатель выявления колоректального рака был также выше при применении иммунохимического теста, около 62 % опухолевых образований были выявлены на ранних стадиях. Благодаря точности данного метода можно отобрать участников программы, нуждающихся в проведении колоноскопии для дальнейшего подтверждения или опровержения диагноза. Приблизительно у половины пациентов при прохождении FIT-теста были обнаружены клинически значимые колоректальные неоплазии (аденома высокого риска или инвазивный колоректальный рак). При использовании теста, позволяющего определить пороговое значение гемоглобина в каловых массах

50–150 мкг Hb/1 г фекалий, более чем в 2 раза чаще выявляются случаи колоректального рака и распространенных аденом в сравнении с g-FOBT. При проведении теста FIT ложноположительные результаты также присутствуют, но их число считается приемлемым. Тест FIT прост для обследуемого человека, поэтому увеличилось количество участников скрининговых программ. Исследователи подчеркивают эффективность иммунохимического теста, он широко применяется в странах Западной Европы. Данный тест обладает диагностической точностью. Чувствительность и специфичность тестов оценивались у 1766 участников скрининга в возрасте от 50 до 74 лет. Результаты FIT и химического теста g-FOBT были положительными у 143 (8,1 %) и у 62 (3,5 %) соответственно. I-FOBT и g-FOBT при значительных колоректальных образованиях показали чувствительность 61 % против 23,8 %, специфичность — на уровне 95,1 % против 97,7 %. Значительные образования проксимального отдела более часто выявлялись иммунохимическим тестом (85 % против 15 %) [4].

Иммунохимические тесты предлагают многие производители. Количественную оценку можно провести только в лаборатории, тесты для домашнего использования бывают только качественными, в том числе тест Colon View. Также существуют тесты, определяющие только свободный гемоглобин, и тесты, определяющие наличие гемоглобин-гаптоглобинового комплекса, Colon View относится к последним [40]. Молекула гемоглобина (Hb) состоит из двух пар пептидных (альфа- и бетаглобины) цепей и четырех групп гема, каждая из которых имеет один атом железа. При разрушении эритроцита эти молекулы достаточно быстро распадаются на альфа-бетамолекулы, которые связываются белком плазмы — гаптоглобином (Hp), с образованием гемоглобин-гаптоглобиновых комплексов. Эти комплексы являются относительно устойчивыми к воздействию кислоты и протеолитической деградации и могут быть обнаружены даже после достаточно продолжительного пассажа через кишечник, поэтому возможность определять наличие Hb/Hp-комплексов существенно улучшает диагностику заболеваний толстой кишки. По данным разных авторов, тест на фекальный гемоглобин/гаптоглобиновый комплекс превосходит иммунохимический анализ кала на человеческий гемоглобин, так как является более стабильным по сравнению с гемоглобином во время прохождения через желудочно-кишечный тракт [40].

Благодаря высокой точности тест Colon View успешно используется для выявления скрытой крови при воспалительных заболеваниях кишечника, аллергических энтеропатиях, острых кишечных инфекциях, эрозивных гастритах [1, 6, 7, 9, 10, 38].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерева М.К., Комарова А.М., Новикова В.П., и др. Опыт использования экспресс-диагностики при острых кишечных инфекциях у детей. Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 62–63. [Bekhtereva MK, Komarova AM, Novikova VP, et al. Opyt ispol'zovaniya ekspress-dagnostiki pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detey. *Problems of pediatric nutritiology*. 2017;15(2):62-63. (In Russ.)]
2. Гиршберг Л. Техника исследования и клиническое значение скрытой крови в испражнениях // Врач. Газета. 1922. № 9. [Girshberg L. Tekhnika issledovaniya i klinicheskoe znachenie skrytoy krovi v isprazhneniyakh. *Vrach. Gazeta*. 1922;(9). (In Russ.)]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М., 2017. – 250 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow; 2017. 250 p. (In Russ.)]
4. himedtech.ru [интернет-ресурс]. Комарова Л.Е. Колоректальный рак. Современное состояние скрининговых программ [доступ от 05.12.2019]. Доступ по ссылке: http://himedtech.ru/articles/SECTION_ID=128&ELEMENT_ID=1743 [himedtech.ru [Internet]. Komarova LE. Kolorektal'nyy rak. Sovremennoe sostoyanie skringovyykh programm [cited 5 Dec 2019]. Available from: http://himedtech.ru/articles/SECTION_ID=128&ELEMENT_ID=1743. (In Russ.)]
5. Кулибакин Б.В. Большая медицинская энциклопедия. Т. 3 / под ред. Б.В. Петровского. – М., 1976. [Kulibakin BV. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Vol. 3. Ed. by B.V. Petrovskiy. Moscow; 1976. (In Russ.)]
6. Патент РФ на изобретение № 2574031 от 23.09.2014. Листопадова А.П., Новикова В.П., Мельникова И.Ю., Булгакова Т.В. Способ определения эрозивных поражений слизистой оболочки желудка у детей с ювенильным артритом. [Patent RUS N2574031/23.09.2014. Listopadova AP, Novikova VP, Mel'nikova IYu, Bulgakova TV. Sposob opredeleniya erozivnykh porazheniy slizistoy obolochki zheludka u detey s yuvenil'nym artritom. (In Russ.)]
7. Листопадова А.П., Новикова В.П., Мельникова И.Ю., и др. Прогнозирование эрозивного поражения слизистой оболочки желудка у детей, больных ювенильным артритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 1. – С. 17–20. [Listopadova AP, Novikova VP, Melnikova IY, et al. Method for determining erosive lesions of the gastric mucosa in children with juvenile arthritis. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(1):17-20. (In Russ.)]
8. Никонов Е.Л., Аксенов В.А., Кашин С.В., Нехайкова Н.В. Международный опыт скрининга колоректального рака // Доказательная гастроэнтероло-

- гия. – 2017. – Т. 6. – № 3. – С. 30–35. [Nikonov EL, Aksenov VA, Kashin SV, Nekhaykova NV. The international colorectal cancer screening programs. *Evidence-based gastroenterology*. 2017;6(3):30-35 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176330-35>.
9. Новикова В.П., Григорян Т.М., Фадеева Д.В., Панова Т.Ф. Опыт использования тестов «colonview» для определения гемоглобина и тестов «colonview» для определения комплекса гемоглобин/гаптоглобин в стуле при диагностике кишечных кровотечений у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2–3. – С. М67–М68. [Novikova VP, Grigoryan TM, Fadeeva DV, Panova TF. Opyt ispol'zovaniya testov «colonview» dlya opredeleniya gemoglobina i testov «colonview» dlya opredeleniya kompleksa gemoglobin/gaptoglobin v stule pri diagnostike kischechnykh krvotocheniy u detey. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2011;(2-3): M67-M68. (In Russ.)]
 10. Новикова В.П., Уразгалиева И.А., Шноль Е.В. Возможности теста «colonview» для определения гемоглобина в стуле у детей первого года жизни с atopическим дерматитом. В кн.: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии / под ред. В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. – СПб., 2016. – С. 274. [Novikova VP, Urazgalieva IA, Shnol' EV. Vozmozhnosti testa «colonview» dlya opredeleniya gemoglobina v stule u detey pervogo goda zhizni s atopicheskim dermatitom. In: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Ed. by V.P. Novikova, T.V. Kosenkova. Saint Petersburg; 2016. p. 274. (In Russ.)]
 11. www.oncoforum.ru [интернет-ресурс]. Рак прямой и толстой кишки: статистические данные [доступ от 05.12.2019]. Доступ по ссылке: <http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/rak-priamoy-i-tolstoy-kishki-statisticheskie-dannye.html>. [www.oncoforum.ru [Internet]. Rak pryamoy i tolstoy kishki: statisticheskie dannye [cited 5 Dec 2019]. Available from: <http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/rak-priamoy-i-tolstoy-kishki-statisticheskie-dannye.html>. (In Russ.)]
 12. Степанов Б.И. Большая медицинская энциклопедия. Т. 8 / под ред. Б.В. Петровского. – М., 1976. [Stepanov BI. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Vol. 8. Ed. by B.V. Petrovskiy. Moscow; 1976. (In Russ.)]
 13. Тимофеев Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // РМЖ. – 2004. – Т. 12. – № 11. – С. 653–656. [Timofeev YM. Kolorektal'nyy rak: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya. *RMZh*. 2004;12(11):653-656. (In Russ.)]
 14. www.e-tryphonov.narod.ru [интернет-ресурс]. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англо-русская энциклопедия. 13-е изд.; 2009 [доступ от 05.12.2019]. Доступ по ссылке: <http://www.e-tryphonov.narod.ru>. [www.tryphonov.ru [Internet]. Trifonov EV. Psihofiziologiya cheloveka. Russko-anglo-russkaya entsiklopediya. 13-e izd.; 2009 [cited 5 Dec 2019]. Available from: www.e-tryphonov.narod.ru. (In Russ.)]
 15. [fedstat.ru](http://www.fedstat.ru) [интернет-ресурс]. Федеральная служба государственной статистики РФ [доступ от 05.12.2019]. Доступно по ссылке <http://www.fedstat.ru/indicator/data>. [fedstat.ru [Internet]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki RF [cited 05 dec 2019]. Available from: <http://www.fedstat.ru/indicator/data>. (In Russ.)]
 16. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: учебник. – М., 2007. – 560 с. [Chissov VI, Dar'yalova SL. Onkologiya: uchebnik. Moscow; 2007. 560 p. (In Russ.)]
 17. Чиссов В.И., Сергеева Н.С., Зенкина Е.В., Маршутина Н.В. Эволюция копростестов в активном выявлении колоректального рака // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22. – № 6. – С. 44–52. [Chissov VI, Sergeeva NS, Zenkina EV, Marshutina NV. Evolyutsiya koprotestov v aktivnom vyavlenii kolorektalnogo raka. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2012;22(6):44-52. (In Russ.)]
 18. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. *Gastroenterology*. 2012;142(3):422-424. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.015>.
 19. Bertario L, Russo A, Crosignani P, et al. Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study. *Eur J Cancer*. 1999;35(6):973-977. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00062-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00062-3).
 20. globocan.iarc.fr [Internet-resource]. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC) [cited 5 Dec 2019]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
 21. Church TR, Ederer F, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1440-8. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.19.1440>.
 22. Cole SR, Lane JM, Tucker GR, et al. 354 Cancer Downstaging as a Consequence of the Australian National Bowel Cancer Screening Program. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S-83. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(12\)60315-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(12)60315-1).
 23. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med*. 2005;142(2):81-85. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-2-200501180-00006>.
 24. Binefa G, Garcia M, Mila N, et al. Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000-2012). *Sci Rep*. 2016;6:19532. <https://doi.org/10.1038/srep19532>.

25. Duffy MJ. Use of Biomarkers in Screening for Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:27-39. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_3.
26. Ederer F, Church TR, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: role of chance detection of lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(19):1423-8. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.19.1423>.
27. Faivre J, Tazi MA, El Mrini T, et al. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality: a case-control study. *Br J Cancer.* 1999;79(3-4):680-683. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690107>.
28. Gregersen T. Untersuchungen über okkulte Blutungen. *Arch f Ver-dauungskrankheiten.* 1919;(25).
29. Halloran S, Launoy G, Zappa M. Faecal occult blood testing. In: *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis.* Luxembourg; 2010.
30. Halloran S, Pearson S. OC-Sensor DIANA immunochemical faecal occult blood test analytical performance. WEO Colorectal Cancer Screening Committee Meeting: 2012.
31. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1541-1549. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x>.
32. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* 1996;348(9040):1467-1471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03430-7).
33. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(5):434-437. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.5.434>.
34. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993;328(19):1365-1371. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305133281901>.
35. nice.org.uk [Internet-resource]. National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C). Suspected Cancer: Recognition and Referral. NICE guideline 12. London: NCC-C; 2015.
36. National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C). Suspected Cancer: Recognition and Management of Suspected Cancer in Children, Young People and Adults. Clinical guideline. Appendices A-E. London: NCC-C; 2015.
37. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3632-3642. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3632>.
38. Novikova VP, Bogdanova NM, Prokopyeva N, et al. Secondary lactose intolerance and cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2019;104(S3):A159-A160.
39. Office for National Statistics (ONS). Cancer Registration Statistics, England, 2013. London: ONS; 2015.
40. Vasilyev S, Smirnova E, Popov D, et al. A New-Generation Fecal Immunochemical Test (FIT) Is Superior to Quaiac-based Test in Detecting Colorectal Neoplasia Among Colonoscopy Referral Patients. *Anticancer Res.* 2015;35(5):2873-2880.
41. World Gastroenterology Organisation. WGO Practice Guidelines. WGO; 2008.
42. Zauber AG, Winawer SJ, Mills GM, et al. 351 Adherence to Screening in a Randomized Controlled Trial of a One-Time Screening Colonoscopy Versus Program of Annual Fecal Occult Blood Test (gFOBt): Implications of Lower gFOBt Adherence to Screening on Colorectal Cancer Mortality Reduction. *Gastroenterology.* 2012;142(5): S-82-S-83. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(12\)60312-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(12)60312-6).

◆ Информация об авторах

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии. ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Алексей Никонович Дрыгин — д-р мед. наук, профессор, заведующий научно-исследовательским центром. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 9112286592@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valeriya P. Novikova — MD, PhD, Dr Sci., Professor, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, St. Petersburg Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Alexey N. Drygin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Research Center Head. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia. Saint Petersburg, Russia. E-mail: 9112286592@mail.ru.