

ПЕРСПЕКТИВЫ В ДИАГНОСТИКЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО У БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Можаева А.А., Барабанова Е.М.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра биологической химии, г. Минск

Ключевые слова: рецептор CD44v6, гиалуроновая кислота, рак легкого, диагностика.

Резюме: в статье изучается уровень CD44v6 и гиалуроновой кислоты в периферической крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого, а также корреляция данных показателей со стадией данного заболевания. Авторы предлагают использовать данные биомаркеры в диагностике немелкоклеточного рака легкого у бессимптомных пациентов.

Resume: the article studies the level of CD44v6 and hyaluronic acid in the peripheral blood of patients with Non-small Cell Lung Cancer, as well as the correlation of these indicators with the stage of this disease. The authors suggest using these biomarkers in the diagnosis of Non-small Cell Lung Cancer in asymptomatic patients.

Актуальность. Рак – одна из ведущих причин смерти в мире, от которой в 2020 г. умерло порядка 10 миллионов человек. Злокачественные опухоли считаются одной из серьезных медицинских и социальных проблем. Так, согласно данным 2020 года рак легкого занимает 2-е место по количеству случаев среди различных видов рака, а в структуре онкологической смертности он занимает 1-е место (рисунок 1) [1].

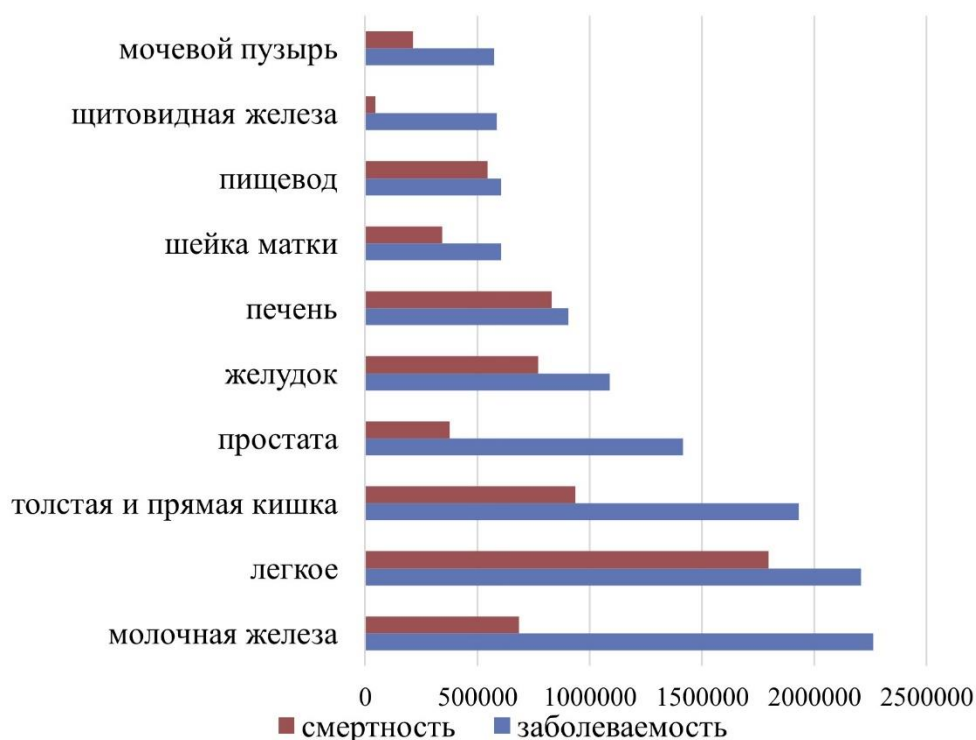


Рис. 1 – Структура онкологической смертности и заболеваемости среди обоих полов в мире (2020 г.)

Наиболее частой формой рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (далее – НМКРЛ), для которого характерен плохой прогноз, что обуславливается длительным отсутствием специфических проявлений и симптомов, что приводит к поздней диагностике данного заболевания. Все это предопределяет необходимость поиска новых методов диагностики НМКРЛ.

Цель: изучить уровень CD44v6 и гиалуроновой кислоты (далее – ГК) в периферической крови пациентов с НМКРЛ с целью оценки целесообразности использования данных показателей в диагностике рака данного типа у бессимптомных пациентов.

Задачи: 1. Установить количество пациентов с НМКРЛ, а также их распределение по стадиям и гистологическим подтипам данного заболевания; 2. Изучить плотность и количество рецепторов CD44v6 на лейкоцитах, а также концентрацию гиалуроновой кислоты (ГК) в плазме крови у здоровых пациентов и пациентов с НМКРЛ; 3. Сравнить уровень CD44v6 и ГК в крови у здоровых пациентов и пациентов с ранними и поздними стадиями НМКРЛ; 4. Оценить целесообразность использования данных показателей в качестве биомаркеров НМКРЛ.

Материалы и методы. В ходе исследования была проанализирована кровь 165 больных НМКРЛ. Распределение по гистологическим подтипам данного заболевания было следующим: 104 человека (63,03%) имело аденокарциному, 61 (36,97%) – плоскоклеточный рак легкого. Для сравнения уровня показателей в крови пациентов с таковым у здоровых людей была сформирована контрольная группа, которую составили 30 человек без злокачественных новообразований.

Из 165 обследованных пациентов с НМКРЛ 42 человека (25,45%) имело первую, 54 (32,73%) – вторую, 18 (10,91%) – третью, 51 (30,91%) – четвертую стадию данного заболевания.

Концентрацию ГК в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Относительное количество клеток лейкоцитарного ряда, снабженных рецептором CD44v6, и плотность его расположения в них (MFI) измеряли методом проточной цитометрии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23,0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Так как значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики. С целью выявления различий в группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде $Me[Q1;Q3]$, где Me — медиана, $[Q1;Q3]$ — интерквартильный разброс (Q1 — 25 %, Q3 — 75 % квартиль).

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа полученных результатов не было обнаружено корреляции между количеством лимфоцитов, снабженных рецептором CD44v6, а также плотностью расположения данного рецептора на моноцитах и наличием заболевания. При сравнении уровня CD44v6 и ГК в крови у здоровых пациентов и пациентов с НМКРЛ было выявлено, что доля гранулоцитов и моноцитов, снабженных рецептором CD44v6, значительно возрастает у пациентов с НМКРЛ в

сравнении с контрольной группой; интенсивность флюоресценции комплексов антитело/рецептор (MFI), характеризующая интенсивность экспрессии рецептора CD44v6, имело статистическую значимость только у гранулоцитов (таблица 1).

Табл. 1. Уровень CD44v6 и ГК в крови у здоровых пациентов и пациентов с НМКРЛ

Показатель	Здоровые (n=30)	Больные (n=165)	
CD44v6, гранулоциты, %	3,25 [1,25;4,05]	5 [2,1;7,2]	p=0,006
CD44v6, гранулоциты, MFI	1,65 [1,5;2,6]	2,5 [2;2,7]	p=0,001
CD44v6, лимфоциты, %	1 [0,4;1,825]	1,2 [0,7;1,6]	p=0,363
CD44v6, лимфоциты, MFI	2,6[2,475;2,825]	3,2 [2;4,5]	p=0,078
CD44v6, моноциты, %	2 [1,6;2,325]	3,7 [1,4;8,4]	p=0,013
CD44v6, моноциты, MFI	5,45 [4,875;5,825]	5,8 [3;8,8]	p=0,854
ГК, нг\мл	8,4 [7,2;16,85]	27,52 [23,76;32,2]	p=0,0001

На ранних стадиях НМКРЛ наблюдается постепенное увеличение количества гранулоцитов и моноцитов, снабженных рецептором CD44v6, а также его плотности у гранулоцитов по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

Табл. 2. Уровень CD44v6 и ГК в крови у здоровых пациентов и пациентов с ранними стадиями НМКРЛ

Показатель	Здоровые (n=30)	I и II стадия (n=96)	
CD44v6, гранулоциты, %	3,25 [1,25;4,05]	7,9 [2,5;5,5]	p=0,012
CD44v6, гранулоциты, MFI	1,65 [1,5;2,6]	2,7 [2,35;3,4]	p=0,0001
CD44v6, лимфоциты, %	1 [0,4;1,825]	1,3 [0,6;1,5]	p=0,292
CD44v6, лимфоциты, MFI	2,6[2,475;2,825]	3,4 [2,375;4,5]	p=0,036
CD44v6, моноциты, %	2 [1,6;2,325]	3,6 [1,4;5,375]	p=0,021
CD44v6, моноциты, MFI	5,45 [4,875;5,825]	7,2 [4,175;9,5]	p=0,344

ГК, нг\мл	8,4 [7,2;16,85]	24,38 [20,38;28,74]	p=0,0001
-----------	-----------------	---------------------	----------

На III и IV стадиях у пациентов с НМКРЛ по сравнению с контрольной группой отмечается рост таких показателей, как доля гранулоцитов и моноцитов, снабженных рецептором CD44v6, а также уровня экспрессии данного рецептора у гранулоцитов (таблица 3).

Табл. 3. Уровень CD44v6 и ГК в крови у здоровых пациентов и пациентов с поздними стадиями НМКРЛ

Показатель	Здоровые (n=30)	III и IV стадия (n=69)	
CD44v6, гранулоциты, %	3,25 [1,25;4,05]	5,1 [1,8;7,2]	p=0,009
CD44v6, гранулоциты, MFI	1,65 [1,5;2,6]	2,1 [1,9;2,5]	p=0,014
CD44v6, лимфоциты, %	1 [0,4;1,825]	0,8 [0,7;2,4]	p=0,515
CD44v6, лимфоциты, MFI	2,6[2,475;2,825]	3 [1,9;4,6]	p=0,226
CD44v6, моноциты, %	2 [1,6;2,325]	5,2 [1,3;9,4]	p=0,020
CD44v6, моноциты, MFI	5,45 [4,875;5,825]	4 [2,7;7,9]	p=0,553
ГК, нг\мл	8,4 [7,2;16,85]	31,78 [29,08;36,25]	p=0,0001

На поздних стадиях НМКРЛ отмечался рост интенсивности флюоресценции комплексов антитело/рецептор (MFI) у гранулоцитов и моноцитов в сравнении с I и II стадиями (таблица 4).

Табл. 4. Уровень CD44v6 и ГК в крови у пациентов с ранними и поздними стадиями НМКРЛ

Показатель	I и II стадия (n=96)	III и IV стадия (n=69)	
CD44v6, гранулоциты, %	7,9 [2,5;5,5]	5,1 [1,8;7,2]	p=0,379
CD44v6, гранулоциты, MFI	2,7 [2,35;3,4]	2,1 [1,9;2,5]	p=0,0001
CD44v6, лимфоциты, %	1,3 [0,6;1,5]	0,8 [0,7;2,4]	p=0,932
CD44v6, лимфоциты, MFI	3,4 [2,375;4,5]	3 [1,9;4,6]	p=0,373

CD44v6, моноциты, %	3,6 [1,4;5,375]	5,2 [1,3;9,4]	p=0,160
CD44v6, моноциты, MFI	7,2 [4,175;9,5]	4 [2,7;7,9]	p=0,010
ГК, нг\мл	24,38 [20,38;28,74]	31,78 [29,08;36,25]	p=0,0001

Следует также отметить отсутствие корреляции между количеством лейкоцитов, снабженных рецептором CD44v6 и стадией заболевания, а также постепенный рост уровня концентрации ГК в плазме крови у пациентов на всех стадиях НМКРЛ (данный показатель имел наибольшую статистическую значимость во всех группах сравнения).

Выводы: 1. В соответствии с данными, полученными в ходе исследования, можно утверждать, что для диагностики НМКРЛ у бессимптомных пациентов следует использовать такие показатели, как количество гранулоцитов и моноцитов, снабженных рецептором CD44v6, а также MFI для гранулоцитов; 2. На ранних и поздних стадиях НМКРЛ различий в количестве лейкоцитов, имеющих рецептор CD44v6, выявлено не было, однако показатель плотности данных рецепторов у гранулоцитов и лимфоцитов был значительно выше у пациентов с III и IV стадиями данного заболевания по сравнению с ранними, что подтверждает целесообразность использования данных показателей в качестве маркеров для ранжирования данного процесса по стадиям; 3. Наибольшую статистическую значимость в ходе исследования имел показатель содержания ГК в сыворотке крови ($p < 0,001$), что означает наибольшую чувствительность данного показателя и возможность использования его не только для выявления заболевания, но и для определения его стадии.

Литература

1. Cancer today [Electronic resource] // Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (accessed 16 February 2022).