

Д.А. Короленок, А.В. Шпакевич

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ И ПАРАМЕТРОВ
ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ ОБЩЕГО И БИОХИМИЧЕСКОГО
АНАЛИЗОВ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ
ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО**

Научный руководитель: канд. мед. наук, ассист. Д.И. Мурашко

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.A. Korolenok, A.V. Shpakevich

**USING OF CELLULAR MARKERS AND LEUKOCYTE FORMULA
PARAMETERS OF GENERAL AND BIOCHEMICAL BLOOD TESTS IN THE
DIAGNOSIS OF EARLY STAGES OF SQUAMOUS CELL LUNG CANCER**

Tutor: PhD, assistant D.I. Murashka

Department of Biological Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной работе проведён анализ показателей общего и биохимического анализа крови здоровых доноров и пациентов с установленным диагнозом ПКРЛ на различных стадиях с целью выявления специфических маркеров для ранней диагностики заболевания.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак лёгкого, кровь, CYFRA 21-1, SCC, CRP, CRP/ALB, LYMPH/MONO, NEUT/LYMPH.

Resume. In this paper, we analyzed the parameters of general and biochemical blood tests of healthy donors and patients diagnosed with SCLN at various stages in order to identify specific markers for early diagnosis of the disease.

Keywords: squamous cell lung cancer, blood, CYFRA 21-1, SCC, CRP, CRP/ALB, LYMPH/MONO, NEUT/LYMPH.

Актуальность Прогноз выздоровления и выживаемости при плоскоклеточном раке легкого напрямую зависит от стадии, на которой обнаружено заболевание. Однако на современном этапе диагностики ПКРЛ разработано недостаточно эффективных методов для его выявления на ранних стадиях, а существующие имеют большое количество недостатков. Это обуславливает повышенную актуальность поиска альтернативных методов, способствующих ранней диагностике данного заболевания. Так, для диагностических целей можно использовать различные маркеры крови, к которым относятся как опухолеассоциированные антигены, так и менее специфичные значения параметров лейкоцитарной формулы. На сегодняшний день в литературе не представлено сведений об использовании данных показателей непосредственно в диагностике ПКРЛ, в том числе ранних стадий — эта проблема легла в основу нашей работы.

Цель: оценить перспективу использования маркеров крови в диагностике ранних стадий плоскоклеточного рака лёгких.

Материалы и методы. В ходе работы на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии изучены данные анализов крови 52 пациентов с диагнозом ПКРЛ и 93 обследованных без признаков онкопатологии. Нами был проведён анализ изменения 15 параметров, выступающих в роли маркеров крови. Для статистической обработки данных использовалось ПО SPSS Statistics 23.0. Для анализа использовались

следующие методики: оценка различий с использованием критерия Манна-Уитни, дисперсии с использованием блочной диаграммы с ограничителями выброса, диагностической эффективности с использованием ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа литературы были выбраны показатели, концентрации которых в крови потенциально имеют диагностическую эффективность при диагностике ПКРЛ. К таким параметрам относятся лейкоциты (нейтрофилы (neut), лимфоциты (lymph), моноциты (mono)) ввиду их участия в процессах воспаления, возникающих в процессе роста новообразования, и их соотношение (нейтрофилы к моноцитам (neut/lymph), лимфоциты к моноцитам (lymph/mono)); также были выбраны традиционно используемые, но не включаемые в протоколы, опухолеассоциированные антигены SCC и CYFRA-21-1; также был взят CRP как один из белков острой фазы воспаления[1, 2, 3].

На первом этапе исследования было проведено сравнение значений выбранных нами параметров между донорами без признаков онкопатологии, ранними (I-II) и поздними стадиями (III-IV).

Табл. 1. Сравнительный анализ параметров у здоровых доноров и пациентов на ранних и поздних стадиях ПКРЛ, показавшие отличия

Параметр	Здоровые	I-II	III-IV
NEUT, $\times 10^9/L$	3,23 [2,57; 4,15]	5,33 ¹ [4,33; 6,27]	4,80 ^{1,2} [3,76; 6,48]
NEUT, %	54,35 [48,43; 59,88]	59,90 ¹ [55,1; 64,75]	58,65 ^{1,2} [50,95; 65,90]
LYMPH, $\times 10^9/L$	2,03 [1,70; 2,40]	2,41 ¹ [1,79; 3,05]	2,39 ¹ [1,98; 3,10]
LYMPH, %	34,75 [28,38; 40,28]	27,80 ¹ [24,75; 32,10]	28,50 ^{1,2} [22,33; 35,05]
NEUT / LYMPH	1,60 [1,24; 2,10]	2,03 ¹ [1,65; 2,59]	2,02 ¹ [1,50; 2,95]
MONO, $\times 10^9/L$	0,50 [0,41; 0,62]	0,81 ¹ [0,58; 1,03]	0,82 ¹ [0,69; 1,05]
MONO, %	8,60 [7,50; 9,93]	9,40 ¹ [7,70; 10,48]	9,45 ^{1,2} [8,38; 11,18]
Lymph/Mono	4 [3,13; 4,83]	3,17 ¹ [2,5; 4,36]	2,75 ^{1,2} [1,94; 3,8]
CRP, mg/dL	0,13 [0,7; 0,22]	0,56 ¹ [0,22; 3,3]	1,6 ^{1,2} [0,73; 4,94]
CRP/ALB	0,003 [0,0016; 0,005]	0,013 ¹ [0,005; 0,088]	0,03 ^{1,2} [0,016; 0,12]
CYFRA-21-1, ng/ml	1,51 [1,23; 2,16]	3,57 ¹ [2,16; 5,91]	5,92 ^{1,2} [3,94; 13,39]
SCC, ng/ml	1,21 [0,86; 1,61]	2,28 ¹ [1,4; 3,53]	2,72 ^{1,2} [1,71; 5,67]

1 – различия между здоровыми и I-II либо здоровыми и III-IV; 2 – различия между I-II и III-IV.

CYFRA-21-1 показала ярко выраженные изменения, возрастая как на поздних, так и на ранних стадиях. Также выявлены хорошо заметные отличия в уровне между стадиями заболевания. Тенденция изменений SCC сводится к повышению его уровня

в крови на ранних стадиях. Уровень CRP, полностью соответствуя современным научным представлениям, повышался с каждой стадией, показывая четкие различия значений при различных стадиях. Соотношение CRP/ALB показало заметный прирост с каждой последующей стадией, что позволяет нам рассматривать перспективу его включения в диагностические протоколы. В соотношении LYMPH/MONO отмечается тенденция на уменьшение. Лейкоциты и их соотношения не показали столь же высокого прироста, как ранее озвученные параметры, тем не менее различия все еще достаточно существенны для включения их в дальнейший анализ.

Следующим этапом работы было математическое определение диагностической эффективности исследуемых параметров. Для этого был проведён ROC-анализ.

Табл. 2. Определение диагностической эффективности показателей в сравнении здоровых доноров и пациентов I-II стадии.

1 И 2 СТАДИЯ							
ПОКАЗАТЕ ЛЬ	ПЛО ЩАДЬ	ПОРО ГОВО Е ЗНАЧ ЕНИЕ	Ч	С	ВУП	ВУО	ДЭ
SCC	0.816	2.02	62.5%	87.8%	15	72	82%
CRP/ALB	0.806	0.0099 3	62.5%	88.9%	15	80	83.3%
CYFRA-21- 1	0.813	2.9	66.7%	88.9%	16	80	84.2%
MONO, x10 ⁹ /L	0.801	0.895	37.5%	98.9%	9	89	85.9%
MONO, %	0.567	11.8	12.5%	94.4%	3	85	77.2%
Neut x10 ⁹ /L	0.820	5.36	50%	95.6%	12	86	85.9%
Neut %	0.685	70.7	4.2%	98.9%	1	89	78.9%
Lymph x10 ⁹ /L	0.657	3.74	12.5%	100%	3	90	81.6%
Neut/Lymph	0.680	4.65	4.2%	100%	1	90	79.8%
CPR	0.809	2.14	33.3%	100%	8	90	86%

Ч – чувствительность, С – специфичность, ВУП – верно установленные положительные, ВУО – верно установленные отрицательные, ДЭ – диагностическая эффективность

После ROC-анализа было обнаружено, что 7 из 11 выбранных нами показателей имели диагностическую эффективность не менее 80%, однако в ряде случаев наблюдалось отклонение в сторону специфичности. Для устранения данной

проблемы было принято решение проведения анализа совокупной эффективности части параметров в ранней диагностике.

Табл. 3. Определение диагностической эффективности показателей в сравнении здоровых доноров и пациентов III стадии.

3 СТАДИЯ							
ПОКАЗАТЕ ЛЬ	ПЛО ЩАДЬ	ПОРО ГОВО Е ЗНАЧ ЕНИЕ	Ч	С	ВУП	ВУО	ДЭ
SCC	0.861	2.23	65.2%	92.7%	15	76	86.6%
CRP/ALB	0.906	0.0180 1	69.6%	94.4%	18	81	87.6%
CYFRA-21- 1	0.944	4.795	65.2%	96.7%	15	87	89.5%
MONO, %	0.654	12.55	21.7%	97.8%	5	88	82.3%
Eosin, $\times 10^9/L$	0.605	0.41	21.7%	97.8%	5	88	82.3%
Neut $\times 10^9/L$	0.781	5.975	39.1%	98.9%	9	89	86.7%
CRP mg/dl	0.912	0.965	65.2%	95.6%	15	86	89.4%

Ч – чувствительность, С – специфичность, ВУП – верно установленные положительные, ВУО – верно установленные отрицательные, ДЭ – диагностическая эффективность

Выводы: по результатам анализа для диагностики ранних стадий заболевания наибольшее значение имеют такие показатели, как CRP, Mono, Neut. Более поздние стадии (III): CYFRA-21-1 (85.5%), SCC (86.6%), CRP/ALB (87.6%), CRP (89.4%), NEUT $\times 10^9/L$ (86.7%). Для дальнейшего использования в многофакторном анализе были выбраны следующие показатели: SCC (нг/мл), CRP/ALB, CYFRA-21-1(нг/мл), MONO ($\times 10^9/L$), NEUT ($\times 10^9/L$), LYMPH ($\times 10^9/L$), NEUT/LYMPH, CRP (мг/дЛ).

Литература

1. Миронова Е.С., Молекулярные онкомаркеры для предикативной диагностики и мониторинга рака легкого / Е.С. Миронова, Т.С. Зубарева, Ю.И. Белова, С.С. Пешеренко, С.К. Лопатина, В.С. Решетняк, К.А. Мельникова, И.М. Кветной, П.К. Яблонский // Медицинский альянс 2023, том 11, №4, с. 129-141.
2. Chen Z.Q., Huang L.S., Zhu B. Assessment of Seven Clinical Tumor Markers in Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer, 2018 - p. 7.
3. Brendon J Coventry, CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool? / Brendon J Coventry, Martin L Ashdown, Michael A Quinn, Svetomir N Markovic, Steven L Yatomi-Clarke, Andrew P Robinson // Journal of Translational Medicine 2009, 7, p. 102.