



Таганович А.Д.¹✉, Ковганко Н.Н.¹, Гуревич Г.Л.², Новская Г.К.², Будник О.А.²,
Готько О.В.³, Прохорова В.И.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Верификация изменения уровня биомаркеров воспалительного ответа в диагностике немелкоклеточного рака легкого

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Таганович А.Д. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста; Ковганко Н.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, обзор литературы, написание текста; Гуревич Г.Л. – сбор и обработка материала; Новская Г.К. – сбор и обработка материала; Будник О.А. – сбор и обработка материала; Готько О.В. – сбор и обработка материала; Прохорова В.И. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы.

Подана: 07.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: ataganovich@gmail.com

Резюме

Введение. Молекулярные участники воспаления рассматриваются в качестве потенциальных маркеров злокачественных новообразований, в частности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Однако количественные их изменения у пациентов с НМРЛ могут быть вызваны сопутствующей патологией легких воспалительной природы и не отражать в полной мере связь с опухолью.

Цель. Сравнить уровень показателей воспаления в крови при НМРЛ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и пневмонии.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила кровь 217 пациентов с НМРЛ при их поступлении для стационарного лечения, 12 пациентов с ХОБЛ в стадии обострения и 13 пациентов с внебольничной острой пневмонией при поступлении в стационар и при выписке. В контрольную группу вошли 65 условно здоровых людей без легочной патологии. Определялись концентрация CYFRA 21-1 иммуноферментным методом; относительное количество рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах, плотность расположения CXCR2 на лимфоцитах и CXCR1 на гранулоцитах проточной цитометрией, отношения С-реактивный белок (СРБ) / альбумин, лимфоциты/моноциты, эозинофильные лейкоциты / моноциты.

Результаты. При поступлении в стационар в связи с обострением хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ и острым воспалением легочной ткани – у пациентов с пневмонией – уровень CYFRA 21-1 не изменился по сравнению с контрольной группой. Медиана относительного количества CXCR1 в лимфоцитах при НМРЛ выросла в 2,9 раза, при ХОБЛ – в 3,1 раза, а при пневмонии – в 3,6 раза. Интенсивность флюоресценции CXCR2 в лимфоцитах – 17%, 20,5% и 60% соответственно, интенсивность флюоресценции CXCR1 в гранулоцитах – 1,9, 2 и 2,1 раза соответственно. Самое

выраженное увеличение по сравнению с контролем было у отношения СРБ/альбумин: НМРЛ – в 6,2 раза, ХОБЛ – в 9,4 раза, пневмония – 10,3 раза, во всех случаях за счет роста СРБ – 4,2, 6,6, 8,1 раза соответственно.

При выписке из стационара по окончании лечения, критерием для которой была ремиссия у пациентов с ХОБЛ или рентгенологическое подтверждение отсутствия воспаления легочной ткани при пневмонии, уровень всех определяемых показателей снизился до контрольного, а отношения лимфоциты/моноциты – вырос до контрольного. Полученные данные демонстрируют зависимость исследуемых параметров крови от воспалительного процесса в легочной ткани. При этом причина воспаления не имеет значения.

Заключение. У пациентов с НМРЛ в условиях ремиссии хронического воспаления или отсутствия острого воспалительного процесса происходящие изменения показателей воспаления отражают развитие и (или) рецидивирование опухоли.

Ключевые слова: диагностика, немелкоклеточный рак легкого, воспаление, лабораторные показатели, кровь

Tahanovich A.¹, Kauhanka N.¹, Gurevich G.², Novskaya G.², Budnik O.², Gotko O.³, Prokhorova V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

³ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Verification of Blood Inflammatory Biomarkers Changes in the Diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tahanovich A. – study concept and design, literature review, text writing; Kauhanka N. – collection and processing of material, statistical data processing, literature review, writing the text; Gurevich G. – collection and processing of material; Novskaya G. – collection and processing of material; Budnik O. – collection and processing of material; Gotko O. – collection and processing of material; Prokhorova V. – study concept and design, literature review, text writing.

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: ataganovich@gmail.com

Abstract

Introduction. Molecular participants in inflammation are considered as potential markers of malignant neoplasms, in particular, non-small cell lung cancer (NSCLC). However, their quantitative changes in patients with NSCLC may be caused by concomitant inflammatory lung pathology and do not fully reflect the relationship with the tumor.

Purpose. Comparison of blood levels of inflammation indicators in NSCLC, congestive obstructive pulmonary disease (COPD) and pneumonia.

Materials and methods. The material for the study was the blood of 217 patients with NSCLC upon admission into the hospital, 12 patients with COPD during exacerbation, and 13 patients with community-acquired acute pneumonia upon admission to the

hospital and at discharge. The control group included 65 apparently healthy people without pulmonary pathology. The concentration of CYFRA 21-1 was determined by enzyme immunoassay; relative number of CXCR1 and CXCR2 receptors in lymphocytes, CXCR2 in monocytes, density of CXCR2 on lymphocytes and CXCR1 on granulocytes by flow cytometry, C-reactive protein (CRP)/albumin, lymphocytes/monocytes, eosinophilic leukocytes/monocytes ratios.

Results. Upon admission to the hospital due to exacerbation of chronic inflammation in patients with COPD and acute inflammation of the lung tissue in patients with pneumonia, the level of CYFRA 21-1 did not change compared with the control group. The median relative amount of CXCR1 in lymphocytes increased by 2.9 times in NSCLC, 3.1 times in COPD, and 3.6 times in pneumonia. The fluorescence intensity of CXCR2 in lymphocytes is 17%, 20.5% and 60%, respectively, the fluorescence intensity of CXCR1 in granulocytes is 1.9, 2 and 2.1 times, respectively. The most pronounced increase in comparison with the control was in the CRP/albumin ratio: NSCLC – 6.2 times, COPD – 9.4 times, pneumonia – 10.3 times, in all cases due to the increase in CRP – 4.2, 6.6, 8.1 times, respectively.

At discharge from the hospital at the end of treatment, the criterion for which was remission in patients with COPD or radiological confirmation of the absence of inflammation of the lung tissue in pneumonia, the level of all determined indicators decreased to the control level, and the ratio of lymphocytes/monocytes increased to the control one. The data obtained demonstrate the dependence of the studied blood parameters on the inflammatory process in the lung tissue. The cause of inflammation does not matter.

Conclusion. In NSCLC patients in remission of chronic inflammation or in the absence of an acute inflammatory process, the ongoing changes in inflammation indicators reflect the development and (or) recurrence of the tumor.

Keywords: diagnosis, non-small cell lung cancer, inflammation, laboratory indicators, blood

Рак легкого является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и основной причиной смерти от рака в мире [1]. При этом показатель 5-летней выживаемости таких пациентов составляет 10–20% [2]. Ранее было показано, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – важный фактор риска рака легкого [3]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. ХОБЛ станет третьей ведущей причиной смерти во всем мире [10]. ХОБЛ распространена среди населения среднего и пожилого возраста и включает хронический бронхит и эмфизему [4]. Именно эти легочные изменения увеличивают частоту встречаемости рака легкого в 2,44 и 1,47 раза соответственно [5]. Данные длительного (более 14 лет) наблюдения привели к заключению, что рак легкого является одной из основных причин смерти пациентов с ХОБЛ [6, 7].

Основной причиной прогрессирования ХОБЛ является воспалительное повреждение [8]. Вдыхание частиц из загрязненного воздуха вызывает чрезмерную секрецию цитокинов и хемотаксических факторов, которые участвуют в формировании воспалительного ответа.

Еще одно заболевание легких с воспалением терминальных отделов дыхательных путей, альвеол и легочного интерстиция – пневмония. Воспаление усиливает

развитие злокачественного новообразования, включая инициацию, продвижение, прогрессирование и метастазирование опухоли [9, 10]. В настоящее время лечение рака, направленное на воспаление и микроокружение опухоли, считается новым направлением химиотерапии [11, 12].

Активное изучение взаимосвязи рака и воспаления, экспрессии факторов адгезии, про- и противовоспалительных цитокинов в опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями способствовало новому пониманию механизмов развития и прогрессирования заболевания. Данные факторы активируют опухолевый ангиогенез, пролиферацию опухолевых клеток и могут выступать в роли гуморальных маркеров опухолевой прогрессии.

Признаками опухолеассоциированного воспаления являются присутствие клеток и медиаторов воспаления (хемокинов, цитокинов) в опухолевой ткани, ремоделирование ткани и ангиогенез, аналогичные наблюдаемым при хроническом воспалительном процессе и репарации ткани. Рецепторы хемокинов и их лиганды участвуют в движении клеток в процессах воспаления, развития опухоли и поддержания гомеостаза ткани, влияя на подвижность, инвазивность и выживание клеток. Клетки и медиаторы воспаления присутствуют практически во всех опухолях, независимо от механизма их развития.

В процессе трансформации многие клетки эпителиального или мезенхимального происхождения начинают экспрессировать рецепторы хемокинов и таким образом используют эти факторы для миграции и выживания в сайтах, удаленных от первичной опухоли. Они оказывают свое действие посредством передачи сигналов через рецепторы. Активация сигнального пути посредством CXCR1/2 в микроокружении опухолей многочисленных видов рака усиливает прогрессирование опухоли, так как способствует пролиферации, ангиогенезу, миграции, инвазии и выживанию клеток. Эти рецепторы CXCR1/2 необходимы для активации и движения воспалительных медиаторов и вовлечены в органоспецифическое метастазирование, в том числе при раке легкого [13].

В последние годы существенное внимание уделяется тому факту, что и рутинные тесты, используемые в настоящее время при общем и биохимическом анализе крови, также могут быть полезны при оценке прогрессирования рака. Так, определение С-реактивного белка используется при различных видах патологии, в том числе и при НМРЛ. Высокий уровень СРБ может быть связан с плохим прогнозом на ранней стадии НМРЛ [14]. Важное значение придается также отношению СРБ к альбуминам, которое может выступать маркером общей выживаемости пациентов с аденокарциномой легкого при химиотерапии цисплатином [15].

Информативным маркером прогноза выживаемости при раке легкого выступают количество и соотношение клеток крови. Показано, что количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам являются маркерами системного воспаления при раке легкого [16]. В случае НМРЛ информативность указанных показателей была выше в сравнении с мелкоклеточным раком легкого при определении общей выживаемости пациентов [17]. В литературе есть указание на то, что повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам может служить биомаркером неблагоприятного прогноза выживаемости у пациентов с НМРЛ [18]. Установлено, что снижение отношения лимфоцитов к моноцитам является неблагоприятным для прогноза течения заболевания у пациентов с онкологическими

заболеваниями и может служить легкодоступным и недорогим биомаркером при химиотерапии [19]. Высокие отношения нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитам к лимфоцитам были связаны со значительно более короткой безрецидивной и общей выживаемостью [20].

В период 2020–2022 гг. нами проанализированы 42 параметра крови у пациентов с НМРЛ, в которые вошли показатели внутри- и внеклеточного метаболизма, концентрация клеток. На основе полученных данных были разработаны и обоснованы к использованию регрессионные модели, использующие различные комбинации изученных параметров в крови для диагностики I–II стадий развития АК и ПКРЛ (2 уравнения, включающие определение концентрации CYFRA 21-1, С-реактивного белка в сыворотке крови, плотности расположения рецептора CXCR2 на лимфоцитах крови и рецептора CXCR1 на гранулоцитах) [21], для прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов с I–II стадиями АК и ПКРЛ (2 уравнения, включающие результаты определения концентрации антигена CYFRA 21-1; относительного количества CXCR2 в лимфоцитах, отношения СРБ/альбумин, отношения лимфоциты/моноциты в крови [22]; прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией АК и ПКРЛ (2 уравнения, включающие результаты определения концентрации CYFRA 21-1; относительного количества CXCR1 в лимфоцитах и CXCR2 в моноцитах; отношения эозинофильных лейкоцитов к моноцитам) [23, 24].

В настоящей работе приводятся результаты сравнения уровня этих показателей при НМРЛ, ХОБЛ и пневмонии. Необходимость подобного исследования была вызвана вопросом, который возник по ходу работы относительно того, в какой степени обнаруженные нами изменения уровня вышеперечисленных параметров обусловлены наличием опухолевого заболевания, то есть присутствуют ли подобные изменения при воспалительных заболеваниях в отсутствие опухоли. Анализ литературы показал, что, несмотря на очевидность такого вопроса, ранее такие данные отсутствовали.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служила кровь 217 пациентов с НМРЛ при их поступлении в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии МЗ Республики Беларусь (152 мужчины и 65 женщин, средний возраст $63 \pm 23,5$ года, из них с АК – 129, с ПКРЛ – 88; соответственно классификации TNM у 43 – I ст., у 48 – II ст., у 60 – III ст., у 68 – IV ст.), 12 пациентов с ХОБЛ в период обострения и ремиссии (7 мужчин и 5 женщин, средний возраст $61 \pm 19,5$ года), 13 пациентов с острой внебольничной пневмонией при поступлении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ Республики Беларусь и перед выпиской из стационара (6 мужчин и 7 женщин, средний возраст $60 \pm 17,5$ года). В контрольную группу вошли 65 условно здоровых добровольцев, не имевших в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний (31 мужчина и 34 женщины, средний возраст $59 \pm 22,5$ года).

Все обследуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Повторный забор крови на анализ проводился после лечения, которое заключалось для пациентов с ХОБЛ в проведении бронхолитической и муколитической

терапии. При тяжелых и частых обострениях ХОБЛ использовались кортикостероидные препараты, по показаниям – антибактериальная терапия. Для пациентов с внебольничной пневмонией проводилось лечение антибактериальными препаратами, применялись бронхолитическая и муколитическая симптоматическая терапия. При посеве мокроты на флору у пациентов с пневмонией были выделены: *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-K2. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. Анализ клеточного состава крови выполнен на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония). Определение концентрации С-реактивного белка и концентрации альбуминов в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США). Определение концентрации антигена CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19) в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции.

Концентрацию рецепторов CXCR1 и CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-K2 в качестве антикоагулянта, и смеси растворов соответствующих антител (по 5 мкл), содержащих флуоресцентные метки: CD181(CXCR1)-PE-Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США) и CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин. инкубации в темноте с антителами, содержащими флуоресцентную метку, к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критериям Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, а также путем построения гистограмм распределения. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25%–75%). Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна – Уитни. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов с НМРЛ значения всех исследуемых показателей были статистически достоверно выше, чем в группе здоровых людей, за исключением отношения лимфоциты/моноциты. Оно было существенно ниже по сравнению с медианой его величины у здоровых людей (табл. 1). Самые большие отклонения от нормы претерпели отношение СРБ/альбумины (6,2 раза), главным образом за счет роста СРБ (в 4,2 раза), CYFRA 21-1 (в 2,1 раза), относительное количество рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах (в 2,9 и 2,2 раза соответственно), плотность расположения рецепторов CXCR1 в гранулоцитах (в 1,9 раза). Аналогичные результаты были получены нами ранее [21]. Тогда же было показано, что наблюдавшиеся

изменения нарастают соответственно увеличению распространенности опухолевого процесса. То есть при III и IV стадиях заболевания они более выражены, чем при I и II стадиях.

У пациентов с ХОБЛ и пневмонией имеют место характерные изменения уровня определяемых показателей как по сравнению с контрольной группой, так и в зависимости от остроты воспалительного процесса. При поступлении в стационар в связи с обострением хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ и острым воспалением легочной ткани у пациентов с пневмонией уровень CYFRA 21-1 не претерпел изменений по сравнению с контрольной группой. Величина остальных показателей изменилась в том же направлении, что у пациентов с НМРЛ, и для части из них – даже в большей степени. В самом деле, относительное количество CXCR1 в лимфоцитах при НМРЛ выросло в 2,9 раза, если судить по медиане. При ХОБЛ рост составил 3,1 раза, а при пневмонии – 3,6 раза. Интенсивность флюоресценции CXCR2 в лимфоцитах – 17%, 20,5% и 60% соответственно, интенсивность флюоресценции CXCR1 в гранулоцитах – 1,9, 2 и 2,1 раза соответственно.

Таблица 1
Уровень показателей в крови пациентов с НМРЛ, ХОБЛ и пневмонией
Table 1
Blood levels of patients with NSCLC, COPD and pneumonia

Показатель	Контроль	НМРЛ	ХОБЛ		Пневмония	
			поступле- ние	выписка	поступле- ние	выписка
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	1,59 [1,30; 2,06]	3,31 ¹ [2,21; 5,94]	1,72 ² [1,35; 2,76]	1,67 ² [1,31; 2,81]	1,61 ² [1,17; 2,59]	1,62 ^{2,3} [1,19; 2,64]
CXCR1 лимфоциты, %	5,50 [2,50; 8,90]	16,05 ¹ [9,00; 22,70]	17,10 ¹ [8,05; 24,30]	6,50 ^{2,3} [2,75; 9,20]	19,95 ¹ [10,05; 31,50]	6,50 ^{2,3} [2,40; 9,35]
MFI CXCR1 гранулоциты	28,30 [26,90; 37,60]	52,70 ¹ [37,95; 60,95]	55,20 ¹ [36,85; 61,65]	30,1 ^{2,3} [27,15; 37,55]	58,75 ¹ [38,05; 62,75]	30,30 ^{2,3} [28,15; 39,60]
CXCR2 лимфоциты, %	9,50 [6,60; 12,90]	21,25 ¹ [15,15; 28,40]	27,25 ¹ [14,25; 30,90]	11,15 ^{2,3} [7,30; 13,95]	28,15 ^{1,2} [19,25; 33,35]	11,20 ^{2,3} [7,65; 14,75]
MFI CXCR2 лимфоциты	12,20 [7,20; 14,20]	14,30 ¹ [11,65; 19,05]	14,70 ¹ [10,65; 20,00]	12,15 ^{2,3} [7,10; 14,25]	19,15 ¹ [12,15; 21,15]	12,20 ^{2,3} [7,10; 14,30]
CXCR2 моноциты, %	74,20 [63,50; 85,70]	97,45 ¹ [84,05; 98,20]	97,85 ¹ [83,15; 98,80]	74,55 ^{2,3} [62,80; 85,85]	97,95 ¹ [82,05; 99,25]	74,65 ^{2,3} [62,55; 86,05]
Лимфоциты/ моноциты	3,60 [3,10; 4,50]	2,70 ¹ [1,90; 3,20]	2,50 ¹ [1,60; 3,30]	3,80 ^{2,3} [3,30; 4,90]	2,60 ¹ [1,60; 3,20]	3,50 ^{2,3} [2,70; 5,10]
Эозинофильные лейкоциты / моноциты, $\times 10^{-1}$	3,68 [1,21; 5,32]	5,37 ¹ [2,99; 7,31]	5,23 ¹ [2,74; 6,37]	3,75 ^{2,3} [1,15; 5,29]	5,99 ¹ [2,81; 0,755]	3,63 ^{2,3} [1,43; 5,11]
СРБ, г/л, $\times 10^{-2}$	0,90 [0,10; 2,22]	3,80 ¹ [0,22; 2,29]	5,90 ^{1,2} [3,8; 16,9]	1,40 ^{2,3} [0,6; 3,2]	7,30 ^{1,2} [3,2; 20,7]	1,60 ^{2,3} [0,6; 2,6]
СРБ/альбумины, $\times 10^{-2}$	0,34 [0,24; 0,51]	2,1 ¹ [0,5; 5,6]	3,2 ^{1,2} [0,8; 10,6]	0,38 ^{2,3} [0,003; 0,54]	3,5 ^{1,2} [0,2; 6,22]	0,58 ^{2,3} [0,34; 0,74]

Примечания: ¹ по сравнению со здоровыми людьми; ² по сравнению с пациентами с НМРЛ; ³ по сравнению с уровнем показателя при поступлении в стационар.



Таблица 2
Уровень показателей в крови пациентов с НМРЛ и ХОБЛ
Table 2
Blood levels of patients with NSCLC and COPD

Показатель	НМРЛ (без ХОБЛ) n=164	НМРЛ + ХОБЛ n=53
CYFRA 21-1, г/л, $\times 10^{-6}$	3,42* [2,24; 6,01]	3,29* [2,11; 5,83]
CXCR1 лимфоциты, %	15,95* [8,90; 22,50]	16,15* [9,10; 22,80]
MFI CXCR1 гранулоциты	52,80* [38,05; 61,25]	52,60* [37,75; 60,65]
CXCR2 лимфоциты, %	21,20* [15,20; 28,50]	21,30* [15,10; 28,00]
MFI CXCR2 лимфоциты	14,25* [11,60; 19,15]	14,30* [11,05; 19,55]
CXCR2 моноциты, %	97,35* [83,15; 98,35]	97,50* [84,15; 98,80]
Лимфоциты/моноциты	2,80* [1,90; 3,30]	2,60* [1,20; 3,20]
Эозинофильные лейкоциты / моноциты	5,29* [2,73; 7,05]	5,43* [3,01; 7,43]
СРБ, г/л, $\times 10^{-2}$	3,70* [0,21; 2,21]	3,90* [0,25; 2,32]
СРБ/альбумины, $\times 10^{-2}$	2,00* [0,50; 5,10]	2,20* [0,60; 5,80]

Примечание: * по сравнению со здоровыми людьми.

Самое выраженное увеличение по сравнению с контролем демонстрирует отношение СРБ/альбумин: НМРЛ – в 6,2 раза, ХОБЛ – в 9,4 раза, пневмония – 10,3 раза, во всех случаях за счет роста СРБ – 4,2, 6,6, 8,1 раза соответственно. Несмотря на такую закономерность разница значений медиан этих показателей между пациентами с НМРЛ, ХОБЛ и пневмонией была статистически недостоверна.

При выписке из стационара по окончании лечения, критерием для которой была ремиссия у пациентов с ХОБЛ или рентгенологическое подтверждение отсутствия воспаления легочной ткани при пневмонии, уровень всех определяемых показателей снизился, а отношения лимфоциты/моноциты – вырос до контрольного.

Полученные данные четко демонстрируют зависимость исследуемых параметров крови от воспалительного процесса в легочной ткани. При этом причина воспаления не имеет значения или если и имеет, то минимальное. Аргументом в пользу такого суждения служит концентрация CYFRA 21-1. Под этим названием подразумевается антиген, который является растворимым фрагментом цитокератина-19. Он не имеет отношения к участникам воспалительной реакции, а является продуктом метаболизма (апоптоза) и структуры различных эпителиальных опухолей, включая рак легкого [25]. Поэтому концентрация этого белка в крови выросла только у пациентов с НМРЛ, а при ХОБЛ и пневмонии она не изменилась по сравнению с контролем.

Для дальнейшего анализа из группы обследованных пациентов с НМРЛ были выделены те, у которых в анамнезе имелся диагноз ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания. Все отобранные пациенты, по данным обследования, находились в фазе ремиссии. Это соответствует тактике лечения НМРЛ. Сравнение результатов определения всех исследуемых параметров крови показывает, что они не отличаются у пациентов с НМРЛ и ХОБЛ в качестве сопутствующей патологии и пациентов с НМРЛ без ХОБЛ (табл. 2), как по отношению друг к другу, так и по сравнению со значениями этих показателей у здоровых людей.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что изменение величины большинства этих параметров (концентрации С-реактивного белка, плотности расположения рецептора CXCR2 на лимфоцитах крови и рецептора CXCR1 на гранулоцитах, относительного количества CXCR2 и CXCR1 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах, отношения СРБ/альбумин, лимфоциты/моноциты, эозинофильные лейкоциты / моноциты) сопутствует воспалительному ответу организма независимо от этиологии. Оно однотипно с обнаруженными изменениями в крови пациентов с НМРЛ, которые легли в основу созданных диагностических и прогностических моделей при этом заболевании, но в условиях ремиссии хронического воспаления или отсутствия острого воспалительного процесса в полной мере вызваны развитием и рецидивом опухоли.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
3. Sanchez-Salcedo P., Berto J., de-Torres J.P., et al. Lung cancer screening: fourteen year experience of the Pamplona early detection program (P-IELCAP). *Arch Bronconeumol.* 2015;51(4):169–76. doi: 10.1016/j.arbres.2014.09.019.
4. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
5. Brenner D.R., Boffetta P., Duell E.J., et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol.* 2012;176(7):573–85. doi: 10.1093/aje/kws151.
6. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A., et al. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233–9. doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
7. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196–204. doi: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
8. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
9. Elinav E., Nowarski R., Thaiss C.A., et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):759–71. doi: 10.1038/nrc3611.
10. Grivennikov S., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883–99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
11. Hsieh H.L., Tsai M.M. Tumor progression-dependent angiogenesis in gastric cancer and its potential application. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(9):686–704. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.686.
12. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S., et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell.* 2009;139(7):1315–26. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
13. Liu Q., Li A., Tian Y., et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;31:61–71. doi: 10.1016/j.cytogr.2016.08.002.
14. Leuzzi G., Galeone C., Gisabella M., et al. Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Tumori.* 2016;102(5):441–449. doi: 10.5301/tj.5000522.
15. Koh Y.W., Lee H.W. Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6848. doi: 10.1097/MD.00000000000006848.
16. Aloe C., Wang H., Vlahos R., et al. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(6):2806–2818. doi: 10.21037/tlcr-20-760.
17. Ozyurek B.A., Ozdemirel T.S., Ozden S.B., et al. Does advanced lung inflammation index (ALI) have prognostic significance in metastatic non-small cell lung cancer? *Clin Respir J.* 2018;12(6):2013–2019. doi: 10.1111/crj.12768.
18. Yu Y., Qian L., Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients. *Mol Clin Oncol.* 2017;7(3):498–506. doi: 10.3892/mco.2017.1342.
19. Jin J., Yang L., Liu D., et al. Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:1533033820983085. doi: 10.1177/1533033820983085.
20. Zhai B., Chen J., Wu J., et al. Predictive value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with non-small cell lung cancer after radical lung cancer surgery. *Ann Transl Med.* 2021;9(12):976. doi: 10.21037/atm-21-2120.
21. Tahanovich A., Kauhanka N., Prokhorova V., et al. Diagnostic models of non-small cell lung cancer based on determination of blood cytokines and their receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series. 2021;18(4):445–455. (in Russian). doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-4-445-455.
22. Tahanovich A., Kauhanka N., Prokhorova V., et al. Determination of the Risk of Tumor Progression in Patients with Early Stages of Adenocarcinoma and Squamous Cell Lung Carcinoma Based on Laboratory Parameters. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2022;16(2):154–163. (in Russian) doi: 10.18097/PBMC20216706507.
23. Tahanovich A., Kauhanka N., Murashka D., et al. Preoperative blood markers for prediction of recurrence-free survival after surgical treatment of patients with stage III lung adenocarcinoma. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(11):640–646. (in Russian) doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-640-646.
24. Tahanovich A., Kauhanka N., Murashka D., et al. Prediction of recurrence-free survival of patients with stage III lung squamous cell carcinoma after surgical treatment. *Healthcare.* 2022;11:44–50. (in Russian)
25. Buccheri G., Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. *Lung Cancer.* 2001;34 Suppl 2:65–9. doi: 10.1016/S0169-5002(01)00347-6.