

А.Ю. Шпаковский

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО
И ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО**

Научный руководитель: асп. Д.И. Мурашко

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.Y. Shpakovskiy

**USE OF BIOCHEMICAL AND GENERAL BLOOD ANALYSIS
IN THE DIAGNOSIS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

Tutor: D.I. Murashko

Department of biochemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье обоснованы перспективы использования показателей биохимического и общего анализа крови у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, канцерогенез, воспаление, лейкоцитарные отношения.

Resume. The article describes the prospects of the use several indicators of biochemical and complete blood count in patients with non-small cell lung cancer.

Keywords: non-small cell lung cancer, carcinogenesis, inflammation, leukocyte ratios.

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения, злокачественные новообразования являются одной из наиболее распространенных причин смертности (20%). Рак лёгкого занимает первое место по распространенности среди всех онкологических заболеваний. В структуре рака легкого большую часть занимает немелкоклеточный рак (НМКРЛ). Выживаемость пациентов с ранними стадиями НМКРЛ (I-II) составляет около 58-73%, а при поздних (III-IV) - не более 15%. Наиболее распространенными методами диагностики НМКРЛ являются гистологическое исследование и компьютерная томография. Данные методы позволяют с достаточной точностью выявить НМКРЛ, однако их применение ограничено сложностью, инвазивностью и достаточно большими затратами на проведение исследования [1]. В связи с этим существует потребность в поиске информативных биомаркеров злокачественных новообразований, в том числе, и НМКРЛ, в крови пациентов. Перспективным направлением научных исследований является поиск таких биомаркеров среди участников опухолиассоциированного воспаления, неизменно сопровождающего опухолевый рост [2, 3, 4, 5].

Цель: оценка индексов, характеризующих интенсивность воспалительной реакции, в крови пациентов с НМКРЛ с целью отбора параметров, которые могут быть перспективными для использования в диагностике данного заболевания.

Задачи:

1. Определение существенных различий уровня анализируемых параметров в крови пациентов с I-II, III-IV стадиями НМКРЛ и здоровых людей, а также в группах пациентов с различным размером и опухоли, наличием и отсутствием ее метастазов.

2. Проведение корреляционного анализа и определение силы взаимосвязи между воспалительными индексами и стадией заболевания, размером опухоли, наличием отдалённых метастазов и метастазов в региональные лимфоузлы.

Материал и методы. Материалом для исследования послужила кровь 89 пациентов с НМКРЛ, взятая при поступлении их в стационар РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период 2019-2021 гг. Группой контроля стали 30 человек без проявлений заболевания в возрасте 43-67 лет. Определение концентрации С-реактивного белка и концентрации альбуминов в сыворотке крови проводили в биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США). Анализ клеточного состава крови выполнен в геманализаторе SysmexXE-5000 (SysmexGroup, Япония). Обработка полученных данных производилась в программе IBM SPSS Statistics 23 (США). Были рассчитана медиана и интерквартильный размах (25%-75%) для каждой выборки. Для оценки различия между сравниваемыми группами использовались Н-критерий Краскелла-Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни. Критерий значимости p рассчитывался в соответствии с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Для оценки взаимосвязи уровня показателей с характеристиками опухоли рассчитывался критерий Спирмена (R). Критерий его значимости принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В крови пациентов с I-II, III-IV стадиями НМКРЛ и здоровых людей были определены отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NEUT / LYMPH), лимфоцитов к моноцитам (LYMPH / MONO), тромбоцитов к лимфоцитам (PLT / LYMPH), С-реактивного белка к альбумину (CRP / ALB). Обнаружено, что отношение LYMPH / MONO существенно снижалось у пациентов с НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми уже при ранних стадиях НМКРЛ и еще более значительно – в поздний период заболевания. Отмечено статистически значимое снижение уровня этого показателя по мере увеличения размера опухоли и ее метастазирования (таблицы 1, 2, 3, 4).

Табл. 1. NEUT / LYMPH, LYMPH / MONO, PLT / LYMPH, CRP / ALB крови пациентов с ранними и поздними стадиями НМКРЛ

Критерий	Здоровые	Ранняя стадия заболевания (I-II)	Поздняя стадия заболевания (III-IV)	R
NEUT / LYMPH	1,64 [1,38; 2,3]	1,89 [1,308; 2,28]	2,28 *\$ [1,535; 3,298]	0,239
LYMPH / MONO	4,43 [3,79; 5,05]	3,4* [2,62; 4,55]	2,64*\$ [2,1; 3,75]	-0,343
PLT / LYMPH	140,8 [111,0; 152,8]	100,5 * [83,1; 132,0]	140,68\$ [106,2; 187,5]	0,359
CRP / ALB	0,002 [0,0012; 0,0034]	0,01* [0,003; 0,02]	0,03*\$ [0,001; 0,08]	0,419

Примечание: * - статистически значимые отличия у пациентов с НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми; \$ - достоверные отличия у пациентов с поздними стадиями НМКРЛ по сравнению с ранними стадиями.

Табл. 2. NEUT / LYMPH, LYMPH / MONO, PLT / LYMPH, CRP / ALB крови пациентов с различным размером опухоли

Критерий	Здоровые	T1-2 (до 5 см)	T3-4 (более 5 см)	R
NEUT / LYMPH	1,64 [1,38; 2,3]	1,93 [1,37; 2,35]	2,55*\$ [1,64; 3,45]	0,259
LYMPH / MONO	4,43 [3,79; 5,05]	3,37* [2,59; 4,31]	2,44*\$ [1,89; 3,28]	-0,357
PLT / LYMPH	140,8 [111,0; 152,8]	112,9 * [89,2; 146,3]	131,0 [103,2; 169,8]	0,266
CRP / ALB	0,002 [0,0012; 0,0034]	0,01 * [0,0034; 0,026]	0,04 *\$ [0,02; 0,15]	0,481

Примечание: * - обнаружены статистически значимые отличия по сравнению со здоровыми людьми; \$ - достоверное отличие от пациентов с размером опухоли менее 5 см.

Табл. 3. NEUT / LYMPH, LYMPH / MONO, PLT / LYMPH, CRP / ALB в крови здоровых людей, пациентов без отдаленных метастазов и пациентов с отдаленными метастазами

Критерий	Здоровые	M0	M1	R
NEUT / LYMPH	1,64 [1,38; 2,3]	1,94 [1,39; 2,58]	2,02*\$ [1,52; 2,99]	0,091
LYMPH / MONO	4,43 [3,79; 5,05]	3,47* [2,62; 4,59]	2,83*\$ [2,13; 3,806]	-0,046
PLT / LYMPH	140,8 [111,0; 152,8]	103,0* [83,5; 134,4]	134,45 \$ [106,2; 172,5]	0,14
CRP / ALB	0,002 [0,0012; 0,0034]	0,01* [0,004; 0,03]	0,025*\$ [0,006; 0,07]	0,162

Примечание: * - обнаружены статистически значимые отличия по сравнению со здоровыми людьми; \$ - достоверное отличие у пациентов с отдаленными метастазами по сравнению с пациентами без метастазов

Табл. 4 NEUT / LYMPH, LYMPH / MONO, PLT / LYMPH, CRP / ALB в крови пациентов без метастазов в регионарные лимфоузлы и пациентов с метастазами

Критерий	Здоровые	N0	N1-3	R
NEUT / LYMPH	1,64 [1,38; 2,3]	1,94 [1,39; 2,58]	2,02 [1,52; 2,99] *\$	0,121
LYMPH / MONO	4,43 [3,79; 5,05]	3,47 [2,62; 4,59] *	2,83 [2,13; 3,806] *\$	-0,216
PLT / LYMPH	140,8 [111,0; 152,8]	103 [83,5; 134,4] *	134,45 [106,2; 172,5] \$	0,337
CRP / ALB	0,002 [0,0012; 0,0034]	0,01 [0,004; 0,03] *	0,025 [0,006; 0,07] *\$	0,177

Примечание: * - обнаружены статистически значимые отличия по сравнению со здоровыми людьми; \$ - достоверное отличие у пациентов с метастазами в лимфоузлы по сравнению с пациентами без метастазов

PLT / LYMPH было также ниже у пациентов с ранними стадиями НМКРЛ, однако в поздний период заболевания вновь возрастало. Значения соотношения CRP / ALB – напротив, демонстрировали существенный рост при ранних стадиях НМКРЛ и были еще выше в поздний период заболевания, что, вероятно, обусловлено существенным ростом этого соотношения при увеличении размера и метастазирования опухоли. Соотношение NEUT / LYMPH существенно не отличалось в крови здоровых людей и пациентов с ранними стадиями НМКРЛ и возрастало лишь при III-IV стадиях заболевания. Корреляционный анализ свидетельствует о наличии связи средней силы между CRP / ALB и LYMPH / MONO и стадиями НМКРЛ, а также с размером опухоли. Связь той же силы, но лишь с размером опухоли, демонстрирует PLT / LYMPH.

Выводы:

1. Отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLT/LYMPH) и С-реактивного белка к альбумину (CRP/ALB) и значительно увеличивались в крови пациентов с НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми уже на ранних стадиях заболевания.
2. Отношение лимфоцитов к моноцитам (LYMPH/MONO) существенно снижалось при ранних стадиях НМКРЛ и еще более значительно – в дальнейшем.
3. PLT/LYMPH, CRP/ALB и LYMPH/MONO демонстрируют существенные отличия в зависимости от размеров и метастазирования опухоли.
4. Перспективой для дальнейшей работы является изучение диагностических параметров анализируемых показателей при НМКРЛ.

Литература

1. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology and Prevention / B. C. Bade [et al]. – Clin Chest Med, 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 1-24.
2. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Outcomes with Nivolumab in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Large Retrospective Multicenter Study / A. Russo et al. // Advances in Therapy. – 2020. – № 37 – P.1145-1155.
3. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI) / H. Mandaliya et al. // Transl Lung Cancer Res. – 2019. – Vol. 6. – № 8. – P. 886-894.
4. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab / J. Liu et al. // J Clin Lab Anal. – 2019. – Vol. 33. – № 8 – P. 22984.
5. ASO Author Reflections: The C-Reactive Protein (CRP)-Albumin Ratio May Be Useful as the Most Prognostic Index Among the Immuno-nutritional Parameters Using CRP and Albumin for Resected NSCLC / T. Matsubara et al. // Annals of Surgical Oncology . – 2019. – № 33. – P. 3055-3056.