

К.В. Попков
**ПРИМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО
И БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗОВ КРОВИ С ЦЕЛЬЮ
ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ
ЛЕГКОГО**

Научный руководитель: ст. преп. Т.В. Миронова
Кафедра биологической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

К. V. Popkov
**THE USE OF INDICATORS OF GENERAL AND BIOCHEMICAL BLOOD
TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF VARIOUS STAGES OF LUNG
ADENOCARCINOMA**

Tutor: senior lecturer T.V. Mironova
Department of Biological Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Исследовать диагностическую ценность показателей общего клинического и биохимического анализов крови (CRP, альбумин, лейкоцитарные индексы) у пациентов с аденокарциномой легкого на разных стадиях после проведения ретроспективного анализа данных 87 пациентов с гистологически подтвержденной аденокарциномой легкого и 30 здоровых доноров с учетом уровня CRP, альбумина, их соотношение, а также индексов лейкоцитарной формулы.

Ключевые слова: ранняя диагностика, аденокарцинома легкого, стадирование опухоли, биомаркеры крови, С-реактивный белок.

Resume. To investigate the diagnostic value of indicators of general clinical and biochemical blood tests (CRP, albumin, leukocyte indices) in patients with lung adenocarcinoma at different stages after a retrospective analysis of the data of 87 patients with histologically confirmed lung adenocarcinoma and 30 healthy donors, taking into account the level of CRP, albumin, their ratio, as well as leukocyte formula indices.

Keywords: early diagnosis, lung adenocarcinoma, tumor staging, blood biomarkers, C-reactive protein.

Актуальность. Аденокарцинома легкого, или железистый рак, является злокачественной опухолью, входящей в разновидность немелкоклеточного бронхопульмонального рака. Среди подвидов немелкоклеточного рака легкого аденокарциномы встречаются в 10-45% процентах случаев и в 3 раза чаще у мужчин, нежели у женщин. В случае своевременного выявления аденокарциномы легких на преинвазивной либо малоинвазивной стадии и последующем незамедлительном лечении – прогноз благоприятный, пятилетняя выживаемость доходит до 100%. Выживаемость пациентов с ранними стадиями(I-II) при условии своевременной терапии составляет 60-80%. При выявлении аденокарциномы легких на 4 стадии прогноз неблагоприятный – без должного лечения в течение года умирают около 90% пациентов. Существуют данные о множестве случаев несоответствия предоперационному и послеоперационному диагнозам. Это говорит о необходимости поиска новых маркеров для более точной диагностики аденокарцином в доступном биологическом материале, таком как кровь пациента.

Цель: определить диагностическую ценность показателей общего анализа крови (лейкоцитарная формула) и биохимических маркеров (С-реактивный белок, альбумин) и их производных индексов у больных аденокарциномой лёгкого на разных стадиях заболевания по TNM-классификации, а также у практически здоровых лиц. Проанализировав уровни С-реактивного белка (CRP), альбумина (ALB), соотношения CRP/ALB, а также показатели лейкоцитарной формулы (включая относительное и абсолютное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов и расчетные индексы, такие как соотношения нейтрофилы/лимфоциты, тромбоциты/лимфоциты и лимфоциты/моноциты), выявить информативные критерии диагностики аденокарциномы лёгкого на ранних и поздних стадиях.

Задачи:

1. Провести сравнительный анализ показателей С-реактивного белка (CRP), альбумина и их соотношения (CRP/ALB), а также индексов лейкоцитарной формулы (PLR, LMR, BASO%) у пациентов с аденокарциномой лёгкого и условно здоровых лиц.

2. Определить отличия лабораторных показателей в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса (I–IV по TNM-классификации).

3. Оценить диагностическую эффективность исследуемых показателей с помощью ROC-анализа: определить чувствительность (Se), специфичность (Sp) и площадь под кривой (AUC) для каждого индекса.

4. Исследовать взаимосвязи между маркерами системного воспаления и иммунного ответа с использованием коэффициентов корреляции Спирмена.

5. Построить логистическую модель для прогностической оценки распространённости опухолевого процесса (III–IV стадии) на основе комплексного анализа CRP/ALB, PLR и LMR.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (Минск). В ретроспективный анализ включены данные 218 пациентов, поступивших в центр в период с 2019 по 2021 гг. Из них у 87 пациентов (40 %) была гистологически подтверждена аденокарцинома лёгкого. Среди случаев аденокарциномы 30 (34,5%) были представлены ацинарной (кистозно-солидной) формой, а 1 случай (1,1%) – атипичным карциноидом лёгкого. В выборку включались пациенты, у которых до начала специфического противоопухолевого лечения были выполнены общий клинический анализ крови с лейкоформулой и биохимический анализ крови с определением CRP и альбумина. Критерии исключения: наличие у пациента активного воспалительного заболевания, инфекций или аутоиммунных болезней, которые могли бы существенно влиять на анализ крови; наличие другого злокачественного новообразования. Средний возраст больных составил 59 ± 10 лет, среди них 50 (57,5%) мужчин и 37 (42,5%) женщин.

Все опухоли были стадированы по TNM-классификации (8-й пересмотр). Распределение пациентов по стадиям: I стадия – 21 пациент (в том числе IA1, IA2, IA3 – по данным размеров опухоли; IB); II стадия – 16 пациентов (IIA, IIB); III стадия – 32 пациента (IIIA–IIIC); IV стадия – 17 пациентов (IVA–IVB). При поступлении 12

пациентов (13,8%) находились в терминальном состоянии и скончались от прогрессирования заболевания в течение периода наблюдения, остальные 75 (86,2%) были живы на момент завершения сбора данных.

Для оценки диагностической ценности лабораторных показателей сформирована также группа контроля – 30 практически здоровых лиц (доноров крови), сопоставимых по полу и возрасту с группой пациентов. У контрольных лиц отсутствовали признаки каких-либо острых или хронических заболеваний, все показатели их общего и биохимического анализов крови находились в референсных пределах. Группа контроля использовалась для сравнения с пациентами ранней стадии, чтобы определить, отличаются ли показатели крови у больных даже начальной аденокарциномой от нормальных значений.

Результаты и их обсуждение. Уже на ранних стадиях заболевания (I–II ст.) у пациентов отмечается достоверное повышение провоспалительных индексов (CRP, нейтрофилы, PLR и др.) и снижение иммунных компонентов (альбумин, лимфоциты, LMR, BASO%) по сравнению со здоровыми донорскими показателями ($p < 0,05$).

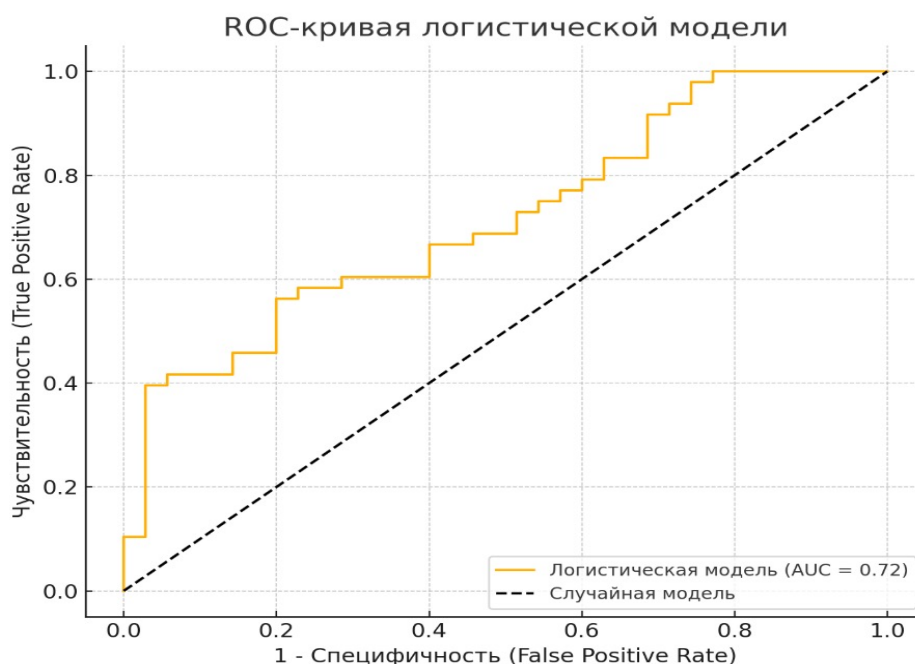


Рис. 1 – ROC-кривая логистической модели для дифференциации ранних и поздних стадий аденокарциномы лёгкого

На стадиях III–IV значения CRP значительно выше, альбумин ниже, выражены нейтрофилёз, относительная и абсолютная лимфопения, тромбоцитоз. Индексы CRP/ALB, NLR, PLR достигают максимальных уровней, а LMR и BASO% – минимальных. Выявлены значимые различия между группами ранней (I–II) и распространённой (III–IV) стадий по этим показателям ($p < 0,01$). Таким образом, степень отклонения простых лабораторных показателей крови отражает распространённость опухолевого процесса. У пациентов с поздними стадиями значения CRP/ALB в несколько раз превышают таковые при ранних стадиях. Достоверно установлены корреляции CRP/ALB с другими клинико-лабораторными

индексами, характеризующими прогрессирование заболевания: прямая корреляция с PLR ($r \approx 0,41$; $p < 0,05$) и обратная – с BASO% ($r \approx -0,41$; $p < 0,05$) на III стадии; сильная обратная корреляция с LMR ($r \approx -0,47$; $p < 0,001$) на поздних стадиях (III–IV). Это означает, что высокий CRP/ALB сочетается с тромбоцитозом, лимфопенией, моноцитозом и снижением базофилов, то есть комплексом изменений, характерных для распространённого рака.

Табл. 1. Результаты ROC-анализа для сравнения «пациенты vs контроль»

Показатель	AUC	Se (чувствительность)	Sp (специфичность)
CRP (мг/дл)	0.807	0.78	1.00
Альбумин (г/л)	0.169	0.17	1.00
CRP/ALB	0.831	0.83	1.00
PLR	0.133	0.13	1.00
LMR	0.145	0.14	1.00

Данный индекс может быть использован для выявления отличий между показателями крови у больных даже начальной аденокарциномой от нормальных значений. Повышенное отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и сниженное отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR) достоверно выявляются у пациентов с аденокарциномой лёгкого и особенно выражены на поздних стадиях (различия между I–II и III–IV стадиями, $p < 0,01$). Низкий LMR ассоциирован с высокой вероятностью метастатического поражения. Доля базофилов (BASO%) у больных раком лёгкого имеет тенденцию к уменьшению с ростом стадии, поэтому её снижение может служить дополнительным индикатором иммуносупрессии при распространённом опухолевом процессе. Индекс CRP/ALB продемонстрировал наилучшую способность отличать пациентов с раком лёгкого от здоровых (AUC $\sim 0,9$) и распознавать распространённые стадии среди пациентов (AUC $\sim 0,78$). Индексы PLR и LMR также информативны (AUC 0,70–0,75). При оптимальных пороговых значениях достигается высокая чувствительность и специфичность (примерно 80–85%) в постановке диагноза.

Выводы. Доказано, что простые лабораторные маркёры – CRP, альбумин и производные индексы на их основе, а также показатели развернутого клинического анализа крови – могут служить доступными и недорогими индикаторами опухолевого процесса. Они могут быть рассмотрены как маркёры дополнительной оценки, диагностики и распространённости аденокарциномы лёгкого как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Использование этих показателей в совокупности с лучевыми и эндоскопическими методами диагностики способно повысить точность стадирования дооперационно. В дальнейшем целесообразно разработать интегральную шкалу или скоринговую систему, учитывающую CRP/ALB, NLR (или

PLR, LMR) и, возможно, другие параметры (например, уровень ЛДН, сывороточного ферритина и др.), для скрининга и ранней диагностики рака лёгкого в группах риска. Выявленные изменения и корреляции убеждают в том, что опухоль лёгкого – это не только локальный патологический очаг, но и системное заболевание, затрагивающее весь организм. Понимание этих изменений открывает новые возможности для разработки методик ранней диагностики и мониторинга прогрессирования рака лёгкого с использованием доступных лабораторных тестов. Это особенно актуально для клинической практики в онкологических диспансерах и больницах, где своевременная диагностика напрямую влияет на выбор тактики лечения и прогноз для пациента.

Литература

1. Никифорова О.Л., Галиновская Н.В., Козлов А.Е. С-реактивный белок как маркер сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и психических расстройств (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 5–11. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/s-reaktivnyy-belok-kak-marker-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-i-psihicheskikh-rasstroystv-obzor> (дата обращения: 01.05.2025).

2. Поляков С.Л. (ред.). Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцеррегистра. – Минск: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, 2022. – 280 с. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-germinalnyh-mutatsiy-genov-gomologichnoy-rekombinatsii-dnk-u-patsientov-s-pervichnym-metastaticheskim/pdf> (дата обращения: 01.05.2025).

3. Поляков С.Л., Моисеев П.И., Океанов А.Е., Машевский А.А., Евмененко А.А. Итоги работы онкологической службы в Республике Беларусь в 2022 году // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 5–15. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/itogi-raboty-onkologicheskoy-sluzhby-v-respublike-belarus-v-2022-godu> (дата обращения: 01.05.2025).

4. Генетический полиморфизм глутатион-S-трансфераз при немелкоклеточном раке лёгкого // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 6. – С. 512–518. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskij-polimorfizm-glutation-s-transferaz-pri-nemelkokletochnom-rake-legkogo> (дата обращения: 01.05.2025).

5. Клиническая значимость молекулярно-генетических маркеров при диагностике и персонализации терапии рака лёгкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 85–90. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-znachimost-molekulyarno-geneticheskikh-markerov-pri-diagnostike-i-personalizatsii-terapii-raka-legkogo> (дата обращения: 01.05.2025).

6. Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Поляк М.А., Алентов И.И., Каприн А.Д. Системная воспалительная реакция как фактор прогноза при раке молочной железы. Часть I. Опухоль-промотирующее воспаление. Сывороточные маркеры воспаления // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 5. – С. 345–353. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnaya-vozpалitelnaya-reaktsiya-kak-faktor-prognoza-pri-rake-molochnoy-zhelezy-chast-i-opuhol-promotiruyuschee-vozpалenie> (дата обращения: 01.05.2025).

7. Anthony H.M. Basophil leucocytes in human cancer // British Journal of Cancer. – 1982. – Vol. 45, No. 2. – P. 197–200. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7059461/> (дата обращения: 01.05.2025).

8. Argilés J.M., Busquets S., Stemmler B., López-Soriano F.J. Cancer cachexia: understanding the molecular basis // Nature Reviews Cancer. – 2014. – Vol. 14, No. 11. – P. 754–762. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25291291/> (дата обращения: 01.05.2025).