

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ДИАГНОСТИКЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Таганович А.Д., *Ковганко Н.Н., **Гуревич Г.Л.,
Новская Г.К., **Будник О.А., *Готько О.В.*

**УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
**ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», Минск, Беларусь
***ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь
ataganovich@gmail.com; mikalai44@tut.by; ge.gurev@gmail.com;
nowskajagk@gmail.com; budnik_oa@tut.by babuka_05@mail.ru;*

***Аннотация.** Изучен уровень показателей воспаления в крови при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и пневмонии. Определялись концентрация CYFRA 21-1 иммуноферментным методом; относительного количество рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах, плотности расположения CXCR2 на лимфоцитах и CXCR1 на гранулоцитах проточной цитометрией, отношения С-реактивный белок (СРБ)/альбумин, лимфоциты/моноциты, эозинофильные лейкоциты/моноциты. Показано, что у пациентов с НМРЛ в условиях ремиссии хронического воспаления или отсутствия острого воспалительного процесса происходящие изменения показателей воспаления отражают развитие и (или) рецидивирование опухолей.*

***Ключевые слова:** диагностика, немелкоклеточный рак легкого, воспаление, лабораторные показатели в крови*

BIOCHEMICAL MARKERS OF THE INFLAMMATORY RESPONSE IN THE DIAGNOSIS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**Tahanovich A.D., *Kauhanka N.N., **Gurevich G.L.,
Novskaya G.K., **Budnik O.A., *Gotko O.V.*

**Belarusian State Medical University,
**Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and
Phthysiology, Minsk, Belarus
***N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of
Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus
ataganovich@gmail.com; mikalai44@tut.by; ge.gurev@gmail.com;
nowskajagk@gmail.com; budnik_oa@tut.by babuka_05@mail.ru;*

Annotation. *The level of indicators of inflammation in the blood in non-small cell lung cancer (NSCLC), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pneumonia was studied. The concentration of CYFRA 21-1 was determined by enzyme immunoassay; relative amounts 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. It has been shown that in patients with NSCLC 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.*

Key words: *diagnostics, non-small cell lung cancer, inflammation, blood laboratory parameters*

Актуальность. 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 вызывают чрезмерную секрецию цитокинов и хемотактических 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 лечение рака, направленное на воспаление и микроокружение опухоли, считается новым направлением химиотерапии [11].

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.

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; относительного количество рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лимфоцитах, CXCR2 в моноцитах, плотности расположения CXCR2 на лимфоцитах и CXCR1 на гранулоцитах проточной цитометрией, отношения С-реактивный белок (СРБ)/альбумин, лимфоциты/моноциты, эозинофильные лейкоциты/моноциты.

Результаты и обсуждение. 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 опухолей.

Список литературы

6. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
7. 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 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
8. 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 Apr;51(4):169-76. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2014.09.019.
9. 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 Mar 1;195(5):557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
10. 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 Oct 1;176(7):573-85. doi: 10.1093/aje/kws151.
11. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987 Feb;106(2):196-204. doi: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
12. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
13. Elinav E., Nowarski R., Thaiss C.A., et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* 2013 Nov;13(11):759-71. doi: 10.1038/nrc3611.
14. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.

15. Hsieh H.L., Tsai M.M. Tumor progression-dependent angiogenesis in gastric cancer and its potential application. *World J Gastrointest Oncol.* 2019 Sep 15;11(9):686-704. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.686.

16. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S., et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell.* 2009 Dec 24;139(7):1315-26. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.025.