



Диагностическая ценность биомаркеров крови для диагностики рака легкого

А.В. Жиленкова¹, В.М. Воронова², Е.В. Орлова¹, А.Л. Истратов¹, М.И. Секачева¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

²ООО «Эм Энд Эс Десижанс» (Москва, Российская Федерация)

Аннотация

Цель: оценить диагностическую ценность 20 биомаркеров при раке легкого и определить их информативность для возможного использования в клинической практике.

Материал и методы. В исследование были включены 85 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и 190 здоровых добровольцев. Уровни биомаркеров определялись современными иммунологическими и биохимическими методами. Статистическая обработка включала U-критерий Манна – Уитни, а диагностическая ценность оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC). Для оценки информативности маркеров с обратной ассоциацией проведен дополнительный ROC-анализ с инверсией переменной состояния. Определены пороговые значения биомаркеров с использованием индекса Юдена.

Результаты. У пациентов с НМРЛ отмечены статистически значимые изменения концентраций большинства исследованных биомаркеров с учетом строгой поправки Бонферрони: повышение уровней CEA, CA

125, HE4, B2M, вчСРБ, D-димер, CYFRA 21-1, LRG-1, а также снижение ApoA1, ApoA2, TTR, ApoA4, RANTES и VEGFR1. Наибольшие значения площади под кривой показали HE4 (0,903), ApoA2 (0,86), CYFRA 21-1 (0,836), ApoA1 (0,795), D-димер (0,793), TTR (0,79), ApoA4 (0,784), B2M (0,765), LRG1 (0,757).

Выводы. Отдельные биомаркеры крови демонстрируют высокие значения площади под кривой, что указывает на потенциал их применения с целью диагностики НМРЛ. Комплексное использование биомаркеров может повысить эффективность малоинвазивной диагностики рака легкого, что требует дальнейшего исследования. Для подтверждения полученных данных требуется валидация в многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: рак легкого, диагностика, биомаркеры, HE4, CYFRA 21-1.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Жиленкова А.В., Воронова В.М., Орлова Е.В., Истратов А.Л., Секачева М.И.

Диагностическая ценность биомаркеров крови для диагностики рака легкого. Наука и инновации в медицине. 2026;11(1):31-37.

DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM698688>

Сведения об авторах

*Жиленкова Ангелина Владимировна – младший научный сотрудник Института персонализированной онкологии Научно-технологического парка биомедицины.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-2197>

E-mail: av.zhilenkova@gmail.com

Воронова В.М. – канд. фарм. наук, научный сотрудник.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6383-5334>

E-mail: veronikavoronova@gmail.com

Орлова Е.В. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института персонализированной онкологии Научно-технологического парка биомедицины.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>

E-mail: orlovaderm@yandex.ru

Истратов А.Л. – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910>

E-mail: istranov_a_l@staff.sechenov.ru

Секачева М.И. – д-р мед. наук, доцент, директор Института персонализированной онкологии Научно-технологического парка биомедицины.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

E-mail: sekach_rab@mail.ru

*Автор для переписки

Список сокращений

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; НДКТ – низкодозная компьютерная томография.

Получено: 15.12.2025

Одобрено: 17.01.2026

Опубликовано: 27.01.2026

Diagnostic value of blood biomarkers for the diagnosis of lung cancer

Angelina V. Zhilenkova¹, Veronika M. Voronova², Ekaterina V. Orlova¹,
 Andrei L. Istranov¹, Marina I. Sekacheva¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)

²M&S Decisions LLC (Moscow, Russian Federation)

Abstract

Aim: to evaluate the diagnostic value of 20 biomarkers in lung cancer and to determine their informative value for potential use in clinical practice.

Material and methods. The study included 85 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and 190 healthy volunteers. Biomarker levels were measured using modern immunological and biochemical methods. Statistical analysis included the Mann–Whitney U test, and diagnostic performance was assessed by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). For markers showing an inverse association, an additional ROC analysis was performed with inversion of the outcome variable. Optimal biomarker cut-off values were determined using the Youden's index.

Results. Patients with NSCLC demonstrated statistically significant changes in the concentrations of most of the studied biomarkers after strict Bonferroni correction. Increased levels of CEA, CA 125, HE4, B2M,

high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), D-dimer, CYFRA 21-1, and LRG-1 were observed, along with decreased levels of ApoA1, ApoA2, TTR, ApoA4, RANTES, and VEGFR1. The highest AUC values were shown by HE4 (0.903), ApoA2 (0.860), CYFRA 21-1 (0.836), ApoA1 (0.795), D-dimer (0.793), TTR (0.790), ApoA4 (0.784), B2M (0.765), and LRG-1 (0.757).

Conclusion. Certain blood biomarkers demonstrate high AUC values, indicating their potential utility for the diagnosis of NSCLC. The combined use of multiple biomarkers may improve the effectiveness of minimally invasive lung cancer diagnostics, which warrants further investigation. Validation of these findings in multicenter studies is required.

Keywords: lung cancer, diagnosis, biomarkers, HE4, CYFRA 21-1.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zhilenkova AV, Voronova VM, Orlova EV, Istranov AL, Sekacheva MI. **Diagnostic value of blood biomarkers for the diagnosis of lung cancer.** *Science and Innovations in Medicine.* 2026;11(1):31-37. DOI: <https://doi.org/10.35693/SIM698688>

Information about authors

***Angelina V. Zhilenkova** – Junior Researcher at the Institute of Personalized Oncology of the Biomedical Science and Technology Park.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-2197>

E-mail: av.zhilenkova@gmail.com

Veronika M. Voronova – Cand. Sci. (Pharmacy), Researcher.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6383-5334>

E-mail: veronikavoronova@gmail.com

Ekaterina V. Orlova – MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Institute of Personalized Oncology of the Biomedical Science and Technology Park.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-8781>

E-mail: orlovaderm@yandex.ru

Andrei L. Istranov – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery at the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910>

E-mail: istranov_a_l@staff.sechenov.ru

Marina I. Sekacheva – MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate professor,

Head of the Institute of Personalized Oncology of the Biomedical

Science and Technology Park.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

E-mail: sekach_rab@mail.ru

***Corresponding author**

Received: 15.12.2025

Accepted: 17.01.2026

Published: 27.01.2026

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Согласно данным проекта Всемирной организации здравоохранения «Глобальная онкологическая обсерватория» (The Global Cancer Observatory GCO), в 2022 году рак легкого занял лидирующее место в мире по показателям заболеваемости (2480675 новых случаев) и смертности от рака (1817469 летальных исходов) [1]. С биологической точки зрения, рак легкого характеризуется разнообразием морфологических типов, при этом на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) приходится порядка 85% всех случаев заболевания [2].

В Российской Федерации ситуация осложняется тем, что у 42,2% пациентов заболевание диагностируется на поздних стадиях, что существенно ухудшает прогноз [3]. Так, медиана 5-летней общей выживаемости (ОВ) варьирует от 68,4% при I стадии до 5,8% при IV стадии заболевания [4], поэтому разработка новых и доступных методов ранней диагностики рака легкого сохраняет свою первостепенную клиническую значимость.

Единственным методом раннего выявления рака легкого с доказанной эффективностью является низкодозная компьютерная томография (НДКТ) у групп высокого риска. Исследование NLST показало, что ежегодный скрининг методом НДКТ среди групп высокого риска снижает смертность от рака легкого примерно на 20% [5]. На основании этих данных скрининг НДКТ внедрен в ряде стран [1]. В России реализуются лишь пилотные проекты, общенациональный скрининг рака легкого на данный момент не внедрен. Метод НДКТ имеет серьезные ограничения: он охватывает только курящих и сопровождается очень высоким уровнем ложноположительных результатов (свыше 90% обнаруженных узлов по данным NLST оказались доброкачественными); кроме того, многократное облучение представляет дополнительный риск [1, 5]. Поэтому актуален поиск других неинвазивных методов диагностики, способных дополнять скрининг и выявлять опухоли на ранней стадии.

Одним из перспективных направлений является использование биомаркеров опухоли, определяемых по анализу крови. Опухоль выделяет в кровоток фрагменты ДНК, РНК, белки, экзосомы – продукты, которые могут служить индикаторами наличия злокачественной опухоли и рассматриваться как потенциальные биомаркеры [6, 7].

В контексте изучения биомаркеров для диагностики рака легкого особый интерес представляют биомаркеры, относящиеся к различным группам в зависимости от их

биологической функции и химической природы. Так, в контексте диагностики рака легкого изучались опухоль-ассоциированные, в том числе онкофетальные, антигены; маркеры воспаления и иммунного ответа – хемокины; маркеры метаболизма и апополипротеины; маркеры коагуляции и ангиогенеза [8].

Таким образом, проблема позднего выявления рака легкого и отсутствие простого скринингового теста определяют необходимость дальнейшего исследования роли биомаркеров крови в диагностике НМРЛ. Поиск надежных неинвазивных маркеров, способных выявлять опухоль на ранней стадии, потенциально позволит улучшить результаты лечения и снизить смертность от данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Пациенты, отбор образцов, измерения биомаркеров**

Всего в исследование были включены 85 пациентов с гистологически подтвержденным немелкоклеточным раком легкого и 190 здоровых добровольцев. При этом доля мужского пола в исследуемой группе составила 63,5% (54), в контрольной группе – 52,1% (99). Средний возраст пациентов исследуемой группы – 62,14 года, контрольной группы – 48,86 года.

Всего были измерены уровни 20 биомаркеров, включая апополипротеины A1, A2, A4, B (ApoA1, ApoA2, ApoA4, ApoB), альфа-фетопроtein (АФП), бета-2-микроглобулин (B2M), углеводный антиген 19-9 (CA 19-9), раковые антигены 15-3 и 125 (CA 15-3, CA 125), карциноэмбриональный антиген (CEA), фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1), белок придатка яичка 4 (HE4), высокочувствительный С-реактивный белок человека (вчСРБ), D-димер, общий простат-специфический антиген (tPSA), растворимую форму молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (sVCAM 1), транстиретин (TTR), регулятор активности экспрессии и секреции нормальными Т-лимфоцитами (RANTES), рецептор 1 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1), обогащенный лейцином α -2 гликопротеин 1 (LRG-1). Анализ tPSA проводился только среди мужчин (в таблицах приведены значения для мужской подгруппы). Уровни ApoA4, RANTES, VEGFR-1 и LRG-1 не были измерены у 10 пациентов в связи с недоступностью указанных анализов на момент анализа сыворотки.

Уровень АФП, СА 15-3, СА 19-9, СА 125, HE4, CEA, CYFRA 21-1 и ПСАобщ. были измерены с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Cobas e411 (Roche diagnostics, Germany); вчСРБ, ApoA1, ApoA4, ApoB, TTR были измерены на анализаторе Advia 1800 с помощью

иммунотурбидиметрического метода (Siemens Healthcare, Germany); sVCAM-1, RANTES, VEGFR-1 и LRG-1 определялись с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (QuantikineR kits, R&D systems, US) с использованием микропланшетного ридера Biochrom Anthos 2020 (Biochrom, UK); B2M и Д-димер определялись с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Immulite 2000 (Siemens Medical Solutions, USA); ApoA2 был измерен с использованием ферментативного колориметрического метода (Randox laboratories, UK).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка проводилась после формализации и преобразования полученных данных в электронные таблицы с использованием различных методов, включенных в пакет программ SPSS Statistics v. 23.0 (IBM, США).

Распределение основных анализируемых переменных было определено с помощью теста Колмогорова – Смирнова и не соответствовало нормальному, в связи с чем были использованы непараметрические методы статистики. Для описательной статистики количественных переменных использовали медиану и квартили или среднее и стандартное отклонение. Сравнение между категориями количественных независимых переменных проводили при помощи U-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные (категориальные) показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %).

На следующем этапе исследования для оценки диагностической значимости каждого из биомаркеров был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). В качестве переменной состояния использовался бинарный показатель «наличие рака легкого» (1 – наличие заболевания, 0 – контрольная группа). Для каждого биомаркера строилась ROC-кривая с расчетом площади под кривой (AUC, Area Under the Curve), стандартной ошибки, уровня статистической значимости (p-value) и 95% доверительного интервала. В зависимости от направления взаимосвязи маркера и диагноза при выполнении ROC-анализа в качестве прогностических маркеров применялись большие или меньшие значения биомаркеров.

Анализ проводился в программе SPSS Statistics с использованием встроенной функции ROC Curve Analysis. Интерпретация диагностической ценности AUC осуществлялась в соответствии с критериями: AUC $< 0,6$ – низкая диагностическая значимость, 0,6–0,75 – умеренная, 0,75–0,9 – высокая, $> 0,9$ – очень высокая. Для оценки оптимального порогового значения уровня биомаркеров использовался индекс Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследуемой выборки

В исследование были включены 275 пациентов, из которых 85 составили группу пациентов с НМРЛ (исследуемая группа), а 190 – группу здоровых добровольцев

Показатель	Категория	Значение
Статус T:	T1	24 (28,2%)
	T2	42 (49,4%)
	T3	9 (10,6%)
	T4	5 (5,9%)
	Tx	5 (5,9%)
Статус N:	N0	39 (45,9%)
	N1	5 (5,9%)
	N2	8 (9,4%)
	Nx	33 (38,8%)
Статус M:	M0	61 (71,8%)
	M1	6 (7,1%)
	Mx	18 (21,2%)

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов исследуемой группы (НМРЛ)

Table 1. Clinical characteristics of patients in the study group (NSCLC)

(контрольная группа). Среди всей когорты преобладали мужчины (n=153; 55,6%) по сравнению с женщинами (n=122; 44,4%).

Клинические и демографические характеристики исследуемой популяции представлены в **таблицах 1 и 2**. Контрольная группа включала 91 женщину в возрасте от 41 до 68 лет и 99 мужчин в возрасте от 40 до 64 лет. Группа пациентов с НМРЛ включала 31 женщину в возрасте от 42 до 80 лет и 54 мужчины в возрасте от 36 до 78 лет. Средний возраст контрольной группы составил 48,86 [95% ДИ 47,97–47,94] года, средний возраст в исследуемой группе пациентов составил 62,14 [95% ДИ 60,07–64,21] года.

Анализ клинических характеристик исследуемой группы показал следующее распределение по статусу T: T1 – у 24 (28,2%), T2 – у 42 (49,4%), T3 – у 9 (10,6%), T4 – у 5 (5,9%) пациентов. У 5 (5,9%) пациентов статус T не был уточнен (Tx).

По статусу N: отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы (N0) отмечено у 39 (45,9%) пациентов, N1 – у 5 (5,9%), N2 – у 8 (9,4%), в то время как у 33 (38,8%) пациентов статус N был не определен (Nx).

По статусу M: отсутствие отдаленных метастазов (M0) диагностировано у 61 (71,8%) пациента, наличие метастазов (M1) – у 6 (7,1%), тогда как в 18 (21,2%) случаях статус M оставался неустановленным (Mx).

В связи с ретроспективным характером анализа возможность уточнения клинических данных пациентов была ограничена, в результате чего кодировка “x” в статусе TNM использовалась для обозначения неизвестного статуса T, N и M.

Показатель	Контрольная группа	Рак легкого	p-value
Пол			0,103
Женский	91 (47,9%)	31 (36,5%)	
Мужской	99 (52,1%)	54 (63,5%)	
Возраст, лет			$< 0,001$
Медиана, (Q1-Q3)	47 (45–53)	63 (56–68)	

Таблица 2. Демографические характеристики (пол, возраст) исследуемой выборки

Table 2. Demographic characteristics (sex, age) of the study sample

Показатель	Единица измерения	Контрольная группа	Рак легкого	p-value
AFP	МЕ/мл	2,40 [1,60; 3,40]	2,02 [1,50; 3,00]	0,131
CEA	нг/мл	1,60 [1,00; 2,40]	2,95 [1,40; 5,50]	<0,001*
CA 19-9	МЕ/мл	4,75 [3,00; 8,00]	6,50 [3,92; 12,43]	0,012
CA 125	МЕ/мл	8,70 [6,70; 12,80]	16,50 [9,75; 25,04]	<0,001*
HE4	пмоль/л	48,45 [42,50; 57,70]	95,60 [71,70; 125,10]	<0,001*
tPSA	нг/мл	0,880 [0,620; 1,230]	0,937 [0,570; 2,010]	0,247
CA 15-3	МЕ/мл	14,75 [10,80; 18,60]	17,71 [12,50; 24,90]	0,001
B2M	нг/мл	1441,00 [1297,00; 1637,00]	1801,00 [1526,00; 2233,00]	<0,001*
вчСРБ	мг/л	0,00 [0,00; 2,00]	3,00 [1,00; 11,00]	<0,001*
D-димер	нг/мл	83,50 [57,50; 140,00]	210,00 [123,00; 340,00]	<0,001*
CYFRA 21-1	нг/мл	1,26 [1,00; 1,64]	2,52 [1,62; 3,76]	<0,001*
АроА1	г/л	1,57 [1,42; 1,76]	1,29 [1,09; 1,49]	<0,001*
АроА2	г/л	0,289 [0,266; 0,321]	0,218 [0,181; 0,249]	<0,001*
АроВ	г/л	1,01 [0,86; 1,18]	0,93 [0,79; 1,12]	0,016
TTR	мг/дл	26,00 [22,00; 29,00]	19,00 [15,00; 24,00]	<0,001*
sVCAM-1	нг/мл	640,00 [565,00; 743,00]	683,00 [567,00; 897,00]	0,031
АроА4	г/л	71,00 [56,40; 79,90]	44,15 [29,05; 64,00]	<0,001*
RANTES	пг/мл	51853,00 [40784,00; 68671,00]	44249,50 [22911,50; 62450,50]	0,001*
VEGFR1	пг/мл	121,00 [107,00; 135,00]	94,50 [78,50; 143,00]	<0,001*
LRG-1	пг/мл	52902,00 [39539,00; 68016,00]	74278,50 [61214,00; 103649,00]	<0,001*

Примечания: * – статистически значимые различия после выполнения поправки на множественные сравнения.

Таблица 3. Значения биомаркеров в исследуемых группах (медиана, [Q1;Q3])

Table 3. Biomarker values in the studied groups (median, [Q1;Q3])

Диагностическая ценность изолированных биомаркеров

На первом этапе анализа были определены медианы концентраций биомаркеров между группами (рак легкого vs контроль). Значимость различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок, что было обусловлено распределением показателей, отличным от нормального. Полученные данные отражены в **таблице 3**.

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров выявил статистически значимые различия между исследуемой и контрольной группой для большинства исследованных показателей. Статистически значимых различий не выявлено для AFP ($p = 0,131$) и tPSA ($p = 0,247$).

В исследовании проводился анализ более 20 биомаркеров, что повышает вероятность ошибки I рода вследствие множественных сравнений. При строгой поправке Бонферрони (порог значимости $p < 0,0025$) статистическая значимость сохранялась для большинства биомаркеров, включая HE4, D-димер, CYFRA 21-1, CA 125, β 2-микроглобулин, вчСРБ, АроА1, АроА2, АроА4, TTR, LRG-1 и VEGFR1. Напротив, различия для CA 19-9 ($p = 0,012$), CA 15-3 ($p = 0,001$ – на границе), АроВ ($p = 0,016$) и sVCAM-1 ($p = 0,031$) перестают достигать уровня статистической значимости.

У пациентов с НМРЛ отмечались существенно более высокие уровни CEA (2,95 против 1,6 нг/мл), CA 125 (16,5 против 8,7 МЕ/мл), HE4 (95,6 против 48,45 пмоль/л), вчСРБ (3 против 0 мг/л), D-димера (210,00 против 83,5 нг/мл), CYFRA 21-1 (2,52 против 1,26 нг/мл), а также LRG-1 (74287,5 против 52902,00 пг/мл). Некоторые показатели, напротив, демонстрировали снижение у пациентов контрольной группы по сравнению с контролем, включая АроА2 (0,226 против 0,296 г/л), АроВ (0,96 против 1,03 г/л), TTR (19,09 против 25,81 мг/дл) и АроА4 (46,98 против 68,71 г/л).

На следующем этапе был проведен ROC-анализ (**таблица 4**), который выявил существенные различия в диагностической значимости исследуемых биомаркеров.

Наибольшие диагностические показатели продемонстрировали HE4, CYFRA 21-1, АроА1, D-димер, TTR, АроА4, B2M и LRG-1. Это может свидетельствовать о потенциале применения данных биомаркеров с целью диагностики НМРЛ. Умеренную предсказательную ценность имели CA 125, вчСРБ, РЭА, VEGFR1, RANTES и CA 15-3.

Для определения оптимальных пороговых значений концентрации биомаркеров, позволяющих наиболее эффективно дифференцировать пациентов с НМРЛ и лиц контрольной группы, был использован индекс Юдена. Оптимальные пороговые значения, показатели чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного результата (PPV), отрицательной прогностической ценности (NPV), точности теста (accuracy test) указаны в таблице 4. Для большинства биомаркеров диагностическая информативность наблюдалась при превышении порогового значения, в то время как для АроА1, АроА2, АроА4, TTR и VEGFR1 снижение уровня было ассоциировано с наличием заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы активно исследуются различные малоинвазивные подходы к ранней диагностике НМРЛ на основе анализа биомаркеров крови. Так, в литературе описаны сотни кандидатов – от онкомаркеров (CEA, CYFRA 21-1, CA 125 и т.д.) до генетических (циркулирующая опухолевая ДНК, мРНК, экзосомы), биохимических и протеомных индикаторов. Результаты нашего исследования совпадают с данными литературы в отношении CYFRA 21-1, CA 125, D-димера и HE4 как наиболее информативных биомаркеров диагностики рака легкого. Следует отметить, что значительная часть липидных белков (АроА1, АроА2, АроА4, АроВ, TTR), а также молекулы RANTES, B2M, LRG-1 и VEGFR1 до настоящего времени практически не рассматривались в ключевых биомедицинских публикациях как маркеры для диагностики рака легкого. Высокие показатели AUC для АроА2, LRG-1, B2M,

Биомаркер	AUC	95% ДИ	Пороговое значение	Направление взаимосвязи	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	PPV	NPV	Точность, Accuracy	p-value
HE4	0,903	0,857–0,948	68,445	≥	0,835	0,879	0,755	0,923	0,866	< 0,001
АроА2	0,86	0,807–0,914	0,235	≤	0,718	0,968	0,910	0,885	0,891	< 0,001
СYFRA 21-1	0,836	0,780–0,893	2,24	≤	0,612	0,937	0,813	0,844	0,836	< 0,001
АроА1	0,795	0,733–0,857	1,395	≤	0,694	0,805	0,615	0,855	0,771	< 0,001
D-димер	0,793	0,731–0,855	116,5	≥	0,8	0,679	0,527	0,884	0,716	< 0,001
TTR	0,79	0,727–0,852	20,5	≤	0,576	0,863	0,653	0,82	0,775	< 0,001
АроА4	0,784	0,717–0,850	45,95	≤	0,553	0,899	0,689	0,833	0,8	< 0,001
B2M	0,765	0,700–0,830	1594	≥	0,682	0,732	0,532	0,837	0,716	< 0,001
LRG-1	0,757	0,688–0,826	56105	>	0,842	0,593	0,454	0,903	0,664	< 0,001
СА 125	0,749	0,683–0,816	14,5	≥	0,576	0,832	0,605	0,814	0,753	< 0,001
вчСРБ	0,735	0,667–0,802	2,105	≥	0,576	0,853	0,636	0,818	0,767	< 0,001
РЭА	0,671	0,599–0,742	2,925	≥	0,506	0,842	0,589	0,792	0,738	0,039
VEGFR1	0,658	0,582–0,733	98	≤	0,553	0,873	0,636	0,829	0,781	< 0,001
RANTES	0,628	0,551–0,704	29274	≤	0,368	0,915	0,636	0,783	0,759	0,001
СА 15-3	0,623	0,549–0,696	19,725	≥	0,424	0,811	0,5	0,759	0,691	0,01
СА 19-9	0,595	0,521–0,669	5,7	≥	0,576	0,616	0,402	0,765	0,604	0,02
АроВ	0,591	0,516–0,665	0,975	≤	0,624	0,553	0,384	0,766	0,575	0,007
sVCAM-1	0,581	0,507–0,656	808,5	≥	0,4	0,878	0,597	0,765	0,73	0,006
ПСАобщ.	0,557	0,460–0,653	1,59	≥	0,389	0,859	0,6	0,72	0,693	0,337
АФП	0,557	0,483–0,631	2,58	≤	0,682	0,489	0,374	0,775	0,549	0,087

Таблица 4. ROC-анализ биомаркеров с указанием направления связи, оптимального порогового значения и диагностическими характеристиками

Table 4. ROC analysis of biomarkers indicating direction of association, optimal cutoff value, and diagnostic characteristics

АроА1, ТТR в раннем выявлении рака легкого по показателям чувствительности и специфичности, продемонстрированные в нашей работе, открывают новые перспективы для расшифровки молекулярных механизмов опухолевой прогрессии рака легкого и могут способствовать развитию новых диагностических подходов.

Повышение уровней СЕА, СYFRA 21-1 и СА 125 в группе пациентов с НМРЛ согласуется с данными ранее опубликованных исследований М. Li и соавт. (2015) [9]. Маркер СА 19-9, специфичный для опухолей желудочно-кишечного тракта, тем не менее может продуцироваться бронхиальными железами и также умеренно повышается примерно у трети пациентов с НМРЛ. При этом Т. Kodama и соавт. (2007) отмечают, что повышение уровня СА 19-9 наблюдается примерно у 40% пациентов с незлокачественными заболеваниями легкого, такими как идиопатическая интерстициальная пневмония, коллаген-ассоциированный легочный фиброз, диффузный панбронхиолит и бронхоэктазы [10]. Полученные в нашем исследовании показатели чувствительности (57,6%) и специфичности (61,6%) данного биомаркера согласуются с данными литературы.

В нашем исследовании маркер HE4 (секреторный белок человеческого эпидидимиса 4) оказался одним из наиболее перспективных биомаркеров для диагностики НМРЛ с показателями чувствительности и специфичности на уровне 83,5 и 87,9 соответственно. Эти данные согласуются с результатами Y. He и соавт. (2019), согласно которым показатели чувствительности и специфичности данного биомаркера для диагностики рака легкого составляют 73% и 86% соответственно. Также в указанном исследовании отмечено, что у больных НМРЛ концентрации HE4 статистически значимо выше, чем у здоровых, причем повышение HE4 регистрируется уже на ранних стадиях и не зависит от размера опухоли [11].

У больных НМРЛ наблюдается активация системного воспаления и коагуляции. Так, согласно J. Torregilla и соавт. (2014), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) в несколько раз превышает норму у пациентов с НМРЛ (в нашем исследовании медиана вчСРБ 3 мг/л против 0 мг/л у здоровых, $p < 0,001$). СРБ – острофазовый белок, синтез которого стимулируется провоспалительными цитокинами (IL-6) в ответ на присутствие опухоли. Его повышение свидетельствует об активном воспалительном процессе; известно, например, что СРБ >40 мг/л ассоциирован с наличием метастазов при НМРЛ [12]. Другой важный биомаркер – D-димер, продукт протеолиза фибрина. При раке легкого он часто повышен вследствие гиперкоагуляции, индуцированной опухолью. В нашем исследовании в группе пациентов с НМРЛ медиана уровня D-димера была 210 нг/мл против 83,5 нг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$). Повышение D-димера характерно для злокачественных опухолей и отражает активацию коагуляции и фибринолиза. Согласно N. De Rooter и соавт. (2021), с возрастом базальные уровни D-димера растут, поэтому особенно высокие значения у пожилых пациентов с НМРЛ необходимо интерпретировать с поправкой на возраст [13]. Тем не менее высокий уровень D-димера при НМРЛ коррелирует с запущенной стадией заболевания и служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором [14]. Таким образом, СРБ и D-димер не специфичны для рака легкого, но указывают на тяжесть заболевания и системные процессы.

Статистически значимые результаты были получены по биомаркерам из группы белков острой фазы и аполинпротеинам. Мы обнаружили, что при НМРЛ снижаются уровни ряда транспортных белков и аполинпротеинов крови. Например, транстиретин (ТТR, преальбумин) – белок транспорта тироксина и ретинола – у больных раком легкого был существенно ниже, чем у здоровых (19,0 vs 26,0 мг/дл, $p < 0,001$). Снижение ТТR может отражать

нутриционный статус: недостаток преальбумина часто наблюдается при некоторых онкологических заболеваниях из-за воспалительно-индуцированной мальнутриции [15]. У пациентов в группе НМРЛ также были снижены уровни аполипопротеинов ApoA1, ApoA2, ApoA4 и ApoB. По данным R. Xu и соавт. (2023), при НМРЛ наблюдаются снижение ApoA1 и ApoA2 и одновременный рост ApoB по сравнению с группой контроля, что частично согласуется с нашими результатами [16].

Стоит отметить также изменения уровней ряда цитокинов и сосудистых факторов. Уровень sVCAM-1 был повышен в группе пациентов с НМРЛ (медиана 683 против 640 нг/мл, $p=0,031$). Среди цитокинов особый интерес представляет хемокин RANTES (CCL5). В нашем исследовании уровень RANTES был ниже у пациентов с НМРЛ, чем в группе здоровых добровольцев (медиана 44249 против 51853 пг/мл, $p=0,001$). CCL5 (RANTES) – провоспалительный хемокин, привлекающий лимфоциты; снижение его системного уровня при раке легкого может отражать истощение иммунной системы или связывание CCL5 в тканях опухолевым микроокружением. Некоторые исследования показывают противоречивую роль CCL5: с одной стороны, высокий уровень RANTES обнаруживали при ряде опухолей и связывали с прогрессированием, с другой – при некоторых локализациях (например, рак молочной железы) парадоксально высокие концентрации RANTES в крови ассоциированы с более благоприятным прогнозом, вероятно, из-за активного противоопухолевого иммунного ответа [17]. Для рака легкого данные о системном CCL5 ограничены; можно предположить, что уменьшение циркулирующего RANTES отражает его поглощение опухолевыми и стромальными клетками в легких и связанное с этим локальное иммуносупрессивное действие. Наконец, важным фактором ангиогенеза при раке является VEGF и его рецепторы. Мы измерили уровень VEGFR1 (sFlt-1) и выявили небольшое, но достоверное повышение этого рецептора у пациентов НМРЛ (94,5 vs 121 пг/мл, $p<0,001$). sVEGFR1 служит эндогенным ингибитором ангиогенеза, связывая избыточный VEGF-A; его рост может отражать компенсаторную реакцию на избыточную продукцию VEGF опухолью. В целом повышение sVCAM-1, СРБ, D-димера и снижение RANTES могут указывать на наличие системного воспаления, активации эндотелия и изменения иммунной регуляции при НМРЛ.

Проведенный комплексный анализ литературы и собственных данных позволил выявить как известные, так и потенциально новые биомаркеры с высоким диагностическим потенциалом для диагностики рака легкого. Данные имеющейся научной литературы, а также полученные нами результаты указывают на возможность повышения точности диагностики НМРЛ с помощью разработки панелей, состоящих из комплекса биомаркеров. Данный подход требует подтверждения в многоцентровых исследованиях с участием более широких когорт пациентов,

Помимо этого, другим ключевым результатом нашего исследования является количественное определение оптимальных пороговых значений (cut-off) 20 исследованных биомаркеров для диагностики НМРЛ с использованием индекса Юдена. Эта находка представляет важный научный вклад: ранее во многих публикациях и метаанализах пороговые значения либо не приводились, либо значительно варьировались, что затрудняло сравнение результатов разных работ и их клиническое применение. Так, в метаанализе Y. He и соавт. (2019) по изучению диагностической ценности HE4 для диагностики рака легкого пороговые значения варьировали от 32,45 до 150 пмоль/л [11]. Широкий разброс пороговых значений может затруднять воспроизводимость результатов и интерпретацию научных данных.

Предложенные нами значения cut-off позволяют упорядочить и стандартизировать подход к диагностике НМРЛ. Конкретные пороговые уровни, определенные с помощью индекса Юдена, могут служить единой основой для скрининга и дифференциальной диагностики. Это сокращает разброс диагностических характеристик между разными центрами и исследованиями, повышает воспроизводимость результатов и облегчает интеграцию данных биомаркерного скрининга в клиническую практику. Таким образом, унификация пороговых значений маркеров упрощает их использование при подозрении на НМРЛ и способствует стандартизации диагностических алгоритмов.

Ограничения исследования. Наше исследование носит одноцентровый характер и сопровождается возрастным дисбалансом между группами, что может влиять на уровень отдельных биомаркеров, особенно воспалительных и метаболических. Кроме того, результаты не были проверены на внешней когорте, что снижает возможность их обобщения и требует валидации на независимых популяциях. Также мы оценивали биомаркеры изолированно с помощью ROC-анализа, без построения комбинированных моделей, которые потенциально могли бы повысить диагностическую точность. Эти факторы необходимо учитывать при интерпретации данных и при планировании будущих многоцентровых исследований с применением мультимаркерных панелей.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшие показатели AUC продемонстрировали биомаркеры HE4 (0,903), ApoA2 (0,86), CYFRA 21-1 (0,836), ApoA1 (0,795), D-димер (0,793), TTR (0,79), ApoA4 (0,784), B2M (0,765), LRG1 (0,757). Совокупность выявленных изменений свидетельствует о сопутствующих онкологических заболеваниям системных реакциях, что подчеркивает значимую роль этих белков в патогенезе рака легкого. Полученные данные указывают на перспективность формирования мультимаркерных панелей на основе выявленных биомаркеров для диагностики НМРЛ. Для подтверждения полученных данных требуется валидация на независимых выборках в многоцентровых исследованиях. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (№ 16-21 от 16.09.2021 г.).	Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (№ 16-21 from 16.09.2021).
Согласие на публикацию. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.	Consent for publication. All patients signed a written informed consent form.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Жиленкова А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение статистического анализа, написание текста. Воронова В.М. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение статистического анализа. Орлова Е.В., Истранов А.Л., Секачева М.И. – рецензирование и редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Zhilenkova A.V.: study design and concept, statistical analysis, writing of the manuscript. Voronova V.M.: study design and concept, statistical analysis. Orlova E.V., Istranov A.L., Sekacheva M.I.: review and editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).	Statement of originality. No previously published material (text, images, or data) was used in this work.
Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.	Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.
Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.	Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали 2 внешних рецензента.	Provenance and peer review. This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved 2 external reviewers.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhou J, Xu Y, Liu J, et al. Global burden of lung cancer in 2022 and projections to 2050: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Cancer Epidemiol.* 2024;93:102693. DOI: [10.1016/j.canep.2024.102693](https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102693)
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594. DOI: [10.4065/83.5.584](https://doi.org/10.4065/83.5.584)
- The state of oncological care for the population of Russia in 2022.* Eds. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. M., 2022. (In Russ.). [Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М., 2022].
- Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, et al. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1824-1832. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.4932](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4932)
- National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. DOI: [10.1056/NEJMoa1102873](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873)
- Rykova EY, Ponomaryova AA, Zaporozhchenko IA, et al. Circulating DNA-based lung cancer diagnostics and follow-up: looking for epigenetic markers. *Transl Cancer Res.* 2018;7(Suppl 2):S153-S170. DOI: [10.21037/tcr.2018.02.08](https://doi.org/10.21037/tcr.2018.02.08)
- Makar K, Wróbel A, Antczak A, Tworek D. Clinical utility of ctDNA analysis in lung cancer – a review. *Adv Respir Med.* 2025;93(3):17. DOI: [10.3390/arm93030017](https://doi.org/10.3390/arm93030017)
- Lee HJ, Kim YT, Park PJ, et al. A novel detection method of non-small cell lung cancer using multiplexed bead-based serum biomarker profiling. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(2):421-427. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2011.10.046](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.046)
- Li Ma, Xiao-Wei Xie, Hai-Yan, et al. WangClinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(12):4891-4894. DOI: [10.7314/apjcp.2015.16.12.4891](https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.12.4891)
- Kodama T, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases. *J Clin Lab Anal.* 2007;21(2):103-106. DOI: [10.1002/jcla.20136](https://doi.org/10.1002/jcla.20136)
- He YP, Li LX, Tang JX, et al. HE4 as a biomarker for diagnosis of lung cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(39):e17198. DOI: [10.1097/MD.00000000000017198](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017198)
- Torrecilla JA, Scrimini S, Saulea J. Role of C reactive protein in non-small cell lung cancer staging. *Eur Respir J.* 2014;38(Suppl 55):P2806. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003/erj.38.Suppl_55.p2806
- De Pooter N, Brionne-François M, Smahi M, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out venous thromboembolism in patients with non-high pre-test probability: clinical performance and cost-effectiveness analysis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1271-1282. DOI: [10.1111/jth.15278](https://doi.org/10.1111/jth.15278)
- Li J, Yan S, Zhang X, et al. Circulating D-dimers increase the risk of mortality and venous thromboembolism in patients with lung cancer: a systematic analysis combined with external validation. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:853941. DOI: [10.3389/fmed.2022.853941](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.853941)
- Milaniuk A, Drabko K, Chojęta A. Role of albumin and prealbumin in assessing nutritional status and predicting increased risk of infectious complications during childhood cancer treatment. *Acta Biochim Pol.* 2024;71:13693. DOI: [10.3389/abp.2024.13693](https://doi.org/10.3389/abp.2024.13693)
- Xu R, Wang J, Zhu Q, et al. Integrated models of blood protein and metabolite enhance the diagnostic accuracy for non-small cell lung cancer. *Biomark Res.* 2023;11:71. DOI: [10.1186/s40364-023-00497-2](https://doi.org/10.1186/s40364-023-00497-2)
- Fujimoto Y, Inoue N, Morimoto K, et al. Significant association between high serum CCL5 levels and better disease-free survival of patients with early breast cancer. *Cancer Sci.* 2020;111(1):209-218. DOI: [10.1111/cas.14234](https://doi.org/10.1111/cas.14234)