



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.348-006.6-037:612.017:616-092.9

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ФОНЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



Хакимов Г.А., Ниязалиев У.Ш., Исмаилова А.А.*, Зиядуллаев Ш.Х.*
Ташкентский городской филиал РСНПМЦО и Р МЗ РУз
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз *

РЕЗЮМЕ

Всё больше внимания уделяется взаимосвязи между хроническим системным воспалением и канцерогенезом. Воспалительные процессы, развивающиеся на уровне кишечной стенки и системного кровотока, способствуют мутагенезу, ангиогенезу и иммуносупрессии. В данном обзоре рассматриваются вопросы роли системного воспаления при КРР и возможности прогнозирования заболевания. Ниже представлены такие маркеры как С-реактивный белок (СРБ), индекс нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и цитокины IL-6, TNF-α, которые кажутся банальными, но достаточно информативными. При выраженных признаках системного воспаления демонстрируются плохие результаты лечения. Повышенные уровни CRP и NLR ассоциированы с низкой общей и безрецидивной выживаемостью, снижением чувствительности к химиотерапии и повышенным риском метастазов в печень и лёгкие. В свою очередь, нормализация воспалительных маркеров в процессе лечения (снижение CRP, NLR) коррелирует с улучшением прогноза. Следует, что иммунологические параметры играют ключевую роль в определении прогноза течения КРР. Интеграция данных об иммунном инфильтрате, экспрессии контрольных точек и системных маркерах позволяет осуществлять точную стратификацию пациентов и оптимизировать терапию.

Ключевые слова: колоректальный рак, иммунитет, прогноз заболевания, иммунный инфильтрат, PD-1, PD-L1, иммунотерапия.

КОЛОРЕКТАЛ РАК: СИСТЕМАЛИ ЁНФИЛАНИШ ФОНИДА ИММУНОЛОГИК ПАРАМЕТРЛАРИНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ (АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ)

Хакимов Г.А., Ниязалиев У.Ш., Исмаилова А.А.*, Зиядуллаев Ш.Х.*
Тошкент шаҳар филиали РСНПМЦО ва Р ССВ РЎз
Инсон иммунологияси ва геномикаси институти, ФА РЎз *

РЕЗЮМЕ

Сўнгги йилларда сурункали системали ёнилиш (воспаление) ва канцерогенез ўртасидаги ўзаро боғлиқликка тобора кўпроқ эътибор қаратилмоқда. Ичак девори даражасида ва қон айланиш тизимида ривожланадиган ёнилиш жараёнлари мутагенез, ангиогенез ва иммуносупрессияга ёрдам беради. Ушбу адабиётлар таҳлилида колоректал рак (КРР)да системали ёнилишнинг роли ва касалликни олдиндан башорат қилиш имкониятлари кўриб чиқилади. С-реактив оксил (СРБ), нейтрофиллар билан лимфоцитлар нисбати (NLR), цитокинлар IL-6 ва TNF-α каби маркерлар оддий туюлса-да, етарлича ахборот берувчи кўрсаткичлардир. Системали ёнилишнинг яққол белгилари кузатилганда даволаш натижалари



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ёмон бўлади. СРБ ва NLR даражасининг юқори бўлиши умумий ва рецидивсиз тирик қолиш даражасининг пасайиши, кимёотерапияга сезувчанликнинг камайиши ҳамда жигар ва ўпка метастазлари хавфининг ошиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, даволаш жараёнида ёнилиш маркерларининг нормаллашуви (СРБ ва NLR пасайиши) яхшироқ прогноз билан боғлиқ бўлади. Демак, иммунологик параметрлар КРР кечишини ва унинг прогнозини аниқлашда муҳим роль ўйнайди. Иммун инфильтрат, назорат нуқталари экспрессияси ва системали маркерлар ҳақидаги маълумотларни интеграция қилиш орқали беморларни аниқ стратификация қилиш ва терапияни оптималлаштириш мумкин.

Калит сўзлар: колоректал рак, иммунитет, касаллик прогнози, иммун инфильтрат, PD-1, PD-L1, иммунотерапия.

COLORECTAL CANCER: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN THE CONTEXT OF SYSTEMIC INFLAMMATION (LITERATURE REVIEW)

Hakimov G.A., Niyozaliev U.Sh., Ismailova A.A.* Ziyadullaev Sh.Kh.*

Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan
Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan *

ABSTRACT

In recent years, increasing attention has been paid to the relationship between chronic systemic inflammation and carcinogenesis. Inflammatory processes developing within the intestinal wall and systemic circulation contribute to mutagenesis, angiogenesis, and immunosuppression. This literature review discusses the role of systemic inflammation in colorectal cancer (CRC) and the potential for disease prognosis. Markers such as C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and cytokines IL-6 and TNF- α , although seemingly simple, are highly informative indicators. Pronounced signs of systemic inflammation are associated with poor treatment outcomes. Elevated levels of CRP and NLR correlate with reduced overall and recurrence-free survival, decreased sensitivity to chemotherapy, and an increased risk of liver and lung metastases. Conversely, normalization of inflammatory markers during therapy (decrease in CRP and NLR) correlates with improved prognosis. Therefore, immunological parameters play a crucial role in determining the course and prognosis of CRC. Integrating data on immune infiltration, checkpoint expression, and systemic markers allows for accurate patient stratification and optimization of therapeutic strategies.

Keywords: colorectal cancer, immunity, disease prognosis, immune infiltrate, PD-1, PD-L1, immunotherapy.

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место по распространённости и второе — по смертности среди злокачественных опухолей в мире [1,5,8,9]. Несмотря на успехи скрининга и терапии, выживаемость пациентов с распространёнными формами остаётся низкой [2,3,6,7]. В связи с этим, в последние годы внимание исследователей смещается к изучению роли иммунной системы в контроле опухолевого роста и метастазирования. Более того, всё больше внимания уделяется взаимосвязи между хроническим системным воспалением и канцерогенезом. Воспалительные процессы, развивающиеся на уровне кишечной стенки и системного кровотока, способствуют мутагенезу, ангиогенезу и иммуносупрессии. В обзоре рассматриваются механизмы влияния системного воспаления на развитие, прогрессирование и прогноз КРР, а также роль воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), индекс нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и цитокины IL-6, TNF- α [2,6,7].



Иммунологические аспекты КРР постоянно изучаются и обновляются. Так известно стало, что инфильтрация опухоли лимфоцитами (в частности, CD3⁺ и CD8⁺ Т-клетками) является важным прогностическим маркером [4,5,8,9]. Высокая плотность CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов коррелирует с благоприятным прогнозом и снижением риска рецидива [7,11]. Также известно, что миегуляторные Т-клетки (FoxP3⁺), миелоидные супрессорные клетки (MDSC) и макрофаги М2-типа, напротив, формируют иммунодепрессивное микроокружение и способствуют опухолевой прогрессии [10,13]. Опухолевые клетки способны избегать иммунного уничтожения посредством экспрессии молекул PD-L1 и взаимодействия с рецептором PD-1, что описано в мировой литературе [12,15]. Показано, что повышенная экспрессия PD-L1 ассоциируется с агрессивным течением КРР и снижением выживаемости. Следовательно, особый интерес представляют опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), характеризующиеся повышенной иммуногенностью и высокой эффективностью терапии ингибиторами PD-1 [13,15]. Кроме того, существуют системные иммуновоспалительные маркеры, которые имеют прогностическое значение, такие как индекс нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), уровень С-реактивного белка (СРБ). Стало известно, что высокие значения NLR и СРБ ассоциируются с низкой выживаемостью, отражая системное воспаление и иммуносупрессию [15,16]. Полученные результаты в ходе изучения мировой литературы представлены в таблице 1.

Таблица 1.

ИММУННЫЙ ПРОФИЛЬ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Иммунный фенотип опухоли	Характеристика	Прогноз
Иммунологически «горячие» опухоли	MSI-H, высокая инфильтрация CD8 ⁺ , высокая экспрессия PD-L1	Благоприятный
Иммунологически «холодные» опухоли	MSS-тип, низкая инфильтрация лимфоцитов, низкая экспрессия PD-L1, высокие значения NLR и СРБ (системное воспаление)	Неблагоприятный
Иммуно-супрессивные опухоли	Преобладание Treg, MDSC, высокий уровень IL-10, TGF-β	Умеренно неблагоприятный

Далее, исходя из полученных результатов можно понимать подходы к иммунотерапии и перспективы лечения и введения пациентов с КРР. Так, ингибиторы PD-1/PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб) доказали эффективность у пациентов с MSI-H КРР. При микросателлитно-стабильных формах ответ наблюдается реже. Современные исследования направлены на комбинирование иммунотерапии с другими методами, использование вакцин и модуляторов микроокружения [12,16].

Ниже представлены основные моменты системного воспаления при КРР в таблице 2.



Таблица 2.

СИСТЕМНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ КРР

БИОМАРКЕР	ХАРАКТЕРИСТИКА	ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
С-реактивный белок (CRP)	Белок острой фазы, отражает активность системного воспаления	Высокий уровень связан с низкой общей выживаемостью и риском рецидива
Индекс нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)	Соотношение клеток врождённого и адаптивного иммунитета	Повышение NLR > 3 предсказывает плохой ответ на терапию
Индекс тромбоцитов к лимфоцитам (PLR)	Отражает влияние воспаления и тромбоцитарной активации	Высокий PLR связан с прогрессированием заболевания
Интерлейкин-6 (IL-6)	Провоспалительный цитокин, активатор STAT3	Повышенный уровень коррелирует с метастазами и устойчивостью к терапии
Фактор некроза опухолей α (TNF-α)	Медиатор воспаления и ангиогенеза	Избыток TNF- α способствует инвазии и метастазированию

Так, считается, что пациенты с выраженными признаками системного воспаления демонстрируют плохие результаты лечения [12,16]. Следовательно, повышенные уровни CRP и NLR ассоциированы с низкой общей и безрецидивной выживаемостью, снижением чувствительности к химиотерапии и повышенным риском метастазов в печень и лёгкие.

В ряде исследований показано, что нормализация воспалительных маркеров в процессе лечения (снижение CRP, NLR) коррелирует с улучшением прогноза.

Таким образом, иммунологические параметры играют ключевую роль в определении прогноза течения КРР. Интеграция данных об иммунном инфильтрате, экспрессии контрольных точек и системных маркерах позволяет осуществлять точную стратификацию пациентов и оптимизировать терапию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахматова, Н.К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противомикробный / Н.К. Ахматова, М.В. Киселевский - М.: Практическая медицина, 2008. - 256 с. ISBN 978-5-98811-111-5.
2. Борунова, А.А. Увеличение количества НКТ-клеток - маркер раннего прогрессирования при адъювантной вакцинотерапии пациентов с метастатической меланомой кожи / А. А. Борунова, Г. З. Чкадуа, Т. Н. Заботина, [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. - 2019. - Т. 18, № 4. - С. 82-89.
3. Ванинов, А.С. Злокачественные новообразования, как наиболее приоритетная медико-социальная проблема системы здравоохранения / А.С. Ванинов // Бюллетень науки и практики. - 2019. - Т.5, №11. - С.120-130.
4. Кадагидзе, З.Г. НКТ-клетки и противоопухолевый иммунитет / З.Г. Кадагидзе, А.И. Чертова, Е.Г. Славина // Российский биотерапевтический журнал. - 2011. - Т.10, № 3. - С. 9-15.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

5. Кит, О.И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы / О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. -2021. - Т.2, № 2. - С. 50-56.
6. Ханевич, М.Д. Факторы риска и профилактика колоректального рака / М.Д. Ханевич, А.В. Хазов, Г.Н. Хрыков, О.А. Меджидов // Профилактическая медицина. - 2019. - Т. 22, №3. - С. 107-111.
7. Galon J. et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome // Nature Reviews Cancer. — 2007. — Vol. 7. — P. 279–289.
8. Kaczanowska S., Joseph A.M., Davila E. TLR agonists: our best frenemy in cancer immunotherapy. Journal of Leukocyte Biology.2013; 93(6): 847-863.
9. Klimosch S.N., Forsti A., Eckert J. et al. Functional TLR5 genetic variants affect human colorectal cancer survival. Cancer Research. 2013; 73(24):7232-7242.
10. Hida K., Yamaguchi T., Hata H. et al. Risk factors for complications after laparoscopic surgery in colorectal cancer patients: experience of 401 cases at a single institution. World J Surg. 2009; 33(8):1733-1740.
11. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity:update on Toll-like receptors. Nature immunology.2010; 11 (5):373-384.
12. Lee J.S., Roh M.S., Lee H.W. et al. Prognostic Significance of Glucose-Related Protein 94 in Colorectal Cancer. Pathol. Res. Pract. 2020; 216:153013.
13. Neurath M.F., Finotto S., Glimcher L.H. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. Nat Med. 2002;8(6):567-573.
14. Nosho K., Baba Y., Tanaka N. et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. J Pathol. 2010;222(4):350-366.
15. O'Leary D.P., Bhatt L., Woolley J.F. et al. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF-kB mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. PLoS One. 2012; 7: 44176.
16. Pradere J.P., Dapito D.H., Schwabe R.F. The yin and yang of toll-like receptors in cancer. Oncogene.2014; 33(27):3485-3495.