

На правах рукописи

Петроченко Дмитрий Владимирович

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ
ПРЕДИКТОРЫ ТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЖЕЛУДКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Курск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Станоевич Ирина Васильевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, **Гамаюнов Сергей Викторович**, ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», главный врач

доктор медицинских наук, доцент, **Лядов Владимир Константинович**, ГБУЗ здравоохранения города Москвы», заведующий онкологическим отделением № 4 (абдоминальной хирургии)

Ведущая организация: Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 28 » апреля 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86 (www.ncrr.ru)

Автореферат разослан « ____ » марта 2025 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор**

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний и четвертое – по причинам смерти данной категории пациентов. Агрессивное течение опухолевого процесса, требующего комбинированного подхода в лечении, включающего как лекарственную терапию, так и хирургическое лечение, подчеркивает необходимость разработки эффективных методов прогнозирования тяжелых токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии для их своевременного предотвращения и коррекции.

Научные исследования, посвященные уточнению предикторов неблагоприятных событий лекарственной терапии представлены ограниченным количеством публикаций. В отечественной литературе такие работы носят фрагментарный характер, освещая лишь

о
т

д Стандартные клинические и морфологические параметры недостаточны для точного прогнозирования эффективности предстоящей лекарственной терапии. В результате выбор терапевтических схем часто основывается на эмпирическом подходе, что может приводить

к
н

р

а Нарушение аппетита и потеря массы тела, вплоть до кахексии, являются характерными признаками для многих злокачественных новообразований, однако при РЖ

в
и

п

и

ю

с

ш

р

ф

а В тоже время, анализ результатов многочисленных исследований подчеркивает важность изменений системной концентрации микроэлементов как в процессе канцерогенеза и опухолевой прогрессии, так и в усилении токсических эффектов ксенобиотиков, включая химиопрепараты. Медь, цинк, селен и марганец играют ключевую роль в антиоксидантной защите клеток и функционировании системы детоксикации. Эти микроэлементы входят в состав активных центров детоксикации ксенобиотиков, таких как диоредоксинредуктаза, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутазы 1, 2 и 3 типов.

и Противоопухолевая лекарственная терапия злокачественных новообразований оказывает влияние и на эндокринную систему, модулируя течение имеющихся и потенциально способствуя манифестации de novo эндокринопатий.

б Таким образом, актуальной задачей является изучение новых предикторов токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ, на основании которых можно было бы оценить риски развития токсических осложнений до начала проведения химиотерапии и предложить программный инструмент в виде разработки нейросетевой модели прогнозирования рисков развития токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ.

р

и

в

ш

в

ф

и

д

Цель исследования

Разработка системы прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка.

Задачи исследования

1. Дать клинико-морфологическую характеристику больных РЖ перед началом проведения противоопухолевой лекарственной терапии, включая исходную оценку тиреоидной функции и оценку мышечной массы в динамике.
2. Определить содержание меди, цинка, селена и марганца в плазме крови больных РЖ до инициации и через четыре курса противоопухолевой лекарственной терапии.
3. Уточнить характер, частоту и тяжесть токсических проявлений проводимого химиотерапевтического лечения больных в динамике.
4. Оценить как связь между клиническими характеристиками, лучевыми и лабораторными показателями больных РЖ и вариантами, частотой и тяжестью токсических проявлений химиотерапевтического лечения, так и прогностическую значимость исследуемых предикторов.
5. Предложить систему прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ на основании полученных закономерностей их развития.

Научная новизна

В ходе настоящего исследования впервые проведена комплексная оценка связи различных токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии и плазменной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), меди, цинка, селена и марганца, а также скелетно-мышечного индекса больных РЖ. Впервые доказан существенный вклад исходного тиреоидного статуса больных и динамики микроэлементного состава плазмы крови в развитии неблагоприятных событий полихимиотерапии. Впервые произведена оценка вклада изученных прогностических маркеров в развитие различных вариантов токсичности и установлена неодинаковая прогностическая значимость по отношению к профилю токсических проявлений противоопухолевой лекарственной терапии. На основании выявленных закономерностей впервые разработана система прогностических маркеров (модель прогнозирования) оценки риска токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии с использованием основных (клинических) и дополнительных (лабораторных: исходная концентрация ТТГ, соотношение микроэлементов медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец и селен/цинк плазмы и инструментальных (исходный скелетно-мышечный индекс и скорость его снижения)) методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в необходимости комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных данных больного, имеющих связь с фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками противоопухолевых лекарственных препаратов, а также противоопухолевой/токсической активностью.

Доказана роль исходного тиреоидного статуса в развитии токсических эффектов противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ.

Определена роль измененного микроэлементного профиля плазмы крови, соотношения меди, цинка, селена и марганца, которые входят в активные центры ферментов детоксикации и поддержания редокс-статуса тканей в развитии токсических эффектов полихимиотерапии.

Предложены принципы включения клинико-лабораторных и инструментальных предикторов в систему прогнозирования рисков токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ с обязательным учетом возраста, общего состояния и антропометрических данных больного, оценкой мышечной массы, микроэлементного и тиреоидного статуса пациента. На основании данных принципов

разработана система предикторов токсичности и прогностическая модель развития анемии, лейкопении, тромбоцитопении и гипопроотеинемии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основными клиническими предикторами токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ являются возраст, антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ, ППТ) и оценка функционального статуса пациента по шкале Карновского. Пол больного, стадия и морфологическая картина заболевания, схема полихимиотерапии и сопутствующий сахарный диабет 2 типа являются предикторами токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии с низкой прогностической значимостью. Предсказательная способность прогностических моделей токсичности полихимиотерапии, основанных только на клинических характеристиках больного, стадии и морфологической картине РЖ, а также фармакологической схеме лечения, характеризуется недостаточной чувствительностью.

2. Дополнительными лабораторными и инструментальными предикторами токсических осложнений полихимиотерапии больных РЖ, которые значительно увеличивают предсказательную способность прогностических моделей, являются содержание ТТГ плазмы крови и соотношение микроэлементов (меди и цинка, селена и марганца, меди и марганца, селена и цинка) плазмы крови, а также скелетно-мышечный индекс и скорость его снижения.

3. На основании выявленных клинико-лабораторных и инструментальных особенностей больных РЖ предложена система прогностических маркеров токсичности противоопухолевой лекарственной терапии и разработана модель прогнозирования рисков анемии, лейкопении, тромбоцитопении и гипопроотеинемии с предсказательной способностью более 90%.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику и используются в повседневной работе врачами онкологами химиотерапевтического отделения №1 (круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии), химиотерапевтического отделения №2 (дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии) ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области, а также в используются в реализации учебного процесса (чтение лекций, проведение практических занятий) со студентами, клиническими ординаторами и курсантами кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно поставлена цель и сформулированы задачи исследования, разработан дизайн, проведен набор участников и их обследование, подготовлены материалы для проведения лабораторных исследований, заполнены информационно-регистрационные карты 152 больных. В большей части исследований автор выступал в качестве основного участника и организатора. Весь материал, представленный в диссертационной работе, систематизирован и статистически обработан автором. Диссертантом в соавторстве подготовлены научные публикации по основным результатам диссертационного исследования, представленные также на международных и российских научно-практических конференциях. Оформление текста диссертационной работы выполнено автором самостоятельно. Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации сформулированы диссертантом.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертационной работы представлены на следующих научно-практических мероприятиях: международной научной и методической конференции «Современные аспекты морфологии, патоморфологии и онкопатологии организма человека», посвященной году фундаментальных наук (Курск, 03–04 июня 2022 года), XIII съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27-29 апреля 2022 года), VII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, 21-23 декабря 2022 год), IV Весеннем онкологическом онлайн-марафоне «ONLINE весна» (13-15 апреля 2023 года), XII Съезде онкологов России, посвященный 95-летию со дня рождения Трапезникова Н.Н., 88 Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 20–21 апреля 2023 года), I Международной научно-практической конференции для ординаторов и молодых ученых «Современная медицина: взгляд молодого врача» (Курск, 16–17 мая 2023 года), VI Международном форуме онкологии и радиотерапии РАДИ ЖИЗНИ — FOR LIFE 2023 (Москва, 12-14 сентября 2023 года), VIII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии с международным участием (20-22 декабря 2023г.), II Конференции по онкоэндокринологии и аутоиммунным эндокринным заболеваниям (22-23 ноября 2023г.), региональном мастер-классе «Малоинвазивные технологии в онкохирургии и вопросы лекарственной терапии» (Курск, 2024).

Апробация диссертации состоялась 21.06.2024г. на заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ России.

Публикации

Основные результаты диссертации отражены в 3 печатных работах, в том числе 3 статьях в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационных исследований, из них 3 статьи в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 191 странице машинописного текста, включает в себя разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, перечень используемых сокращений. Список литературы представлен 258 ссылками, куда входят 51 отечественный и 207 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 10 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

Нами проведено открытое сплошное проспективное исследование на базе химиотерапевтического отделения №1 (круглосуточный стационар противоопухолевой лекарственной терапии) ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия) с октября 2021г. по март 2023г., включающего 152 больных локализованным, местнораспространенным и метастатическим РЖ.

Критериями включения явились следующие признаки:

1. Гистологически верифицированный РЖ, являющийся показанием к проведению первой линии противоопухолевой лекарственной терапии в неoadьювантном (T>2, N любое, M0) или адьювантном режиме (pT любое, N1-3, M0), (pT4N0M0), (pT3M0M0 при наличии одного или нескольких негативных факторов прогноза - низкодифференцированная опухоль, лимфоваскулярная, периневральная инвазия, возраст <50 лет, лимфодиссекция <D2, исследовано менее 15 лимфоузлов).

2. IV стадия распространения РЖ, являющаяся показанием к назначению паллиативной лекарственной терапия первой линии по схемам FLOT, FOLFOX или XELOX.

3. Информированное добровольное согласие больного принимать участие в исследовании.

Критерии невключения явились:

1. Отсутствие морфологической верификации диагноза РЖ.
2. Противопоказания к проведению противоопухолевого лекарственного лечения: крайне тяжелое (статус по шкале ECOG 4 балла) общее состояние пациента, активная инфекция, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.
3. Тяжелые поражения печени (цирроз печени по классификации Чайлд-Пью класс В и С) и почек (хроническая болезнь почек С4-С5), неудовлетворительный контроль сахарного диабета, выраженная анемия (уровень гемоглобина менее 90 г/л), лейкопения (уровень лейкоцитов менее $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (уровень тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$).
4. Любые формы нарушения сознания, профессиональный спорт, беременность или лактация.
5. Необходимость перехода на вторую линию лекарственного лечения.
6. Информированный отказ больного принимать участие в исследовании.

Для уточнения взаимосвязи между вариантом противоопухолевой лекарственной терапии, зависящей от стадии заболевания и ряда других клинических параметров с основными характеристиками токсичности полихимиотерапии, пациенты разделены на четыре группы:

Группа А - оперативное лечение + адъювантная химиотерапия (n=20)

Группа Б - периоперационная химиотерапия + оперативное лечение (n=50)

Группа В - лечебная (паллиативная) химиотерапия (n=70)

Группа Г - паллиативное оперативное лечение + лечебная (паллиативная) химиотерапия (n=12).

В зависимости от стадии заболевания, статуса общего состояния пациента по системе ECOG, результатов гистологического заключения, характера сопутствующей патологии, в качестве схемы противоопухолевой лекарственной терапии при операбельном РЖ в режиме неoadъювантной полихимиотерапии использовалась схема FLOT (Доцетаксел $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + оксалиплатин $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + кальция фолинат $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + 5-фторурацил $2600 \text{ мг}/\text{м}^2$ в режиме непрерывной 48-часовой инфузии, цикл 14 дней); при метастатическом РЖ – FOLFOX (Оксалиплатин $85 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + кальция фолинат $400 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + 5-фторурацил $400 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + 5-фторурацил $2400 \text{ мг}/\text{м}^2$ в режиме непрерывной 46-часовой инфузии, цикл 14 дней) или XELOX (Оксалиплатин $130 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + капецитабин $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ с 1 по 14 день, цикл 21 день).

В ходе исследования всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, включившее в себя сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Выполняли общий осмотр, измерение уровня артериального давления. Больным определяли рост (см), массу тела (кг), индекс массы тела (ИМТ), площадь поверхности тела рассчитывали по формуле Дюбуа. Для оценки общего состояния больного использовалась шкала ECOG. Оценка функционального статуса проводилась по шкале Карновского.

Для оценки тяжести нежелательных явлений использовались общие критерии токсичности Национального Института Рака США (CTCAE v5.0) в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. В исследовании использовали данные, полученные после 4 и 8 курса лечения. Учитываемая точка – любой вариант индуцированной химиотерапией токсичности. Гематологическая токсичность включала анемию (гемоглобин $<130 \text{ г}/\text{л}$ у мужчин, $<120 \text{ г}/\text{л}$ у женщин), лейкоцитопению (лейкоциты токсичность включала гипопропротеинемия (снижение общего белка плазмы крови менее $60 \text{ г}/\text{л}$), гепатотоксичность (повышение показателей печеночных ферментов АСТ, АЛТ $>3,0$ верхней границы нормы), тошноту, рвоту, диарею, запор, алопецию, ладонно-подошвенный синдром, стоматит (мукозит полости рта). Кардиоваскулярная токсичность оценивалась по результатам активной ортостатической пробы. Сопутствующая патология устанавливалась

после сбора анамнеза и данных, полученных при анализе заключений терапевта, кардиолога и др.

Лабораторные методы исследования: общее клиническое исследование крови (гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, протромбиновое время и международное нормализованное отношение), общий анализ мочи. Определение концентрации селена, меди, цинка и марганца в плазме крови у 100 больных дважды, проводилось с помощью спектрометра индуктивно-связанной плазмы с масс-спектрометрическим детектированием Varian 810-MS (Австралия), до инициации противоопухолевой лекарственной терапии, а также после 4 курса лечения. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови у 100 больных РЖ определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест системы «ТТГ-ИФА-БЕСТ».

Инструментальные методы исследования включали в себя эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (эзофагогастродуоденоскопия) с мультифокальной биопсией в 6-8 участках, дополненное эндосонографией, рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (при наличии симптомов опухолевого стеноза), эндоскопическое исследование толстой кишки, ультразвуковое исследование надключичных зон, а также компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, ЭКГ, эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковая доплерография нижних конечностей, а также оценку скелетно-мышечного индекса по компьютерным томограммам. Компьютерная томография выполнена с помощью компьютерного томографа Discovery CT750 HD (с принадлежностями) GE Medical Systems, LLC, США, толщина среза 1,25 мм. по стандартной методике для оценки распространенности опухолевого процесса и клинического стадирования в рамках утвержденных клинических рекомендаций по РЖ. Для расчета скелетно-мышечного индекса (СМИ, $\text{см}^2/\text{м}^2$) применена методика определения площади (см^2) мышечной ткани по двум последовательным аксиальным срезам, проведенным на уровне тела третьего поясничного позвонка (L3) с последующим подсчетом отношения к квадрату роста пациента (м^2).

Формирование групп сравнения осуществлялось в зависимости от решаемой задачи и включало сравнение по возрасту, полу, антропометрическим данным (массе тела, росту, ИМТ, ППТ), стадии онкологического процесса, морфологическому строению опухоли, по схеме полихимиотерапии (FLOT, FOLFOX, XELOX), уровню исходного содержания ТТГ плазмы крови, уровню микроэлементов Cu, Zn, Se, Mn плазмы крови и их соотношению, СМИ и его динамике. Кратность проведения основных и дополнительных методов обследования пациентов, включенных в исследование, а также основные причины выбытия больных из исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1. Кратность основных обследований больных

	До начала ПХТ,	После 4 курса ПХТ, N=144*	После 8 курса ПХТ, N=75**
Клинико-лабораторные обследования, включая оценку характера и тяжести токсических осложнений			
ТТГ плазмы крови			
Микроэлементы (Cu, Zn, Se, Mn) плазмы крови			
СМИ			
Δ СМИ			

* за период от первого курса ПХТ до начала 5 курса умерло восемь (5,3%) пациентов

** за период от пятого до начала 9 курса умерло шесть (4,2%) пациентов

Статистические методы обработки результатов исследования

Учет данных по рассматриваемым пациентам, производился с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010. Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью SPSS Statistics (версия 19.0).

Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных данных, которые не подчинялись закону нормального распределения, использовались медиана и 1-3-й квартили (Me [Q1; Q3]), нормально распределенные данные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты (n, %). Оценка связи между количественными и ранговыми признаками осуществлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Интерпретация коэффициентов корреляции: очень сильная связь ($0,9 < r < 1,0$), сильная связь ($0,7 < r < 0,89$), средняя ($0,5 < r < 0,69$), умеренная ($0,3 < r < 0,49$), слабая ($0,2 < r < 0,29$) и очень слабая ($0,0 < r < 0,19$). При сравнении двух групп по количественным признакам использовался критерий Стьюдента. В качестве критического значения уровня значимости принималось $p < 0,05$. Построение математических моделей нейронной сети и их тестирование проводилось на основе данных о 100 больных, включенных в исследование. В ходе исследования осуществлялось построение 13 математических моделей нейронной сети прогнозирования уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка крови, степени тяжести цитолитического синдрома, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дизрегуляции артериального давления после проведения 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

Для верификации целесообразности включения дополнительных методов исследования (определение ТТГ однократно, СМИ, микроэлементов в динамике) производилось построение 13 прогностических моделей с использованием полносвязной многослойной искусственной нейронной сети прямого распространения (многослойный перцептрон) как без учета данных параметров, так и с их учетом, причем с оценкой чувствительности каждого варианта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика больных

Клинико-демографическая характеристика пациентов групп А, Б, В, Г представлена в таблице 2. Статистически значимых различий между подгруппами по полу, возрасту, росту, массе, ППТ, функциональному статусу по шкале Карновского, месту жительства, уровню образования, социальному положению, группе крови и резус принадлежности не получено. 104 (68,4%) больных составили мужчины и 48 (31,6%) – женщины. Средний возраст больных составил $64,30 \pm 8,74$ лет.

Доминирующими жалобами больных РЖ являлась общая слабость, снижение трудоспособности, потеря аппетита, дискомфорт в подложечной области, боли или тяжесть в эпигастральной области, снижение массы тела. Стоит отметить, что жалобы носили полиморфный, неспецифический характер, нередко совпадая с жалобами по другим нозологиям органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

Больные с впервые диагностированным РЖ характеризовались дефицитом массы тела - 14 (9,1%), нормальным ИМТ - 61 (40,1%) человек, повышенным ИМТ – 77 (50,7%) человек. (рисунок 1). Клинических наблюдений кахексии среди больных, включенных в исследование, не выявлено.

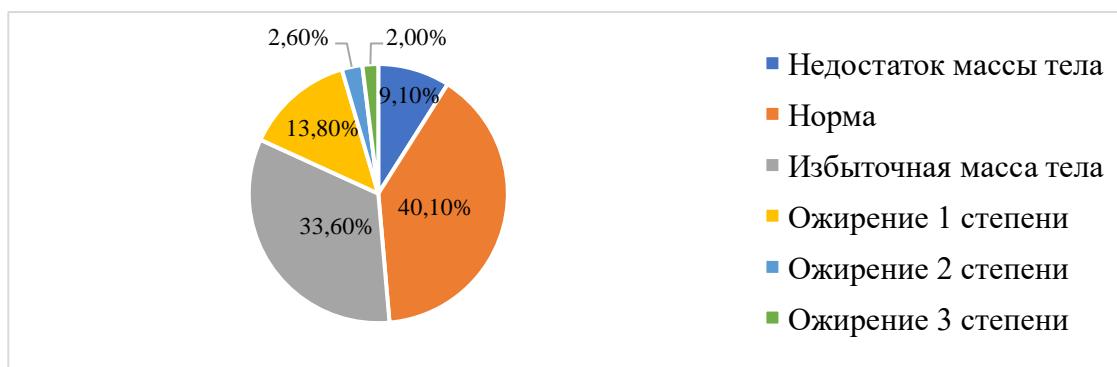


Рисунок 1. Структура больных РЖ в зависимости от индекса массы тела (N=152)

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (N=152)

<i>До начала лечения (152 человека)</i>	<i>Группа А</i>	<i>Группа Б</i>	<i>Группа В</i>	<i>Группа Г</i>
Количество больных, абс.		0		
Пол, абс. (%) - Мужской - Женский			2	
Возраст, лет (Ме [Q1; Q3]) / M±σ	6 4 0	6	[6
Антропометрические данные, M±σ - рост, м ² - масса, кг - ИМТ, кг/м ² - ПШТ, м ²	6 0			
Функциональный статус по шкале Карновского, %				
СМИ, до начала лечения (Ме			[
Место жительства, абс. (%) - Город - Село			3 3	
Уровень образования, абс. (%) - начальное - среднее - среднеспециальное - высшее - ученая степень				
Социальное положение, абс. - учащийся/студент - работающий - безработный - пенсионер				
Группа крови, абс. (%) I II III - IV				
Резус фактор, абс. (%) - положительный - отрицательный				

Продолжение таблицы 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (N=152)

Стадия, абс. (%) I II III IV				
Категория T, абс. (%) T T T - T4				
Категория N, абс. (%) N N N - N3				
Категория M, абс. (%) M				
Коморбидная патология, абс. - ИБС - Артериальная гипертензия - Сердечная недостаточность - Сахарный диабет 2 типа - ХОБЛ - патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы - доброкачественная патология щитовидной железы - доброкачественная патология органов репродукции				
Гистологическая структура, абс. (%) - низкодифференцированная аденокарцинома (High grade) - высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома (Low grade)				
Применяемая схема лекарственной терапии, абс. - FLOT - FOLFOX - XELOX	- - 2 0	5 0 - (- 5 (
Вариант хирургического лечения, абс. (%) - проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией - гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 - обходной гастроэнтероанастомоз	4 1 6	-	-	1 2

Структура доминирующей соматической патологии больных РЖ представлена на рисунке 2.

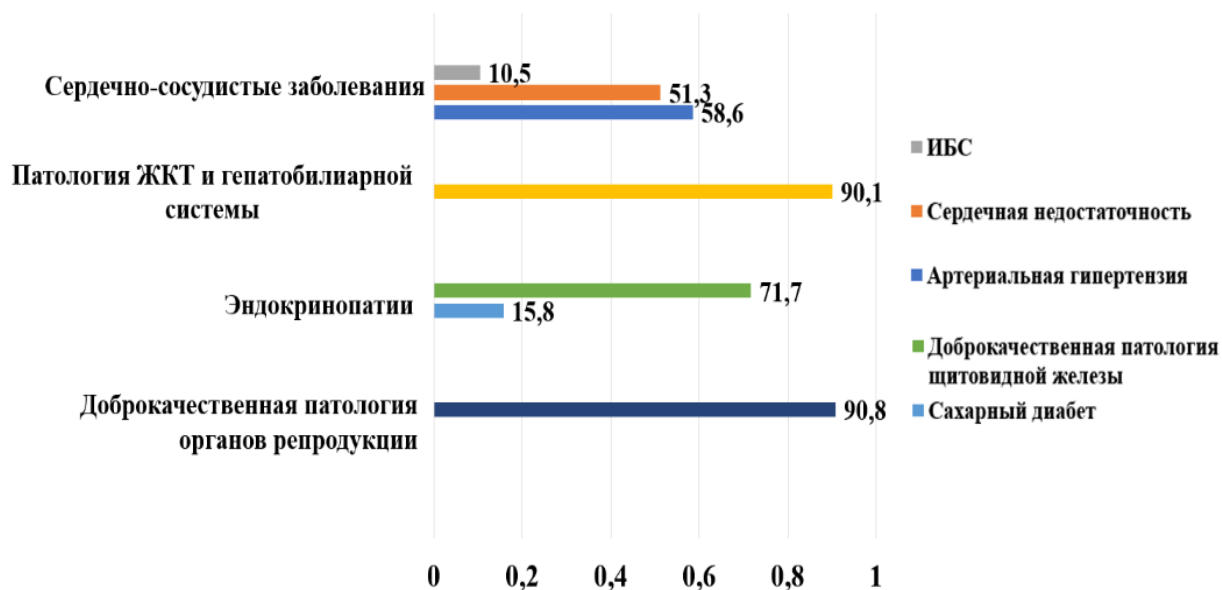


Рисунок 2. Коморбидная патология больных РЖ, % (N=152)

Обращает на себя внимание высокая частота сочетанных коморбидностей по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, социально значимым эндокринопатиям и доброкачественной патологии органов репродукции, что косвенно указывает на общность факторов риска РЖ и перечисленных соматических заболеваний. Кроме того, в контексте изучения токсичности полихимиотерапии исходная недостаточность той или иной системы органов может рассматриваться как дополнительный фактор риска тяжелых неблагоприятных событий лекарственной терапии. Характеру генитальной патологии больных старшей возрастной группы в онкологии уделяется мало внимания, однако, нами данный параметр рассматривался как заслуживающий внимания и анализа. К доброкачественной патологии щитовидной железы мы относили анамнестическое указание на патологию в процессе сбора анамнеза (диффузные и узловые изменения щитовидной железы). Несмотря на анамнестическое указание на ту или иную тиреопатию, регулярного эхографического и гормонального контроля по месту жительства не проводилось. Анамнестических указаний на геми – или тиреоидэктомию не отмечено. Предшествующий метакронный рак щитовидной железы не отмечался. Заместительная терапия препаратом левотироксина натрия не проводилась на момент включения в исследование. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа в нашем исследовании не встретились. Сахарный диабет 2 типа (24 человека) характеризовался контролируемым течением и максимальным уровнем гликированного гемоглобина менее 6,7% [6,1%;6,9%]. Среди 24 больных РЖ, страдающих сахарным диабетом 2 типа с давностью течения от трех до 15 лет, анамнестических указаний на острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическую болезнь нижних конечностей, органов брюшной полости, хроническую болезнь почек, клинически манифестную диабетическую полинейропатию, диабетическую офтальмопатию не отмечено. Обращает на себя внимание высокая распространенность артериальной гипертензии и компенсированной сердечной недостаточности. Так, 128 (84,2%) больных до инициации полихимиотерапии принимали вазо- и кардиотропные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов). Прием амиодарона, способного значительно изменять функцию щитовидной железы, не отмечен. Пациенты закономерно характеризовались

патологией желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (хронический гастрит 135 (88,9%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 71 (46,7%), хронический панкреатит 98 (64,4%), неалкогольная жировая болезнь печени 141 (92,8%), хронический запор 55 (36,1%). Доброкачественная патология органов репродукции включала доброкачественные невоспалительные заболевания гениталий: доброкачественная гиперплазия предстательной железы 93 (89,4%), миома матки в стадии регресса 17 (35,4%), мастопатия 41 (85,4%), эндометриоз 14 (29,2%) по данным сбора анамнеза.

Оценка функционального статуса по шкале Карновского легко воспроизводима, интегрально оценивает соматическое состояние больного и составила по всем исследуемым группам $74,81 \pm 7,05\%$.

Рутинное клиническое обследование больных позволило выявить анемию средней и легкой степени тяжести у 15 (9,9%) и 66 (43,4%) больных соответственно, отклонений в показателях лейкоцитов и тромбоцитов не выявлено. По данным биохимического анализа крови обращает внимание цитолитический синдром легкой степени тяжести (повышение уровня АСТ, АЛТ до 3 границ нормы), который отмечался у 28 (18,40%) пациентов с множественным метастатическим поражением печени. Повышение трансаминаз печени до трех норм не являлось противопоказанием к проведению полихимиотерапии, т.к. у данных больных не привело к усугублению уже имевшегося цитолитического синдрома в динамике. Биохимических маркеров нарушения функции почек до полихимиотерапии не отмечалось. Сниженная концентрация общего белка отмечена в 22 (14,5%) случаях, изолированное снижение которого не является противопоказанием к проведению противоопухолевой лекарственной терапии. По данным общего анализа мочи патологии органов мочевыделительной системы не выявлено.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование после 4 курсов противоопухолевой лекарственной терапии, представлена в таблице 3. Анализ проведен у 144 из 152 пациентов ввиду выбытия 8 (5,3%) человек по причине летального исхода до начала 5 курса полихимиотерапии. Из них два (1,3%) пациента умерли в послеоперационном периоде в результате послеоперационных осложнений - послеоперационный перитонит, полиорганная недостаточность. Больничная летальность в химиотерапевтическом отделении не отмечена. Шесть пациентов (3,9 %) умерли после выписки из стационара (один после 1 курса, четыре после 2-го и один после 3-го курсов лечения). Вскрытия не проводились по желанию родственников, ввиду чего затруднен анализ непосредственных причин смерти. Необходимо подчеркнуть, что из умерших больных ни один не прошел рекомендованный при выписке клинический и биохимический анализы крови на 5-7 сутки после окончания введения противоопухолевых лекарственных препаратов, хотя по данным литературы известно, что именно в эти сроки падение уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов достигают максимальных значений с потенциальной клинической манифестацией тяжелой токсичности.

Рутинное клиническое обследование больных перед началом 5 курса полихимиотерапии позволило выявить анемию легкой степени тяжести у 95 (66,0%) больных, лейкопению легкой степени тяжести у 40 (27,8%) и тромбоцитопению легкой степени тяжести у 35 (24,3%) человек. По данным биохимического анализа крови обращает на себя внимание цитолитический синдром легкой степени тяжести (повышение уровня АСТ, АЛТ до 3 границ нормы), который отмечался у 28 (19,5%) пациентов с множественным метастатическим поражением печени. Биохимических маркеров нарушения функции почек до полихимиотерапии не отмечалось. Сниженная концентрация общего белка отмечена у 30 (20,8%) пациентов, изолированное снижение которого не является противопоказанием к проведению противоопухолевой лекарственной терапии. По данным общего анализа мочи патология органов мочевыделительной системы отсутствовала.

Характеристика пациентов после 8 курсов противоопухолевой лекарственной терапии представлена в таблице 4. Анализ проведен у 75 из 144 больных ввиду исключения 69 пациентов: по причине прогрессирования заболевания - 49 чел., по причине отказа от продолжения лекарственной терапии - 14 больных, летального исхода - 6 человек.

Больничная летальность в химиотерапевтическом отделении не отмечена, зафиксирована внебольничная смерть. Выявлено снижение функционально статуса больных ввиду нарастания токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии.

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование после 4 курсов ПХТ (N=144)

<i>После 4 курсов ПХТ (144 человека)</i>	<i>Группа А</i>	<i>Группа Б</i>	<i>Группа В</i>	<i>Группа Г</i>
Количество больных, абс.		0		
Антропометрические данные, М±σ - масса, кг - ИМТ, кг/м ² - ПИТ, м ²				
Функциональный статус по шкале Карновского, %				
СМИ, после 4 курса ПХТ М±σ / (Ме [Q1; Q3])				
ΔСМИ, (Ме [Q1; Q3])		[[[
Коморбидная патология, абс. (%) - ИБС - Артериальная гипертензия - Сердечная недостаточность - Сахарный диабет 2 типа - ХОБЛ - патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы - доброкачественная патология щитовидной железы - доброкачественная патология органов репродукции				

Морфологическая и стадийная структура рака желудка обследованных больных

Гистологическая структура РЖ у лиц обоего пола представлена низкодифференцированной аденокарциномой (High grade) – 89 (58,6%) случаев, высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой (Low grade) – 63 (41,4%) случая. Половых различий в гистологической структуре РЖ не выявлено.

Стадийная структура заболевания, которая определяет необходимость проведения ПХТ представлена I – 2 (1,3%), II - 28 (18,4%), III - 64 (42,1%) и IV - 58 (38,1%) стадиями онкологического процесса.

Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование после 8 курсов ПХТ (N=75)

<i>После 8 курсов ПХТ (75 человек)</i>	<i>Группа А</i>	<i>Группа Б</i>	<i>Группа В</i>	<i>Группа Г</i>
Количество больных, абс.				
Антропометрические данные, М±σ - масса, кг - ИМТ, кг/м ² - ППТ, м ²			[6 1	
СМИ, после 8 курса ПХТ М±σ / (Ме [Q1; Q3])			[2	
Функциональный статус по шкале Карновского,				
ΔСМИ, (Ме [Q1; Q3])				[
Коморбидная патология, абс. (%) - ИБС - Артериальная гипертензия - Сердечная недостаточность - Сахарный диабет 2 типа - ХОБЛ - желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы - доброкачественная патология щитовидной железы - доброкачественная патология органов репродукции				

Определения микроэлементов (Cu, Zn, Se, Mn) в динамике

Плазменная концентрация микроэлементов в динамике отражена в таблице 5.

Таблица 5. Плазменная концентрация микроэлементов больных раком желудка в динамике противоопухолевой лекарственной терапии (N=100).

	до начала лечения	после 4 курса ПХТ	референсные значения
Медь, мкг/л			575.00-1725,00 мкг/л
Цинк, мкг/л	778,74±166,20	727,20±152,62	650.00-2910,00 мкг/л
Селен, мкг/л	130,66 [110,78;152,51]	161,78±19,23	23.00-190,00 мкг/л
Марганец, мкг/л	[[0.00-2,00 мкг/л

Лабораторных признаков дефицита или избытка микроэлементов по меди, цинку, селену и марганцу не обнаружено, исследуемые микроэлементы находились в пределах референсных значений как до инициации, так и после четвертого курса ПХТ. При анализе абсолютных значений отклонений от нормативных показателей не выявлено, при этом отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение меди и цинка, повышение селена и марганца к пятому курсу лекарственной терапии. При этом нами выявлены достоверные изменения соотношения концентрации микроэлементов медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец и селен/цинк в течение четырех курсов ПХТ.

Оценка тиреоидного статуса больных

Концентрация ТТГ плазмы крови до инициации первого курса ПХТ составила 1,09 [0,74; 1,93] мкМЕ/мл- у лиц мужского пола 1,63±2,70 мкМЕ/мл, женского - 1,82 [0,87; 2,64] мкМЕ/мл. Определение плазменной концентрации ТТГ (и дополнительно свободного тетрайодтиронина при отклонении от нормативных значений ТТГ) у 100 больных РЖ позволило диагностировать субкомпенсированный гипертиреоз у 2 (2,0%) больных, декомпенсированный и субкомпенсированный гипотиреоз у 1 (1,0%) и 3 (3,0%) больных соответственно. Тиреотоксикоз не выявлен.

Клинически заподозрить дисфункцию щитовидной железы у данного контингента больных весьма затруднительно ввиду их маскировки жалобами, характерными для токсических осложнений проводимого противоопухолевого лечения. Вследствие этого осуществить своевременную дифференциальную диагностику на основании жалоб и клинических проявлений дистиреоза на фоне других неспецифических жалоб характера опухолевого процесса и других коморбидностей не представляется возможным. Эхографическая оценка состояния щитовидной железы не входит в перечень обязательных исследований при злокачественных новообразованиях экстращитовидной локализации, несмотря на проживание в регионе умеренного йододефицита.

Оценка мышечной массы больных в динамике

СМИ до инициации противоопухолевой лекарственной терапии составил 35,08±6,33, после 4 курса 32,82 [1,22;5,65], после 8 курса 29,14±2,36. Саркопения во всех исследуемых группах до инициации противоопухолевой лекарственной терапии диагностирована у 133 - у 71 (95,9%) больных.

Анализ СМИ до лечения в группе А позволил выявить саркопению у 19 человек (95,0%), у 11 (55,0%) лиц мужского пола и восьми (40,0%) женского. В свою очередь, анализ СМИ до лечения в группе Б позволил диагностировать саркопению у 46 человек (92,0%), у 34 (68,0%) лиц мужского пола и 12 (24,0%) женского; в группе В - у 58 человек (82,9%), из них у 47 (67,1%) лиц мужского пола и 11 (15,7%) женского; в группе Г - у 10 человек различий в группах сравнения не получено ($p > 0,05$).

По результатам анализа СМИ после 4 курса ПХТ в группе А саркопения у 19 человек (95,0%), у 11 (55,0%) лиц мужского пола и восьми (40,0%) женского. В группе Б - у 48 человек (96,0%)- у 34 (68,0%) мужчин и 14 (28,0%) женщин. В группе В - у 63 человек восьми (80,0%) лиц мужского пола и двух (20,0%) женского. Статистически значимых различий в группах сравнения не получено ($p > 0,05$).

Анализ СМИ после 8 курса ПХТ в группе А позволил диагностировать саркопению у пяти человек (100,0%), у четверых (80,0%) мужчин и одной (20,0%) женщины; группе Б - у 32 человек (91,4%), у 24 (68,6%) лиц мужского пола и восьми (22,8%) женского; в группе В - у 30 человек (96,8%), у 24 (77,4%) мужчин и шести (19,4%) женщин; в группе Г - у четверых человек (100,0%), у 3 (75,0%) лиц мужского пола и одного (25,0%) женского. Статистически значимых различий в группах сравнения не получено ($p > 0,05$).

СМИ в группе А и группе Г имел наименьшие значения показателей как до начала лечения, так и после 4 и 8 курса ПХТ. СМИ в группе Б и группе В отмечена тенденция к уменьшению показателя к 8 курсу противоопухолевой лекарственной терапии (рисунок 3).

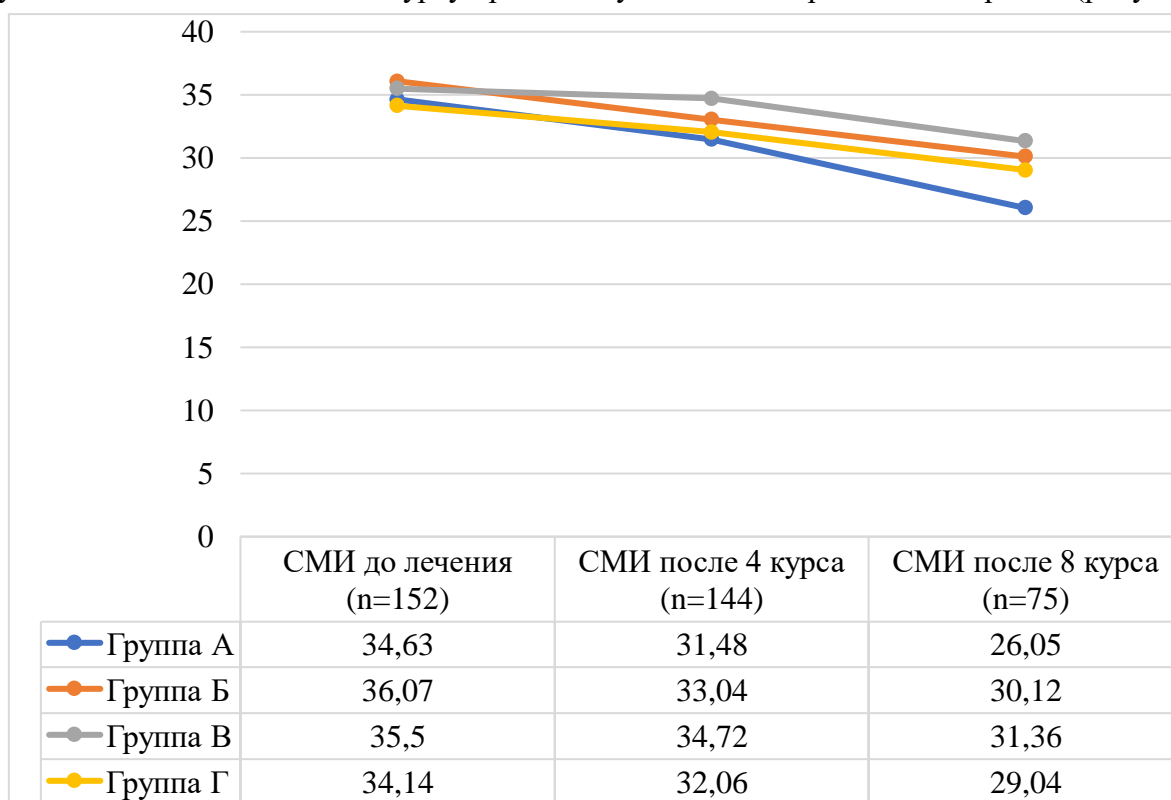


Рисунок 3. Динамика СМИ больных раком желудка до начала, после 4 и 8 курса противоопухолевой лекарственной терапии.

Структура токсических осложнений полихимиотерапии больных раком желудка после 4 курса

Из нежелательных явлений, из-за назначения пятого курса противоопухолевой лекарственной терапии во всех группах, наиболее часто наблюдались: тошнота I-II степени - у 103 (71,85 %) пациентов, III степени - у 14 (9,7 %), IV степени не отмечалось; рвота I-II степени - у 95 (66,0 %) пациентов, III степени - у 17 (11,8 %), IV степени не выявлена; диарея I-II степени - у 60 (41,7 %) пациентов, III степени - у восьми (5,6 %), IV степени не выявлено; запор I-II степени - у 39 (27,0 %) пациентов, III и IV степени не отмечалась; стоматит (мукозит полости рта) I-II степени - у 26 (18,0 %) пациентов, III и IV степени не фиксировался; анемия I-II степени наблюдалась у 95 (66,0 %) пациентов, III степени у одного (0,7%), IV степени не отмечалась; лейкопения I-II степени - у 40 (27,8%) пациентов, III степени - у 10 (6,9 %), IV степени не выявлена; тромбоцитопения I-II степени - у 35 (24,3%) пациентов, III-IV степени не отмечалась; цитолитический синдром I-II степени наблюдался у 28 (19,4 %) пациентов, III степени у двух (1,4%), IV степени не фиксировался; гипопроотеинемия - у 30 (20,8%) пациентов после проведения четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Алопеция I-II степени регистрировалась у 141 (98,0 %) пациентов. Ладонно-подошвенный синдром I-II степени отмечался у 31 (21,5 %) пациентов, III и IV степени не отмечалась. Клинических признаков периферической полинейропатии после четырех курсов химиотерапии не выявлено, дисрегуляция артериального давления отмечена у 47 (32,6 %) пациентов. У четырех (6,2%) пациентов ортостатическая проба с активным подъемом позволила установить ортостатическую гипотензию. У одного пациента после проведения четвертого курса химиотерапии манифестировала ишемическая болезнь сердца в виде острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST передне-перегородочной локализации, еще у одного пациента зарегистрировано прогрессирование уже имевшейся стабильной стенокардии до III

функционального класса, потребовавшей интенсификации медикаментозной антиангинальной терапии. Были диагностированы четыре эпизода острого тромбоза глубоких вен, один из которых осложнен тромбоэмболией левой легочной артерии

Структура токсических осложнений полихимиотерапии больных раком желудка после 8 курса

Из нежелательных явлений после 8 курса противоопухолевой лекарственной терапии во всех группах наиболее часто наблюдались: тошнота I-II степени - у 59 (78,7%) пациентов, III степени - у 16 (21,3%), IV степени не отмечалось; рвота I-II степени - у 55 (73,3%) пациентов, III степени - у 20 (26,7%), IV степени не выявлена; диарея I-II степени - у 39 (52,0%) пациентов, III степени - у шести (8,0%), IV степени не выявлена; запор I-II степени II степени - у 23 (30,7%) пациентов, III степени - у четверых (5,3%), IV степени не фиксировался; анемия I-II степени наблюдалась у 50 (66,7%) пациентов, III-IV степени не отмечалась; лейкопения I-II степени - у 30 (40,0%) пациентов, III степени - у девяти (12,0%), IV степени не выявлена; тромбоцитопения I-II степени - у 16 (21,3%) пациентов, III-IV степени не отмечалась; цитолитический синдром I-II степени наблюдался у 19 (25,3%) пациентов, III и IV степени не фиксировался; гипопропротеинемия - у 23 (30,7%) пациентов после проведения восьми курсов противоопухолевой лекарственной терапии. Алопеция I-II степени регистрировалась у 75 (100,0%) пациентов. Ладонно-подошвенный синдром I-II степени отмечался у 19 (25,3%) пациентов, III и IV степени - отсутствовал; периферическая полинейропатия I-II степени - у 66 (88,0%) пациентов, III степени - у четверых (5,3%), IV степени не выявлена. Дисрегуляция артериального давления диагностирована у 29 (38,7%) пациентов. Развитие инфаркта миокарда, стенокардии, острого тромбоза глубоких вен и ТЭЛА не отмечалось. IV степень токсичности в исследуемых группах не выявлена ввиду проведения сопроводительной терапии (антианемической, колониестимулирующей, антиэметической и т.д).

Степень токсичности нарастает в процессе лекарственной терапии с увеличением частоты тяжелой токсичности с 40,1% до 78,7% от четвертого к девятому курсу лечения.

Связь выявленных токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками больных

Исследование корреляционных связей между СМИ, антропометрическими показателями, уровнем микроэлементного состава крови, ТТГ и степенью тяжести анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопропротеинемии, цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенным синдромом, полинейропатией, дисрегуляцией артериального давления больных РЖ показало различную силу, значимость и направление связи, выявляя различный вклад прогностических маркеров в развитии неблагоприятных событий противоопухолевой лекарственной терапии.

Исследование корреляционных связей в группе А, показало, что между СМИ до лечения и степенью тяжести алопеции после 4 курса химиотерапии имеется средняя ($r = -0,572$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$). Средняя ($r = -0,572$) обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между СМИ до лечения и степенью тяжести алопеции после 4 курса ПХТ. Средняя ($r = -0,356$) обратная статистически значимая связь наблюдалась между ППТ и степенью тяжести рвоты после 4 курса, слабая ($r = -0,206$) обратная статистически значимая связь отмечена между ППТ и степенью тяжести диареи после 4 курса ПХТ. Слабая ($r = -0,199$) прямая статистически значимая связь прослеживалась между шкалой Карновского и степенью тяжести диареи после 4 курсов ПХТ.

При исследовании корреляционных связей микроэлементного статуса с токсическими осложнениями противоопухолевой лекарственной терапии группы А, между СМИ после 4 курса лечения и концентрацией цинка в плазме крови до лечения имеется средняя ($r = -0,691$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); степень тяжести анемии

и лейкопении после 4 курса статистически значимо коррелирует с уровнем цинка после 4 курса ПХТ, показывая среднюю (0,638; -0,689), прямую и обратную связь соответственно.

Исследование корреляционных связей группы Б, выявило, что между СМИ до лечения и степенью тяжести лейкопении и гипопропротеинемии после 4 курса химиотерапии имеется умеренная ($r = -0,381$; $r = -0,484$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$). Средняя ($r = -0,484$) обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$) наблюдалась между СМИ после 4 курса ПХ и степенью тяжести гипопропротеинемии после 4 курса ПХТ. Между СМИ до лечения и после 4 курса и концентрацией меди в плазме крови до начала лечения имеется умеренная ($r = -0,429$; $r = -0,399$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Средняя ($r = -0,530$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между степенью тяжести ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) после 4 курса ПХТ и концентрацией цинка до начала лечения

Исследование корреляционных связей группы В, показало, что между СМИ после 4 курса химиотерапии и степенью тяжести тромбоцитопении имеется слабая ($r = -0,256$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$). Между Δ СМИ и концентрацией меди и цинка в плазме крови до начала лечения умеренная ($r = 0,310$; $r = 0,358$), прямая, статически значимая связь ($p < 0,05$); Средняя ($r = -0,362$), прямая, статически значимая связь ($p < 0,05$) наблюдалась между степенью тяжести алопеции и концентрацией марганца до начала лечения. Средняя ($r = -0,362$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$) прослеживается между степенью тяжести алопеции и концентрацией селена после 4 курса ПХТ.

Исследование корреляционных связей группы Г, показало, что между Δ СМИ и степенью тяжести гипопропротеинемии после 4 курса химиотерапии имеется сильная ($r = -0,782$), прямая, статически значимая связь ($p < 0,05$). Средняя ($r = -0,696$) обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между СМИ до лечения и степенью тяжести стоматита после 4 курса ПХТ. Исследование корреляционных связей, показало, что между концентрацией марганца после 4 курса лечения степенью тяжести анемии после 4 курса ПХТ имеется средняя ($r = -0,691$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Сильная ($r = -0,707$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$) прослеживается между степенью тяжести запора после 4 курса ПХТ и концентрацией селена до начала лечения.

Исследование корреляционных связей, показало, что между ТТГ до начала лечения и степенью тяжести тромбоцитопении после 4 курса химиотерапии наблюдается умеренная ($r = -0,344$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$). Умеренная, обратная, статистически значимая связь ($p < 0,05$), отмечена между ТТГ до начала лечения и степенью тяжести тошноты и рвоты после 4 курса ($r = -0,335$; $r = -0,304$).

При оценке микроэлементного состава крови, исследование корреляционных связей, показало, что между отношением медь/цинк до лечения и степенью тяжести лейкопении после 4 курса химиотерапии прослеживается умеренная ($r = -0,331$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$). Слабая, обратная, статистически значимая связь ($p < 0,05$), наблюдается между отношением селен/марганец до лечения и степенью тяжести анемии после 4 курса ($r = -0,211$). Между отношением медь/цинк до лечения и степенью тяжести диареи после 4 курса химиотерапии отмечена умеренная ($r = -0,331$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Слабая, обратная, статистически значимая связь ($p < 0,05$), имеется между отношением медь/марганец, цинк/селен до лечения, медь/цинк после 4 курса и степенью тяжести диареи после 4 курса ($r = -0,206$; $r = -0,199$; $r = -0,241$).

Между СМИ после 4 курса и степенью тяжести лейкопении после 4 и 8 курса химиотерапии отмечена слабая ($r = -0,251$; $r = -0,241$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Умеренная, обратная, статистически значимая связь ($p < 0,05$), прослеживается между СМИ после 8 курса и степенью тяжести лейкопении после 4 курса ($r = -0,292$). Слабая, обратная, статистически значимая связь ($p < 0,05$), имеется между СМИ после 8 курса и степенью тяжести лейкопении после 8 курса ($r = -0,241$). Умеренная, обратная, статистически значимая связь ($p < 0,05$), наблюдается между СМИ до лечения, после 4 и 8 курса, а также Δ СМИ (до лечения и 8 курса) и степенью тяжести гипопропротеинемии после 4 курса ($r = -0,335$; $r = -0,297$; $r = -0,298$; $r = -0,291$). Между СМИ до лечения и степенью тяжести

тошноты и рвоты после 4 курса химиотерапии фиксируется умеренная ($r = -0,294$; $r = -0,304$), обратная, статически значимая связь ($p < 0,05$); Умеренная, обратная, статистически значимая связь ($p < 0,05$), прослеживается между Δ СМИ (до лечения и 8 курса) и степенью тяжести запора после 4 курса ($r = -0,324$). Достоверных корреляционных связей, между СМИ до начала лечения, а также в динамике со степенью тяжести тошноты и рвоты после 8 курса, диареи после 4 и 8 курса, запора после 8 курса, а также стоматита, алопеции, ЛПС и полинейропатией после 4 и 8 курса лечения не отмечалось, в тоже время уровень систолического и диастолического артериального давления в положении лежа на спине, а также систолического и диастолического артериального давления на первой минуте активной ортостатической пробы продемонстрировали умеренную, прямую, статистически значимую связь ($p < 0,05$) со СМИ до лечения ($r = 0,671$; $r = 0,698$; $r = 0,554$; $r = 0,598$), после четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии ($r = 0,635$; $r = 0,541$; $r = 0,672$; $r = 0,545$), а также возрастом ($r = 0,289$; $r = 0,284$; $r = 0,281$; $r = 0,287$). Статистически значимых, достоверных корреляционных связей между полом, антропометрическими показателями (рост, масса, ИМТ) и токсичностью противоопухолевой лекарственной терапией больных РЖ не получена. При оценке различий между полом, морфологическим типом опухоли и токсическими явлениями полихимиотерапии, достоверно значимых различий не получено

Нейросетевые модели прогнозирования токсичности противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка

К 13 вариантам моделей прогнозирования токсичности противоопухолевой лекарственной терапии отнесли: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка, степень тяжести цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопецию, ладонно-подошвенный синдром, дизрегуляцию артериального давления.

Предиктивная значимость моделей прогнозирования гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и общего белка увеличивается на 21,8% с введением в нейросетевую модель дополнительных параметров: СМИ, уровня микроэлементов (медь, цинк, селен и марганец до начала лечения) и ТТГ, достигая диагностически значимой величины для моделей прогнозирования гематологической токсичности (94,20%) и общего белка (94,90%). В свою очередь, значимость моделей прогнозирования степени тяжести цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ЛПС и дизрегуляции артериального давления увеличивается на 14,10% с введением в нейросетевую модель дополнительных параметров: СМИ, уровня микроэлементов (медь, цинк, селен и марганец до начала лечения) и концентрации ТТГ в плазме крови больных РЖ, не достигая диагностической значимой величины, что указывает на необходимость проведения дальнейших изысканий в данном направлении. Наибольшую прогностическую значимость в моделях нейронных сетей для прогнозирования токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ имеют пол, возраст, рост, масса тела, ИМТ, ППТ, функциональный статус по шкале Карновского, СМИ, ТТГ, а также уровень микроэлементов крови (медь, цинк, селен, марганец), в свою очередь наименее весомыми предикторами являются стадия заболевания, схема лечения, гистологический тип опухоли и наличие сахарного диабета 2 типа (таблица

Таким образом, нам удалось разработать базовую систему прогностических маркеров токсичности анемии, лейкопении, тромбоцитопении, гипопропротеинемии, степени тяжести цитолиза, тошноты, рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дизрегуляции артериального давления и повысить ее точность при включении СМИ, ТТГ и концентрации микроэлементов плазмы крови.

Таблица 6. Вклад предикторов в модели прогнозирования уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка крови, степени тяжести цитолита, тошноты

Предиктор	Наличие предиктора в модели прогнозирования / уровень значимости (%)					
	уровня гемоглобина крови	уровня лейкоцитов крови	уровня тромбоцитов крови	уровня общего белка крови	степени тяжести цитолита	степени тяжести тошноты
Пол	Включен 32,1%	Включен 11,8%	Включен 14,8%	Включен 76,3%	Включен 8,5%	Включен 20,6%
Возраст	Включен 100,0%	Включен 20,1%	Включен 98,1%	Включен 94,9%	Включен 65,6%	Включен 81,4%
Стадия заболевания	Включен 23,2%	Включен 20,2%	Включен 47,3%	Включен 41,1%	Включен 20,8%	Включен 33,4%
Схема лечения	Включен 23,5%	Включен 20,5%	Включен 38,6%	Включен 25,1%	Включен 50,2%	Включен 25,2%
Рост	Включен 41,2%	Включен 33,7%	Включен 42,8%	Включен 40,4%	Включен 35,9%	Включен 85,0%
Масса тела	Включен 48,3%	Включен 35,9%	Включен 44,8%	Включен 80,0%	Включен 79,8%	Включен 51,2%
ИМТ	Включен 89,3%	Включен 100,0%	Включен 87,1%	Включен 98,9%	Включен 100,0%	Включен 100,0%
Шкала Карновского	Включен 85,1%	Включен 38,4%	Включен 8,9%	Включен 45,1%	Включен 70,2%	Включен 38,4%
ППТ	Включен 39,7%	Включен 87,4%	Включен 17,4%	Включен 89,5%	Включен 79,2%	Включен 71,8%
Гистологический тип опухоли	Включен 5,7%	Включен 26,3%	Включен 30,9%	Включен 61,2%	Включен 2,8%	Включен 19,1%
Сахарный диабет 2 типа	Включен 12,6%	Включен 7,4%	Включен 8,2%	Включен 10,0%	Включен 14,8%	Включен 19,9%
СМИ до лечения	Включен 8,1%	Включен 33,2%	Включен 74,3%	Включен 100,0%	Включен 97,5%	Включен 98,7%
Медь до лечения	Включен 20,1%	Включен 81,1%	Включен 85,0%	Включен 20,9%	Включен 25,7%	Включен 53,6%
Цинк до лечения	Включен 89,2%	Включен 48,4%	Включен 30,2%	Включен 75,5%	Включен 57,7%	Включен 73,0%
Селен до лечения	Включен 81,1%	Включен 18,9%	Включен 100,0%	Включен 38,8%	Включен 25,1%	Включен 79,0%
Марганец до лечения	Включен 85,2%	Включен 58,9%	Включен 60,9%	Включен 15,4%	Включен 38,3%	Включен 43,2%
ТТГ до лечения	Включен 91,3%	Включен 34,3%	Включен 98,9%	Включен 41,9%	Включен 58,5%	Включен 62,0%

Таблица 7. Вклад предикторов в модели прогнозирования степени тяжести рвоты, диареи, запора, стоматита, алопеции, ладонно-подошвенного синдрома, дизрегуляции артериального давления

Предиктор	Наличие предиктора в модели прогнозирования / уровень значимости (%)						
	степени тяжести рвоты	степени тяжести диареи	степени тяжести запора	степени тяжести стоматита	степени тяжести алопеции	степени тяжести ЛПС	дизрегуляция АД
Пол	Включен 16,2%	Включен 17,4%	Включен 13,7%	Включен 17,0%	Включен 34,9%	Включен 18,2%	Включен 19,3%
Возраст	Включен 100,0%	Включен 57,7%	Включен 31,8%	Включен 47,5%	Включен 31,4%	Включен 28,0%	Включен 100,0%
Стадия заболевания	Включен 21,5%	Включен 16,0%	Включен 20,7%	Включен 35,3%	Включен 34,0%	Включен 16,3%	Включен 10,8%
Схема лечения	Включен 20,3%	Включен 15,3%	Включен 24,0%	Включен 40,3%	Включен 32,0%	Включен 19,4%	Включен 34,8%
Рост	Включен 42,0%	Включен 61,5%	Включен 30,9%	Включен 58,9%	Включен 39,0%	Включен 7,4%	Включен 84,2%
Масса тела	Включен 75,1%	Включен 100,0%	Включен 67,4%	Включен 35,1%	Включен 100,0%	Включен 100,0%	Включен 30,8%
ИМТ	Включен 38,5%	Включен 25,2%	Включен 45,7%	Включен 16,0%	Включен 97,4%	Включен 18,4%	Включен 17,8%
Шкала Карновского	Включен 58,9%	Включен 18,1%	Включен 98,1%	Включен 80,2%	Включен 31,4%	Включен 36,9%	Включен 68,1%
ППТ	Включен 17,4%	Включен 19,6%	Включен 27,8%	Включен 78,4%	Включен 18,4%	Включен 17,4%	Включен 59,2%
Гистологический тип опухоли	Включен 18,3%	Включен 14,8%	Включен 12,3%	Включен 16,2%	Включен 30,4%	Включен 10,6%	Включен 30,5%
Сахарный диабет 2 типа	Включен 16,4%	Включен 7,3%	Включен 1,5%	Включен 5,7%	Включен 24,3%	Включен 10,6%	Включен 12,1%
СМИ до лечения	Включен 24,4%	Включен 94,1%	Включен 38,6%	Включен 58,4%	Включен 48,4%	Включен 7,5%	Включен 74,1%
Медь до лечения	Включен 26,0%	Включен 98,2%	Включен 38,3%	Включен 80,1%	Включен 32,1%	Включен 17,9%	Включен 32,6%
Цинк до лечения	Включен 75,4%	Включен 57,0%	Включен 11,2%	Включен 88,2%	Включен 37,4%	Включен 48,1%	Включен 57,0%
Селен до лечения	Включен 72,1%	Включен 57,4%	Включен 68,0%	Включен 57,2%	Включен 57,9%	Включен 10,5%	Включен 55,8%
Марганец до лечения	Включен 59,5%	Включен 16,3%	Включен 100,0%	Включен 100,0%	Включен 59,7%	Включен 57,3%	Включен 7,1%
ТТГ до лечения	Включен 58,0%	Включен 60,8%	Включен 78,5%	Включен 43,8%	Включен 33,3%	Включен 53,1%	Включен 78,1%

Выводы

1. Пациенты с впервые выявленным РЖ, нуждающиеся в проведении противоопухолевой лекарственной терапии, характеризуются преобладанием лиц пожилого возраста ($64,3 \pm 8,7$ лет) мужского пола (68,4%), отягощенных по сердечно-сосудистым заболеваниям (артериальная гипертензия (58,6%), сердечная недостаточность (51,3%), ИБС (10,5%)), патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (90,1%), эндокринопатиям (сахарный диабет 2 типа (15,8%), доброкачественная патология щитовидной железы (71,7%), проявляющаяся гипер- или гипотиреозом в 2,0% и 4,0%

наблюдений соответственно), доброкачественной патологии органов репродукции (90,8%), а также сниженным функциональным статусом по шкале Карновского в 90,0%, саркопенией в 88,3% на фоне низкого, нормального или повышенного ИМТ в 9,1%, 40,1%, и 50,8% наблюдений соответственно. В морфологической структуре заболевания преобладает низкодифференцированная аденокарцинома (58,6%). Стадийная структура впервые выявленного РЖ, требующая проведения лекарственной терапии, представлена I (1,3%), II

2. Плазменная концентрация меди, цинка, селена и марганца у больных РЖ на фоне полихимиотерапии характеризуется вариабельностью в пределах референсных значений, при этом отмечается достоверное снижение меди и цинка, повышение селена и марганца к пятому курсу лекарственной терапии, а также изменения показателей соотношения концентрации исследуемых микроэлементов.

3. Структура токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ после 8 курса полихимиотерапии представлена преимущественно кожными (100,0%) проявлениями, периферической полинейропатией (93,3%), гастроинтестинальной (62,1%), гематологической (46,7%), кардиоваскулярной (38,7%) токсичностью, а также гипопроотеинемией (30,7%) и гепатотоксичностью (25,3%). Степень токсичности нарастает в процессе лекарственной терапии с увеличением частоты тяжелых форм токсичности с 40,1% до 78,7% от четвертого к восьмому курсу лечения. IV и V степень токсичности не выявлены.

4. На основании оценки связей между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками больных, морфологической картиной и стадией РЖ с одной стороны и развитием токсических осложнений полихимиотерапии с другой, установлено, что наибольшей прогностической значимостью обладают возраст и антропометрические показатели больного (рост, масса тела, ИМТ, ППТ), индекс Карновского, концентрация ТТГ и показатели соотношения микроэлементов (медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец и селен/цинк) плазмы крови, исходный СМИ и скорость его снижения. Наименьшей прогностической значимостью в предикции токсических осложнений полихимиотерапии больных РЖ обладает пол пациента, морфологический тип опухоли и стадия онкологического процесса, схема противоопухолевого лекарственного лечения и сопутствующий сахарный диабет 2 типа. Вклад установленных предикторов в профиль токсичности вариабелен, что обуславливает их различную чувствительность в отношении характера и степени тяжести неблагоприятных событий.

5. Предложена система прогностических маркеров токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии больных РЖ с использованием искусственной нейронной сети, обладающей максимальной чувствительностью в отношении анемии (97,3%), высокой - в отношении лейкопении (91,2%), тромбоцитопении (90,4%), общего белка (91,2%) и умеренной чувствительностью - для остальных обнаруженных нежелательных явлений лекарственной терапии

Практические рекомендации

Для прогнозирования токсических осложнений полихимиотерапии больных РЖ необходимо:

1. оценивать тиреоидный статус пациента перед началом проведения противоопухолевой лекарственной терапии;
2. определять СМИ в процессе описания компьютерной томографии брюшной полости в динамике;
3. уточнять микроэлементный статус больных и соотношение в плазме крови таких элементов, как медь, цинк, селен, марганец в динамике;
4. использовать в повседневной практике разработанную систему прогностических маркеров (модели прогнозирования) гематологической токсичности и гипопроотеинемии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Алопеция в онкологии: практическое значение фундаментальных исследований / И. В. Станоевич, В. В. Хвостовой, Е. И. Тишина, В.И. Дьячкова, **Д.В. Петроченко** [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 128-140.
2. Фундаментальные аспекты биохимии селена и селенопротеинов: прикладное значение в онкологии / И.В. Станоевич, В.В. Хвостовой, **Д.В. Петроченко** [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 157-169

Список сокращений

РЖ – рак желудка

СМИ – скелетно-мышечный индекс

ТТГ – тиреотропный гормон

ИМТ – индекс массы тела

ППТ – площадь поверхности тела

ЕСОГ – Eastern Cooperative Oncology Group

СТСАЕ – Common Toxicity Criteria for Adverse Events